

# Universidad Nacional de Ingeniería

## Facultad de Ciencias



TESIS

**“Síntesis, caracterización y evaluación de un polímero molecularmente impreso (MIP) selectivo a curcumina”**

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE

**Licenciado en Química**

ELABORADO POR

**Sergio André Espinoza Torres**

 [0000-0002-2586-9007](https://orcid.org/0000-0002-2586-9007)

ASESORA

**MSc. Rosario Cristina López Cisneros**

 [0000-0002-8420-497X](https://orcid.org/0000-0002-8420-497X)

LIMA – PERÚ

2023

---

Citar/How to cite	Espinoza Torres [1]
-------------------	---------------------

---

Referencia/Reference	[1] S. Espinoza Torres, " <i>Síntesis, caracterización y evaluación de un polímero molecularmente impreso (MIP) selectivo a curcumina</i> " [Tesis de pregrado]. Lima (Perú): Universidad Nacional de Ingeniería, 2023.
Estilo/Style:	
IEEE (2020)	

---



---

Citar/How to cite	(Espinoza, 2023)
-------------------	------------------

---

Referencia/Reference	Espinoza, T. (2023). <i>Síntesis, caracterización y evaluación de un polímero molecularmente impreso (MIP) selectivo a curcumina</i> . [Tesis de pregrado, Universidad Nacional de Ingeniería]. Repositorio Institucional UNI.
Estilo/Style:	
APA (7ma ed.)	

---

***A mi familia,***

*Por motivarme y enseñarme que con esfuerzo y  
dedicación todo es posible.*

*A mi compañera de vida, por su intenso apoyo y  
tantas desveladas luchando juntos por nuestros  
sueños. Vamos por más en nuestra vida científica.*

## **Agradecimientos**

Es grato agradecer a las diferentes personas que hicieron posible el desarrollo de la presente tesis, empezando por mi asesora la Msc. Rosario López quien me brindó su apoyo durante todo este tiempo de trabajo en el laboratorio, en la organización de resultados y en las redacciones.

Agradezco también al Dr. Gino Picasso por la confianza al permitirme ser parte de este importante proyecto y guiarme en este trabajo de investigación.

A mi co-asesora la Dra. Pilar Taboada, quien me orientó en la toma de decisiones y me motivó a seguir adelante en cada etapa de investigación.

También agradezco al Dr. Sabir Khan pues su apoyo constante ha sido muy importante para lograr la difusión de este trabajo de investigación a través de una publicación científica.

A mis compañeros y profesores integrantes del Grupo de Investigación TecMARA (Tecnología de Materiales para Remediación Ambiental), por los diferentes momentos compartidos, su predisposición a siempre ayudar, por compartir sus conocimientos, por su apertura al trabajo en equipo y el apoyo brindado, ha sido un gusto conocerlos y trabajar junto a ustedes.

Finalmente, agradecer a CONCYTEC a través del programa PROCENCIA quienes financiaron el presente trabajo de tesis en el marco del concurso “PROYECTOS DE INVESTIGADORES INCORPORADOS”, según contrato o convenio [023-2019-FONDECYT-BM-INC.INV].

## Resumen

Un polímero molecularmente impreso (MIP) selectivo a curcumina fue sintetizado mediante polimerización en bulk, empleando curcumina como template, acrilamida como monómero funcional, dimetacrilato de etilenglicol como monómero estructural, ABCV como radical iniciador y acetonitrilo como solvente porógeno. Se lavó el polímero con una mezcla de metanol:ácido acético en proporciones 7:3 y 9:1, para remover la curcumina. Los espectros FT-IR para el MIP y NIP fueron similares, y presentaron picos característicos de EGDMA en 1722 y 1143  $\text{cm}^{-1}$  de los enlaces C=O y C-O, respectivamente. El TGA reflejó la estabilidad del polímero hasta 240°C en atmósfera inerte. El análisis de superficie señaló mayor área superficial BET en el MIP (28.5  $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ ) frente al NIP (18.5  $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ ). En el estudio de adsorción mediante espectrofotometría UV-Vis, se obtuvieron los parámetros óptimos: 60 minutos (tiempo de interacción), 2 mg (masa de adsorbente), 20  $\text{mg L}^{-1}$  (concentración de adsorbato) y mezcla de metanol-buffer (a pH 6). La cinética de adsorción fue de pseudo-segundo orden con un valor de  $Q_e = 16.2 \text{ mg g}^{-1}$  ( $R^2 = 0.999$ ) similar al experimental; y el proceso de adsorción se ajustó al modelo de Freundlich con  $1/n = 0.61$  y  $K_f = 1.96$  para el MIP. El estudio de selectividad proporcionó un factor de separación ( $\alpha$ ) de 15.8, el factor de impresión ( $I$ ) de 1.63 y el factor de selectividad específica de 1.56, indicando buena selectividad del MIP frente a interferentes. Los ensayos en muestras reales de alimentos mostraron porcentajes de recuperación superiores al 70%.

**Palabras claves:** Polímero molecularmente impreso (MIP), polimerización en bulk, adsorción, colorante, curcumina.

## Abstract

A curcumin-selective molecularly imprinted polymer (MIP) was synthesized by bulk polymerization using curcumin as template, acrylamide (AM) as functional monomer, ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) as structural monomer, ABCV as initiating radical, and acetonitrile as porogen solvent. The polymer was washed with a mixture of methanol:acetic acid in proportions 7:3 and 9:1, to remove the curcumin. The FT-IR spectra for MIP and NIP were similar, and presented characteristic peaks of EGDMA at 1722 and 1143  $\text{cm}^{-1}$  of the C=O and C-O bonds, respectively. The TGA reflected the stability of the polymer up to 240°C in an inert atmosphere. The surface analysis indicated a greater BET surface area in the MIP (28.5  $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ ) compared to the NIP (18.5  $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ ). In the adsorption study using UV-Vis spectrophotometry, the optimal parameters were obtained: 60 minutes (interaction time), 2 mg (mass of adsorbent), 20  $\text{mg L}^{-1}$  (adsorbate concentration) and methanol-buffer mixture (at pH 6). The adsorption kinetics were pseudo-second order with a value of  $Q_e = 16.2 \text{ mg g}^{-1}$  ( $R^2 = 0.999$ ) similar to the experimental one; and the adsorption process was adjusted to the Freundlich model with  $1/n = 0.61$  and  $K_f = 1.96$  for the MIP. The selectivity study provided a separation factor ( $\alpha$ ) of 15.8, the printing factor ( $I$ ) of 1.63 and the specific selectivity factor of 1.56, indicating good selectivity of the MIP against interferents. Tests on real food samples showed recovery percentages greater than 70%.

**Keywords:** Molecular imprinted polymer (MIP), bulk polymerization, adsorption, dye, curcumin.

## Tabla de Contenido

<b>Resumen</b> .....	<b>v</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>vi</b>
<b>Prólogo</b> .....	<b>xv</b>
<b>Glosario</b> .....	<b>xvi</b>
<b>Capítulo I: Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Descripción del problema de investigación</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Justificación científica</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3. Objetivos del estudio</b> .....	<b>4</b>
1.3.1. Objetivo general .....	4
1.3.2. Objetivos específicos.....	4
<b>1.4. Estado del arte</b> .....	<b>5</b>
<b>Capítulo II: Marco Teórico</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1. Curcumina</b> .....	<b>11</b>
<b>2.2. Polímero Molecularmente Impreso (MIP)</b> .....	<b>18</b>
2.2.1. Monómero funcional .....	21
2.2.2. Monómero estructural o agente entrecruzante.....	22
2.2.3. Iniciador de polimerización .....	23
2.2.4. Solvente porógeno .....	24
<b>2.3. Caracterización de MIP</b> .....	<b>25</b>
2.3.1. Espectrofotometría UV-visible .....	25
2.3.2. Espectroscopía FT- IR.....	26
2.3.3. Análisis termogravimétrico (TGA) .....	28
2.3.4. Fisorción de N <sub>2</sub> por el método BET .....	29
<b>Capítulo III: Desarrollo del trabajo de investigación</b> .....	<b>31</b>

<b>3.1. Materiales y equipos .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2. Propuesta metodológica.....</b>	<b>32</b>
<b>3.3. Parte experimental .....</b>	<b>33</b>
3.3.1. Selección del monómero funcional y monómero estructural .....	33
3.3.2. Síntesis del MIP selectivo al colorante curcumina .....	35
3.3.3. Evaluación del MIP por reinsertión del colorante curcumina a diferentes condiciones .....	38
3.3.4. Estudio de selectividad .....	39
3.3.5. Estudio en muestras reales .....	40
<b>Capítulo IV: Análisis y discusión de resultados .....</b>	<b>42</b>
<b>4.1. Simulación computacional .....</b>	<b>42</b>
<b>4.2. Caracterización de los polímeros sintetizados .....</b>	<b>44</b>
4.2.1. Caracterización FTIR.....	44
4.2.2. Análisis termogravimétrico (TGA) .....	46
4.2.3. Análisis de fisisorción de N <sub>2</sub> por el método BET .....	47
<b>4.3. Estudio de la adsorción de los polímeros .....</b>	<b>49</b>
4.3.1. Espectros de absorbancia .....	49
4.3.2. Remoción de la molécula de curcumina de la estructura del MIP .....	51
4.3.3. Cálculo del pKa del colorante curcumina .....	51
4.3.4. Prueba de degradación a diferentes pH.....	53
4.3.5. Isotermas de adsorción .....	55
<b>4.4. Cinética de adsorción de MIP y NIP .....</b>	<b>59</b>
<b>4.5. Modelamiento de isoterma de adsorción.....</b>	<b>61</b>
<b>4.6. Estudio de selectividad del MIP para curcumina .....</b>	<b>62</b>
<b>4.7. Aplicación del MIP en muestras comerciales de cúrcuma.....</b>	<b>67</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>71</b>

<b>Recomendaciones.....</b>	<b>72</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>73</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>86</b>

## Lista de Tablas

<b>Tabla 1:</b> Métodos de detección de curcumina en diferentes matrices.....	10
<b>Tabla 2:</b> Métodos de detección de otros colorantes en diferentes matrices.....	10
<b>Tabla 3:</b> Regulación de curcumina en alimentos (Codex Alimentarius, 2019).....	13
<b>Tabla 4:</b> Ventajas y desventajas de diferentes métodos de síntesis de MIPs. ....	21
<b>Tabla 5:</b> Monómeros para la simulación computacional .....	34
<b>Tabla 6:</b> Cantidades de reactivos usados para la síntesis de MIP .....	36
<b>Tabla 7:</b> Bandas del espectro FT-IR de la curcumina .....	46
<b>Tabla 8:</b> Parámetros obtenidos por el método BET para el MIP y NIP .....	48
<b>Tabla 9:</b> Clasificación de poros según IUPAC .....	48
<b>Tabla 10:</b> Condiciones óptimas para el proceso de adsorción de Curcumina.....	59
<b>Tabla 11:</b> Ecuaciones cinéticas de pseudo-primero y pseudo-segundo orden .....	59
<b>Tabla 12:</b> Resultados de ajustes cinéticos de adsorción de pseudo-primero y pseudo-segundo orden.....	60
<b>Tabla 13:</b> Modelo de isoterma de adsorción según Langmuir y Freundlich .....	61
<b>Tabla 14:</b> Resultados de ajustes lineales de las isotermas de adsorción.....	62
<b>Tabla 15:</b> Resultados obtenidos de selectividad con interferentes.....	66
<b>Tabla 16:</b> Datos experimentales empleados y obtenidos en los ensayos de adición estándar de CR.....	67
<b>Tabla 17:</b> Datos experimentales empleados y obtenidos en los ensayos de adición estándar de CC.....	68
<b>Tabla 18:</b> Resultados de adsorción de curcumina en muestras naturales .....	69

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> Descripción esquematizada del problema de investigación.....	1
<b>Figura 2</b> Publicaciones de polímeros de impresión molecular desde 2010. Fuente: Science Direct (octubre 2022).....	6
<b>Figura 3</b> Distribución porcentual de las publicaciones sobre Polímeros Molecularmente Impresos selectivos a colorantes textiles, alimentos y otros, desde 2010. Fuente: Science Direct (octubre 2022).....	7
<b>Figura 4</b> Número de publicaciones sobre polímeros de impresión molecular para alimentos desde 2010. Fuente: Science Direct (octubre 2022) .....	8
<b>Figura 5</b> Planta de cúrcuma longa.....	11
<b>Figura 6</b> Esquema de los beneficios del consumo de curcumina .....	11
<b>Figura 7</b> Productos comerciales que poseen curcumina en su contenido .....	12
<b>Figura 8</b> Metanil yellow (izquierda) y cromato de plomo (II) (derecha) .....	12
<b>Figura 9</b> Estructura química de la curcumina .....	13
<b>Figura 10</b> (a) Tautomería ceto-enol, forma ceto y (b) forma enol de la curcumina (Slika & Patra, 2020).....	14
<b>Figura 11</b> Estructuras químicas de la curcumina a diferentes pKa .....	15
<b>Figura 12</b> Estabilidad de la curcumina según el pH (Wang et al., 1997).....	15
<b>Figura 13</b> Productos obtenidos en la degradación de curcumina (Zheng & McClements, 2020) .....	16
<b>Figura 14</b> Espectros de absorción de curcumina en diferentes solventes (Patra & Barakat, 2011) .....	17
<b>Figura 15</b> Espectros de absorción de curcumina en soluciones etanol-agua a diferentes pH (Zsila et al., 2004).....	18

<b>Figura 16</b> Diagrama de síntesis de un polímero de impresión molecular.....	19
<b>Figura 17</b> Algunos métodos de síntesis de MIP (Bitas & Samanidou, 2018) .....	20
<b>Figura 18</b> Estructura química de los principales monómeros funcionales.....	22
<b>Figura 19</b> Estructuras químicas de los principales monómeros estructurales.....	23
<b>Figura 20</b> Estructuras químicas de los radicales iniciadores .....	23
<b>Figura 21</b> Mecanismo de polimerización de EGDMA usando AIBN como generador de radicales libres en etapas de: (a) Iniciación y (b) Propagación. ....	24
<b>Figura 22</b> Estructuras químicas de los principales solventes porogénicos polares para síntesis de MIPs. ....	25
<b>Figura 23</b> Espectro de absorbancia (izquierda) y linealización (derecha) .....	26
<b>Figura 24</b> Modos de vibración molecular de la espectroscopia IR .....	27
<b>Figura 25</b> Números de onda de los modos de vibración más comunes.....	28
<b>Figura 26</b> TGA de curcumina húmeda (Medina-Franco, 2019).....	29
<b>Figura 27</b> (a)Tipos de isoterma y (b) tipos de histéresis (Thommes et al., 2015).....	30
<b>Figura 28</b> Equipos de (a) espectroscopía FT-IR y de (b) fisisorción de N <sub>2</sub> .....	32
<b>Figura 29</b> Equipo para análisis de termogravimetría. ....	32
<b>Figura 30</b> Diagrama experimental de la síntesis de MIP para curcumina .....	35
<b>Figura 31</b> Síntesis de MIP y NIP en baño de aceite a 70°C .....	36
<b>Figura 32</b> Polímeros sintetizados MIP (izquierda) y NIP (derecha).....	37
<b>Figura 33</b> Sistema de lavado en soxhlet: (a) MIP empacado y solvente en balón, (b) solvente retira el colorante, (c) cambio de solvente para continuar la extracción .....	37
<b>Figura 34</b> (a) MIP antes de lavado y (b) después de lavado en soxhlet .....	38

<b>Figura 35</b> Proceso de prueba de adsorción.....	39
<b>Figura 36</b> Preparación de soluciones por el método de adición estándar.....	41
<b>Figura 37</b> Curva de adición estándar (Kahl et al., 2018).....	41
<b>Figura 38</b> Simulación computacional.....	42
<b>Figura 39</b> Interacción no covalente curcumina – MAA.....	43
<b>Figura 40</b> Interacción no covalente curcumina – AM.....	44
<b>Figura 41</b> Espectros FT-IR de la curcumina, EGDMA, MIP y NIP .....	45
<b>Figura 42</b> Análisis termogravimétrico de polímeros MIP y NIP .....	47
<b>Figura 43</b> (a) Isotermas BET para MIP y NIP; (b) BJH desorción.....	49
<b>Figura 44</b> Soluciones de Curcumina en metanol:buffer BR pH 6 (1:1) .....	50
<b>Figura 45</b> Espectro de absorbancia de curcumina en solución metanol:buffer BR pH 6 y curva de calibración.....	50
<b>Figura 46</b> Espectros de absorbancia obtenidos en el lavado de MIP y NIP durante diferentes tiempos .....	51
<b>Figura 47</b> Gráfica de absorbancia a 430 nm en función del pH.....	52
<b>Figura 48</b> Estructura de curcumina en función del pKa experimental (a) forma ceto (b) forma enol (c) forma básica .....	52
<b>Figura 49</b> Prueba de degradación de curcumina a diferentes valores de pH.....	53
<b>Figura 50</b> Propuesta de mecanismo de síntesis y adsorción del MIP .....	54
<b>Figura 51</b> Isotherma de adsorción para el pH óptimo.....	55
<b>Figura 52</b> Isotherma de adsorción para el tiempo óptimo.....	56
<b>Figura 53</b> Isotherma de adsorción para la masa óptima.....	57

<b>Figura 54</b> Isotherma de adsorción para la concentración óptima .....	58
<b>Figura 55</b> Estudio de la adsorción en diferentes solventes.....	58
<b>Figura 56</b> Modelo cinético de adsorción de (a) pseudo-primer orden y (b) pseudo-segundo orden para el MIP y NIP .....	60
<b>Figura 57</b> Isotermas de adsorción del modelo de Langmuir (izquierda) y de Freundlich (derecha) .....	61
<b>Figura 58</b> Estructuras químicas de los interferentes usados para los análisis de selectividad.....	63
<b>Figura 59</b> Espectros de absorbancia de Ivermectina en metanol:buffer BR (1:1) a pH 6, y la curva de calibración obtenida con sus parámetros respectivos .....	63
<b>Figura 60</b> Espectros de absorbancia de sunset yellow en metanol:buffer BR (1:1) a pH 6, y la curva de calibración obtenida con sus parámetros respectivos .....	64
<b>Figura 61</b> Espectros de absorbancia de Acid blue 29 en metanol:buffer BR (1:1) a pH 6, y la curva de calibración obtenida con sus parámetros respectivos .....	64
<b>Figura 62</b> Espectro de absorbancia de Tartrazina en metanol:buffer BR (1:1) a pH 6, y la curva de calibración obtenida con sus parámetros respectivos.....	65
<b>Figura 63</b> Capacidad de adsorción de interferentes en el estudio de selectividad.....	65
<b>Figura 64</b> Curva de adición estándar de cúrcuma (raíz).....	68
<b>Figura 65</b> Curva de adición estándar de cúrcuma (condimento) .....	69

## Prólogo

La presente tesis está constituida por 4 capítulos, el contenido de cada capítulo se presenta a continuación:

El capítulo I presenta la problemática, justificación social y científica, los objetivos principales de la investigación y, por último, los antecedentes relacionados al desarrollo de polímeros de impresión molecular y sus aplicaciones, especialmente en curcumina.

En el capítulo II se desarrollan los conceptos indispensables para el desarrollo de la presente tesis.

En el capítulo III se presenta la metodología propuesta, el procedimiento experimental desarrollado y las técnicas de caracterización empleadas para el estudio de los polímeros sintetizados.

En el capítulo IV se presentan y justifican los resultados experimentales obtenidos de las caracterizaciones a los polímeros, además de los resultados de los ensayos de adsorción para la optimización de parámetros; estudio cinético y de modelo de adsorción; la selectividad del MIP frente a otros compuestos y el análisis en muestras de alimentos reales de curcumina.

Finalmente, se presentan las conclusiones de la tesis desarrollada.

## Glosario

AB29: Acid blue 29

ABCV: Ácido azobis-cianoaléxico

AIBN: Azobisisobutironitrilo

AM: Acrilamida

BET: Brunauer, Emmett, Teller

BJH: Barrett, Joyner y Halenda

CC: Cúrcuma (condimento)

CR: Cúrcuma (raíz)

CUR: Curcumina

EGDMA: Dimetacrilato de etilenglicol

FTIR: Infrarrojo por transformada de Fourier

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficiencia

IVER: Ivermectina

MAA: Ácido metaacrílico

ME: Monómero estructural

MF: Monómero funcional

MIP: Polímero molecularmente impreso

NIP: Polímero molecular no impreso

RI: Radical iniciador

SY: Sunset yellow

TAR: Tartrazina

TGA: Análisis termogravimétrico

TRIM: Trimetilol propano trimetacrilato

# Capítulo I: Introducción

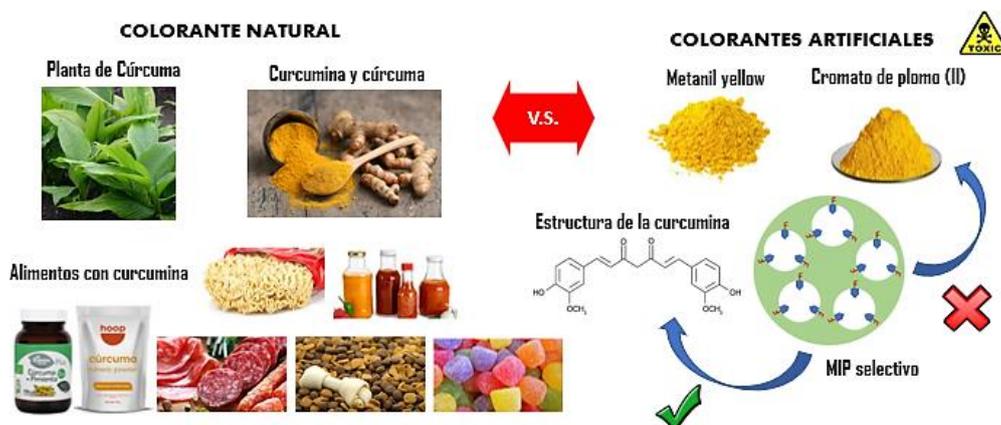
## 1.1. Descripción del problema de investigación

En las últimas décadas, el consumo de productos naturales para tratar enfermedades o infecciones a la salud humana ha ido incrementándose. Uno de los productos naturales con mayores beneficios a la salud es la curcumina, colorante que proviene de la planta cúrcuma longa. Diversas investigaciones han mostrado los beneficios de su consumo en pacientes con enfermedades como Alzheimer (Voulgaropoulou et al., 2019), Parkinson (Obulesu, 2021), artritis reumatoide (Ebrahimzadeh et al., 2021), entre otras; lo que ha logrado posicionar a este producto natural con un importante costo en el mercado. La curcumina está presente en algunos productos de consumo humano diario como fideos, golosinas, o harinas, sin embargo, suele ser adulterada con otros colorantes altamente tóxicos como: metanil yellow (Dhokal et al., 2016a) y cromato de plomo (II) (Paranthaman et al., 2021a).

De esta manera, en el presente trabajo de tesis se pretende aportar una solución a la problemática descrita, mediante la elaboración de un nuevo polímero de impresión molecular selectivo y específico al colorante curcumina con el fin de identificar el contenido real en alimentos y comprobar si un producto está adulterado (ver Figura 1).

**Figura 1**

*Descripción esquematizada del problema de investigación*



## 1.2. Justificación científica

En el Perú, el interés por el consumo de productos naturales se ha incrementado en los últimos años. La curcumina es uno de los productos que ha recibido gran interés gracias a que presenta propiedades medicinales (Fu et al., 2021). Por lo tanto, el presente trabajo aborda la problemática descrita en 1.1 mediante la preparación de polímeros con cavidades de reconocimiento específicas a curcumina. Los polímeros molecularmente impresos son un claro ejemplo de esto pues son sintetizados usando la molécula de interés y luego retirándola, dejando cavidades en la estructura del polímero con enlaces afines a dicha molécula.

Los polímeros de impresión molecular han ganado un lugar como sistemas de reconocimiento de compuestos en diversas matrices complejas gracias a que cuentan con tres características únicas: estructura definida, reconocimiento específico y aplicación en diversas áreas científicas, esto les ha permitido ser usados en: purificación de aguas contaminadas, degradación de compuestos, catálisis en anticuerpos artificiales, entre otros, debido a su alta estabilidad física, sencilla preparación, notable robustez y bajo coste (Chen et al., 2016).

Esta investigación se realiza en tres etapas principales: (1) la síntesis de un polímero molecularmente impreso (MIP) selectivo a curcumina mediante polimerización en bulk, donde se diseñará la estructura del polímero y sus interacciones con la molécula de curcumina. Este es un método de síntesis rápido que produce polímeros de alta pureza; (2) la formación de cavidades selectivas mediante la extracción de curcumina de la estructura del polímero sintetizado, dicha extracción se realiza usando solventes como metanol u otros afines a la curcumina; y (3) la readsorción de curcumina de diferentes matrices para su detección y cuantificación con las cavidades formadas en la etapa 2. En esta última etapa se evaluará la selectividad del polímero frente a otros

analitos diferentes a la curcumina. Cada una de estas etapas son importantes para la correcta elaboración de un polímero molecularmente impreso selectivo.

Cabe resaltar que la readsorción del colorante debe tener especial cuidado con el pH pues la curcumina tiene en su estructura tres oxígenos protonados por lo que presenta tres valores pKa: 8.38, 9.88 y 10.55. Esto se ve reflejado en el cambio de color del colorante y su degradación frente a la luz.

El correcto funcionamiento del polímero MIP sintetizado es respaldado por los análisis de área superficial, porosidad, estructura y morfología, así como por sus resultados de selectividad frente a interferentes donde se logra comprobar su capacidad selectiva hacia la curcumina.

Los MIPs elaborados nos permiten cuantificar la curcumina en alimentos y bebidas, de esta manera, poder evaluar su presencia real en ciertos alimentos, para comprobar que no se haya adulterado; y su contenido, para verificar que se cumpla con la cantidad ofrecida en el etiquetado o que no se sobrepase del límite permisible en determinados alimentos.

### **1.3. Objetivos del estudio**

#### **1.3.1. Objetivo general**

- Desarrollar un polímero molecularmente impreso selectivo a curcumina.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Sintetizar un polímero molecularmente impreso (MIP) selectivo a la curcumina por el método de polimerización en bulk.
- Caracterizar los polímeros sintetizados (MIP y NIP) mediante las técnicas de Espectroscopía FT-IR, Termogravimetría (TGA) y Fisisorción de N<sub>2</sub>.
- Evaluar y optimizar la capacidad de adsorción del MIP frente a un polímero de control (NIP) mediante Espectrofotometría UV-vis.
- Estudiar la cinética de adsorción y su modelo de isoterma de adsorción.
- Evaluar la selectividad del polímero (MIP) frente a otros interferentes.
- Cuantificar la capacidad de adsorción del MIP en muestras de alimentos reales de curcumina.

#### 1.4. Estado del arte

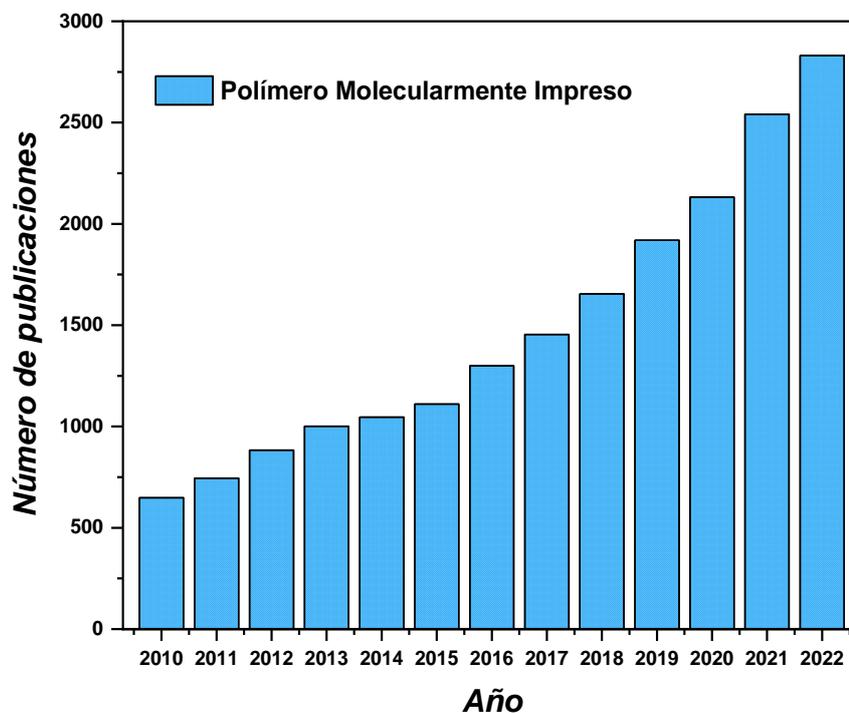
La curcumina es el colorante principal de la planta *curcuma longa*, un alimento que presenta muchos beneficios para la salud humana, como sus propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas, antivirales, etc. Su gran importancia ha llevado a emplear diversos métodos para su detección y cuantificación tales como: HPLC (Rodriguez et al., 2021; Su et al., 2011), espectrofotometría UV-visible (Jasim & Ali, 1988a; Sharma et al., 2012a), fluorescencia (Guo et al., 2022; Petrova et al., 2016), electroquímica (Ahmed et al., 2022), entre otros. El método más usado es la espectrofotometría UV-visible debido a su simplicidad, alta eficiencia y buena confiabilidad. Sin embargo, debido a la baja concentración de curcumina en alimentos (Codex Alimentarius, 2019) resulta difícil el uso de la espectrofotometría UV-visible por lo complicado del tratamiento previo en las matrices complejas de estos alimentos (X. Liu et al., 2016a). Frente a estas complicaciones surge el desarrollo de materiales de reconocimiento sintéticos capaces de unirse a moléculas específicas para su detección o eliminación de matrices complejas. Estos materiales presentan una similar interacción que los anticuerpos y enzimas, pero cuentan con una gran estabilidad y robustez en diversas condiciones ambientales y químicas (De Middeler et al., 2016). Entre los receptores sintéticos que poseen una capacidad de reconocimiento específica, el polímero con impresión molecular (MIP) es uno de ellos. Sus principales ventajas son su adsorción selectiva, alta estabilidad estructural y resistencia a la degradación (Söylemez et al., 2021).

Los polímeros molecularmente impresos han sido estudiados ampliamente como sistemas de detección específicos desde hace muchos años. En la Figura 2, recopilamos el número de las publicaciones desde el año 2010 mediante la búsqueda

simples en Web of Science (WoS), donde se observa que el interés científico hacia los MIPs tiene un incremento año a año.

**Figura 2**

*Publicaciones de polímeros de impresión molecular desde 2010. Fuente: Science Direct (octubre 2022)*



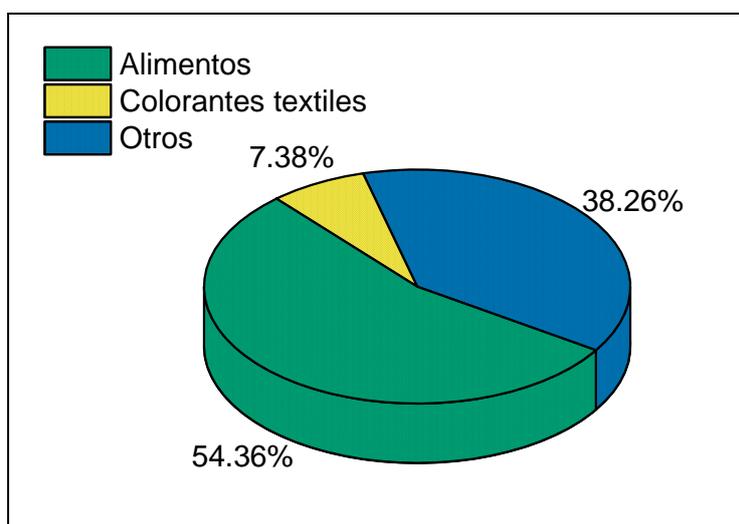
Una de las aplicaciones de los MIPs es su uso para la detección de fármacos comúnmente consumidos: entre ellos, la amoxicilina en agua mediante un MIP sintetizado vía sol-gel obteniendo una capacidad de adsorción 16 veces mayor que el NIP (Ayankojo et al., 2018). El ciprofloxacino también ha sido analizado como contaminante en leche, fue detectado mediante un MIP magnético que fue sintetizado usando ácido acrílico y 1-vinilimidazol como co-monómeros obteniendo un porcentaje de adsorción alrededor del 87% (Silva et al., 2021). Otro fármaco muy consumido es el paracetamol, el cual ha sido analizado en plasma humano mediante un sensor electroquímico con nanoMIPs con la técnica de voltametría de pulso diferencial obteniendo un 98% de recuperación y rápida respuesta en un rango lineal entre 0.1 y 1 mM (Alanazi et al., 2021).

Su aplicación en aguas contaminadas por colorantes textiles fue estudiada por Luna Quinto et al., quienes en el 2020 desarrollaron un MIP para la determinación del colorante acid violet 19. La cuantificación fue realizada mediante espectrofotometría UV-visible obteniendo una capacidad de adsorción para el MIP de 6.93 mg g<sup>-1</sup> y área superficial BET 229.6 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>, 3 y 7 veces superior al NIP respectivamente (Luna Quinto et al., 2020a). Otro colorante estudiado fue el acid green 16 donde se obtiene un 83% de adsorción para el MIP, 6.91 de factor de impresión y cerca del 100% de porcentaje de recuperación (Foguel et al., 2017a). Además, en colorantes naturales en alimentos (Villa et al., 2021) como congo red o metanil yellow (F. Liu et al., 2015; Shereema et al., 2018).

En este trabajo, se da especial atención a los polímeros de impresión molecular con aplicaciones en alimentos, las cuales representan la aplicación con más del 50% de investigaciones realizadas desde el 2010, como se observa en la Figura 3.

**Figura 3**

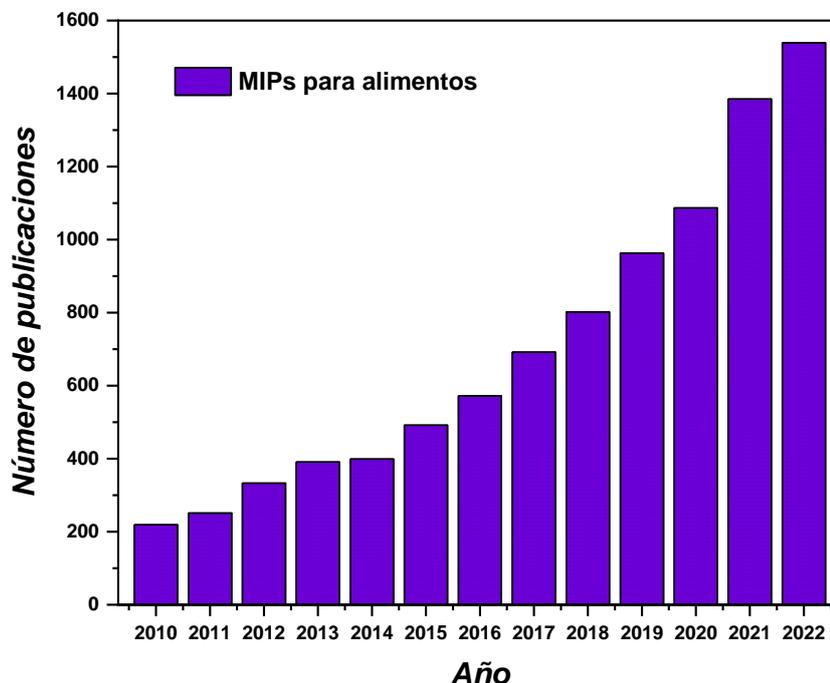
*Distribución porcentual de las publicaciones sobre Polímeros Molecularmente Impresos selectivos a colorantes textiles, alimentos y otros, desde 2010. Fuente: Science Direct (octubre 2022)*



En la Figura 4, se muestra en crecimiento del número de publicaciones de MIPs enfocados en alimentos desde el 2010, lo que evidencia una línea de investigación importante en ciencias que crece año a año.

**Figura 4**

Número de publicaciones sobre polímeros de impresión molecular para alimentos desde 2010. Fuente: Science Direct (octubre 2022)



Algunas de estas investigaciones fueron la aplicación de MIPs para la detección ácido caféico en matrices complejas de manzana, papaya, kiwi y cereza donde se obtuvieron valores de adsorción menores que  $1 \mu\text{g g}^{-1}$  (Fan et al., 2016). También fueron desarrollados MIPs para la detección de ácido caféico en matrices complejas como muestras de jugo de naranja y jugo de manzana obteniendo una capacidad de adsorción de  $14.84 \text{ mg g}^{-1}$  y límites de detección menores que  $0.01 \text{ mg L}^{-1}$  (Xiang et al., 2017).

El estudio de colorantes amarillos tóxicos como el colorante sunset yellow fue desarrollado empleando MIP soportados en nanotubos de carbono. Con estos polímeros se detectaron los colorantes en muestras de caramelos, chocolates, jugos de durazno y mermeladas mediante voltametría de pulso diferencial en el rango lineal de  $0.05 - 100 \mu\text{M}$ , obteniendo un límite de detección de  $0.005 \mu\text{M}$  (Arvand et al., 2017).

Otro grupo de colorantes estudiados ha sido el Sudán I – IV para lo cual se prepararon MIP por el método RAFT. El tiempo de adsorción para los ensayos de

adsorción fue de solo 18 minutos, obteniendo como límite de detección 21 – 55 ng L<sup>-1</sup> al analizar salsa de tomate y salsa de ají picante mediante SPME acoplado con cromatografía líquida y espectrometría de masas (Hu et al., 2012).

Dada la importancia biológica de la curcumina, han sido preparados diferentes tipos de polímeros de impresión molecular (MIP). El primero de estos fue un MIP monodispersivo donde usaron metacrilamida y 4-vinilpiridina como co-monómeros funcionales, divinilbenceno como monómero estructural en un medio de tolueno. Se obtuvieron tamaños de partícula de 3.3±0.09 µm y buena selectividad para la detección de curcuminoides (Kitabatake et al., 2013).

También fueron preparados MIP magnéticos (MMIP) para curcumina usando ácido metaacrílico, TRIM y AIBN para la síntesis de MIP sobre nanopartículas de magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) para aplicar en muestras de curry y ginger usando espectrofotometría UV-vis obteniendo resultados del rango lineal entre 1 y 8 µg mL<sup>-1</sup> y límite de detección (LOD) de 1.31 µg mL<sup>-1</sup> con porcentajes de recuperación superiores al 80% (X. Liu et al., 2016a).

Por otro lado, fue preparado una clase de polímeros de impresión molecular termosensible con nanopartículas magnéticas, la capacidad de adsorción obtenida fue 77 mg g<sup>-1</sup> con una rápida respuesta en 10 minutos, se obtuvo un factor de impresión de 2.4, con buena selectividad en presencia de moléculas de estructuras análogas como benzofenona y ftalimida; y fácil separación mediante un campo magnético externo (Sedghi et al., 2018).

En las Tablas 1 y 2 se resumen los métodos empleados y sus resultados en la detección de curcumina y otros colorantes, respectivamente.

**Tabla 1***Métodos de detección de curcumina en diferentes matrices*

<b>Método de detección</b>	<b>Descripción</b>	<b>Rango lineal y Límite de detección (LOD)</b>	<b>Autores</b>
UV-Vis	MMIP para curcumina en curry y ginger	1 – 8 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 1.31 $\mu\text{g mL}^{-1}$	(X. Liu et al., 2016b)
UV-Vis	Espicias de curcumina	0.01 – 15 $\text{mg L}^{-1}$ 1 $\text{mg L}^{-1}$	(Jasim & Ali, 1988b)
UV-Vis	Curcumina en fármacos	1 – 7 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 0.05 $\mu\text{g mL}^{-1}$	(Sharma et al., 2012b)
HPLC	Detección de curcumina en plasma de ratas	5.04 – 1260 $\text{ng mL}^{-1}$ 1.51 $\text{ng mL}^{-1}$	(Su et al., 2011)
HPLC	Curcuminoides en microemulsiones	0.1 – 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 3 $\text{ng mL}^{-1}$	(Rodriguez et al., 2021)
Fluorescencia	Extracto de curcumina	0.15 – 18 $\mu\text{M}$ 0.04 $\mu\text{M}$	(Guo et al., 2022)
Fluorescencia	Suplementos de curcumina	1 – 10 $\mu\text{M}$ 0.3 $\mu\text{M}$	(Petrova et al., 2016)
Voltametría de pulso diferencial	Curcumina en turméricos	1 – 180 $\mu\text{M}$ 0.04 $\mu\text{M}$	(Ahmed et al., 2022)

**Tabla 2***Métodos de detección de otros colorantes en diferentes matrices*

<b>Método de detección</b>	<b>Descripción</b>	<b>Rango lineal y Límite de detección (LOD)</b>	<b>Autores</b>
Espectroscopía FT-IR y espectroscopía Raman	Detección de colorante sunset yellow en alimentos	5% en masa (5 – 30%) 1% en masa (1 – 30%)	(Dhakal et al., 2016a)
HPLC	MIP para colorante Congo red en alimentos	0.1 – 6.0 $\text{mM}$ 0.07 $\mu\text{g/kg}$	(F. Liu et al., 2015)
Fluoro-espectrometría	MMIP para Rodamina B en alimentos	0.04 – 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 1.05 $\mu\text{g/L}$	(X. Liu et al., 2014)
HPLC – electroquímica	Detección de curcuminoides en cúrcuma longa	0.208 – 41.6 $\mu\text{M}$ 0.0416 $\mu\text{M}$	(Long et al., 2014)
Voltametría de pulso diferencial	Detección de metanill yellow en muestras adulteradas de cúrcuma	0.06 – 40 $\mu\text{M}$ 0.03 $\mu\text{M}$	(Shereema et al., 2018)

## Capítulo II: Marco Teórico

### 2.1. Curcumina

La curcumina es el principal pigmento responsable de la coloración amarilla en productos de la planta de familia Zingiberaceae (Lestari & Indrayanto, 2014a) (Figura 5).

**Figura 5**

*Planta de cúrcuma longa*



Es un compuesto polifenol natural que se encuentra en rizomas de cúrcuma, presenta amplias propiedades medicinales como anticancerígena, antiviral, antiinflamatoria, antioxidante, antibacterial y antidiabética, además ayuda a disminuir los efectos del COVID-19 (Babaei et al., 2020; Kunnumakkara et al., 2017). La curcumina tiene también grandes beneficios en el tratamiento del Alzheimer como potenciador cognitivo evitando la neurotoxicidad y degradación de las células cerebrales (Voulgaropoulou et al., 2019). Otros beneficios que presenta el consumo de curcumina son sus propiedades antiartríticas, antiateroescleróticas, antidepresivas y antienvjecimiento (Aggarwal et al., 2013) (Figura 6).

**Figura 6**

*Esquema de los beneficios del consumo de curcumina*



Sus beneficiosas propiedades han hecho que sea ampliamente consumida en la industria alimentaria en bebidas de ginger, en especias con jengibre y curry en polvo (Silva-Buzanello et al., 2015) (Figura 7). Además, en la industria farmacéutica y cosmética también se ha empleado este colorante (Lucas et al., 2020).

**Figura 7**

*Productos comerciales que poseen curcumina en su contenido*



Debido a los grandes beneficios que ofrece, la curcumina suele ser adulterada con compuestos que presentan apariencia similar pero que son altamente tóxicos como el metanil yellow y el cromato de plomo (II) (Figura 8) (Dhakal et al., 2016b; Paranthaman et al., 2021b).

**Figura 8**

*Metanil yellow (izquierda) y cromato de plomo (II) (derecha)*



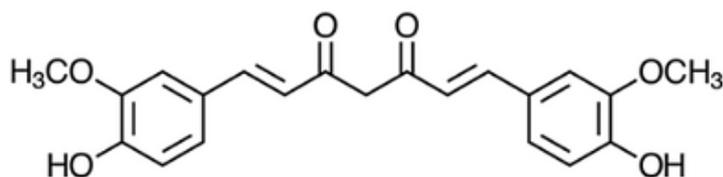
El uso de curcumina en la industria alimentaria presenta ciertas restricciones o límites máximos permisibles como aditivos en alimentos, como se muestra en la Tabla 3 (Codex Alimentarius, 2019).

**Tabla 3***Regulación de curcumina en alimentos (Codex Alimentarius, 2019)*

<b>Producto</b>	<b>Dosis máxima (mg de aditivo/kg de alimento)</b>	<b>Vigencia desde</b>
Bebidas lácteas líquidas aromatizadas	150	2017
Dulces (duros y blandos), turrone	300	2019
Goma de mascar	300	2019
Decoraciones de pastelería	500	2019
Pastas y fideos precocidos	500	2019
Sopas y caldos	50	2015

La curcumina es un polifenol lipofílico insoluble en agua, pero soluble en solventes orgánicos como etanol y acetona, es insoluble en pH ácido y neutro y un poco soluble en medio básico o extremadamente ácido (Slika & Patra, 2020).

Estructuralmente se clasifica dentro de la familia de los diarilheptanoides, productos naturales cuyas estructuras poseen dos restos arilo, hidroxilo u oxo sustituidos unidos entre sí a través de una cadena carbonada de 7 átomos que posee una función 1,3-dicarbonílica y diversas insaturaciones (González-Albadalejo et al., 2015) como se observa en la Figura 9.

**Figura 9***Estructura química de la curcumina*

Otras características estructurales importantes en la curcumina son su tautomería ceto-enol (Figura 10) y su isomería cis-trans que depende de la acidez de la solución. A pH ácido y neutro predomina la forma ceto, en cuyos valores la curcumina

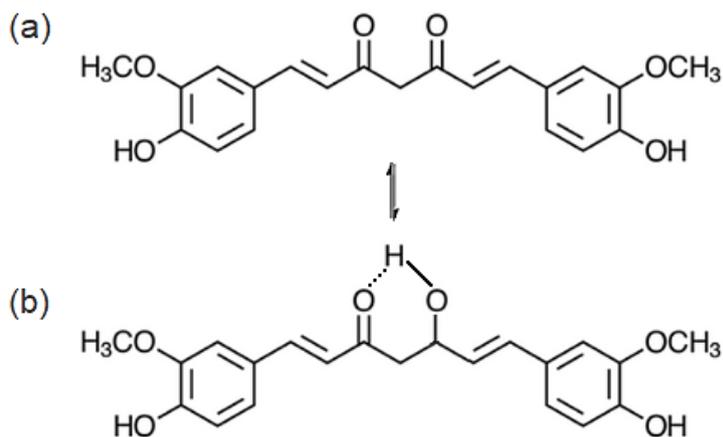
tiende a donar átomos de hidrógeno gracias al átomo de carbono altamente activo presente en su enlace de heptadienona entre los dos anillos de metoxifenol. Dicho carbono tiene enlaces C-H débiles pues los electrones no apareados de los oxígenos adyacentes están deslocalizados (Manolova et al., 2014).

Por otro lado, a pH básico la forma enol predomina generando que la curcumina done electrones. Hay que notar que hay dos formas enol idénticas, dependiendo del carbonilo que se enoliza, fenómeno común con la acetilacetona (pentano-2,4-diona) y con el dibenzoilmetano (1,3-difenilpropano-1,3-diona). El enlace de hidrógeno presente en esta forma enol estabiliza su estructura (Slika & Patra, 2020).

En la curcumina, la enol es predominante principalmente en solvente apolares (n-hexano, cloroformo, etc) donde se forma un enlace de hidrógeno intramolecular. Por otro lado, en solventes polares (acetonitrilo, etanol, etc) cambia parcialmente a forma ceto (Kazakova et al., 2022).

**Figura 10**

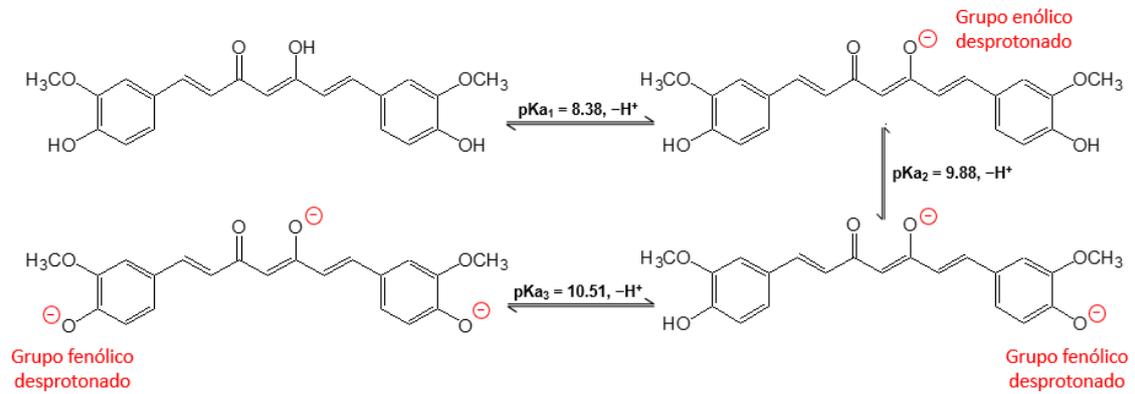
(a) *Tautomería ceto-enol, forma ceto y (b) forma enol de la curcumina (Slika & Patra, 2020)*



Dada su estructura, la curcumina presenta tres diferentes valores de pKa que provienen de los dos grupos OH fenólicos y del hidrógeno enólico (Figura 11).

**Figura 11**

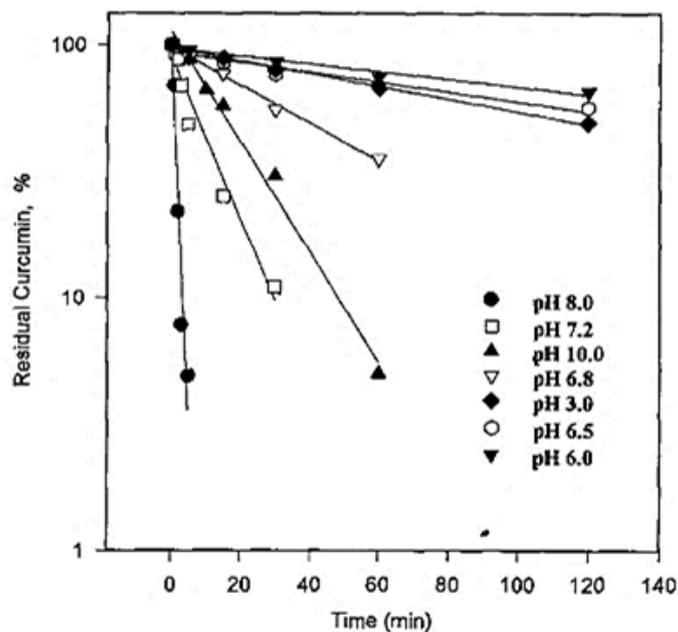
*Estructuras químicas de la curcumina a diferentes pKa*



La estabilidad de la curcumina depende del pH (Figura 12), esto se ve reflejado en el cambio de color a diferentes valores de pH. A  $pH < 1$  las soluciones de curcumina son de color rojo debido a la presencia de la forma protonada; a pH en el rango de 1 a 7, las soluciones son amarillas con la mayoría de las moléculas en su forma neutra; y, por último, a  $pH > 7$  las soluciones cambian a color anaranjado rojizo (Lestari & Indrayanto, 2014b). A niveles de pH básicos, como con buffer de fosfato 0.1 M, a pH 7.2 se degrada un 90% en aproximadamente 30 minutos (Y. J. Wang et al., 1997).

**Figura 12**

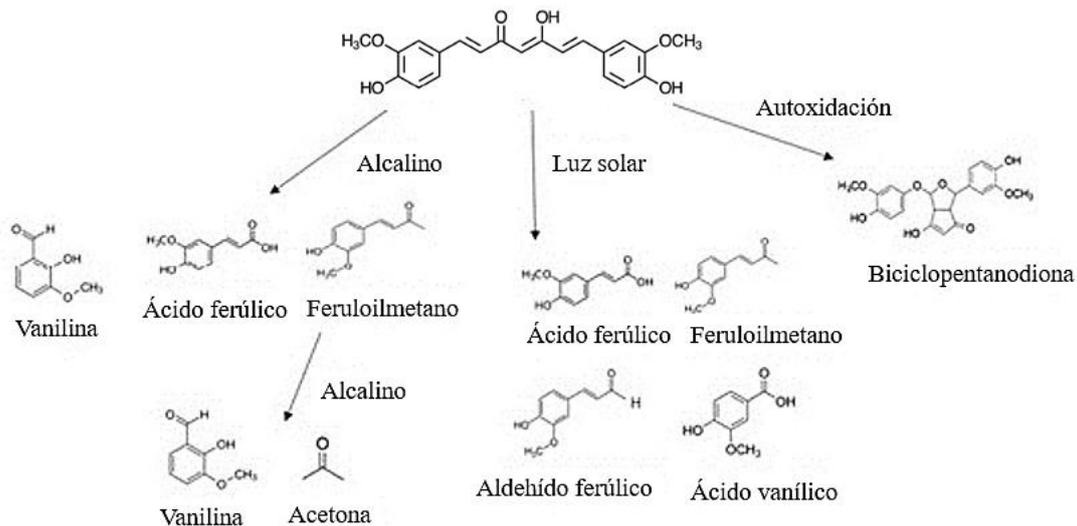
*Estabilidad de la curcumina según el pH (Wang et al., 1997)*



Por otro lado, es importante el uso de vidrio ámbar para el almacenaje de curcumina pues evita su degradación ya que dicho material solo permite el paso de luz con longitud de onda mayor a 500 nm donde la curcumina no tiene adsorción. Los estudios acerca de la fotodegradación de la curcumina mostraron que en solución acuosa se descompone dando como subproductos de degradación ácido ferúlico, feruloil metano, aldehído ferúlico y ácido vanílico. Asimismo, en solventes orgánicos como metanol y etanol, las soluciones con curcumina presentan una mayor estabilidad al ser expuestas a la luz solar hasta por 120 horas (Lestari & Indrayanto, 2014b), luego de lo cual presentaron vanilina, p-hidroxibenzaldehído, aldehído ferúlico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido vanílico y ácido ferúlico como productos de degradación como se muestra en la Figura 13 (Zheng & McClements, 2020). En ambientes neutros y ligeramente ácidos, puede sufrir reacciones de ciclación, por ejemplo, en un derivado de biciclohexanodiona (Pawelski et al., 2021).

**Figura 13**

*Productos obtenidos en la degradación de curcumina (Zheng & McClements, 2020)*



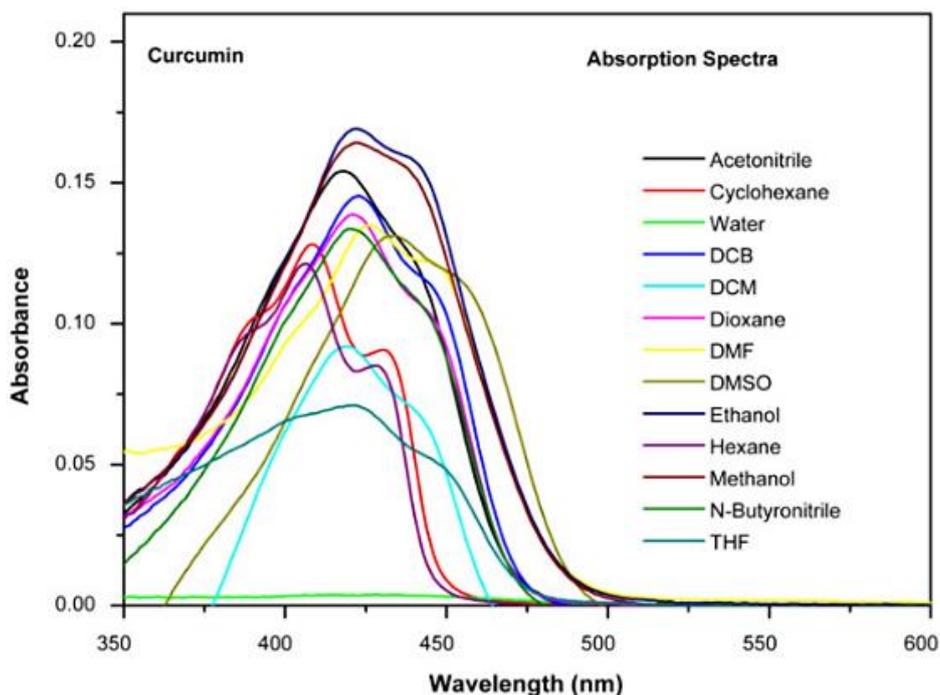
Algunos productos de degradación en medio básico y fotodegradación sí presentan una elevada toxicidad como el feruloilmetano (Wen et al., 2022). El ácido

ferúlico, vainillina, ácido vainílico y biciclohexanodiona, no presentan toxicidad, pero como productos de degradación disminuyen ampliamente los beneficios ofrecidos por la curcumina (Ho et al., 2011; Zhu, 2016).

La curcumina presenta un espectro de absorción que varía ligeramente con cada solvente empleado. Con la mayoría de los solventes la banda de adsorción está en el rango de 350 a 450 nm (Figura 14), estos se pueden dividir en cuatro diferentes regiones de longitudes de onda: (1) ciclohexano y hexano; (2) agua; (3) THF, N-butyronitrilo, 1,4-dioxano, acetonitrilo, DCM, metanol, etanol, DCB y DMF; y (4) DMSO (Patra & Barakat, 2011).

**Figura 14**

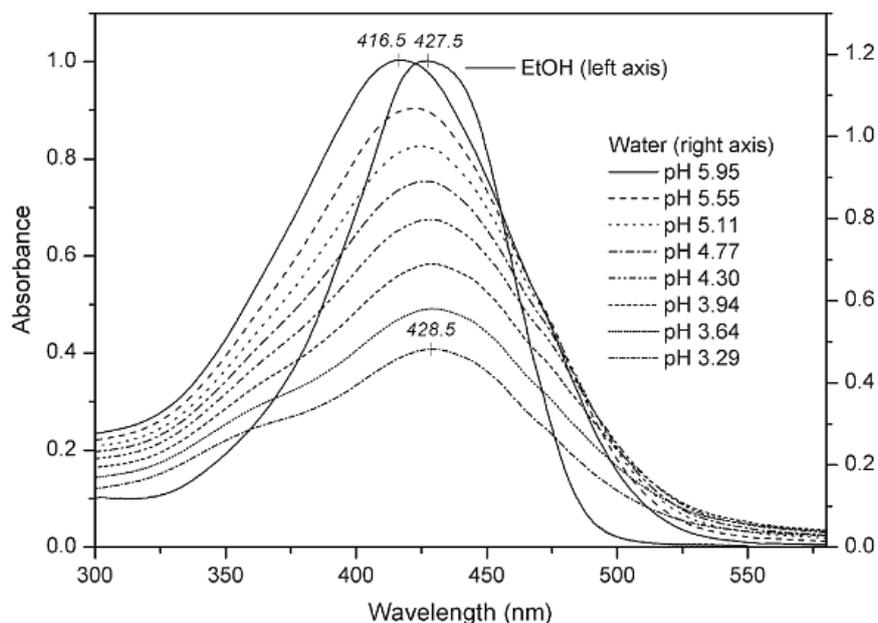
*Espectros de absorción de curcumina en diferentes solventes (Patra & Barakat, 2011)*



Asimismo, la intensidad de la banda de máxima absorción disminuye a pH ácidos (ver Figura 15) debido a la baja solubilidad de la curcumina en esas condiciones (Zsila et al., 2004).

**Figura 15**

*Espectros de absorción de curcumina en soluciones etanol-agua a diferentes pH (Zsila et al., 2004)*



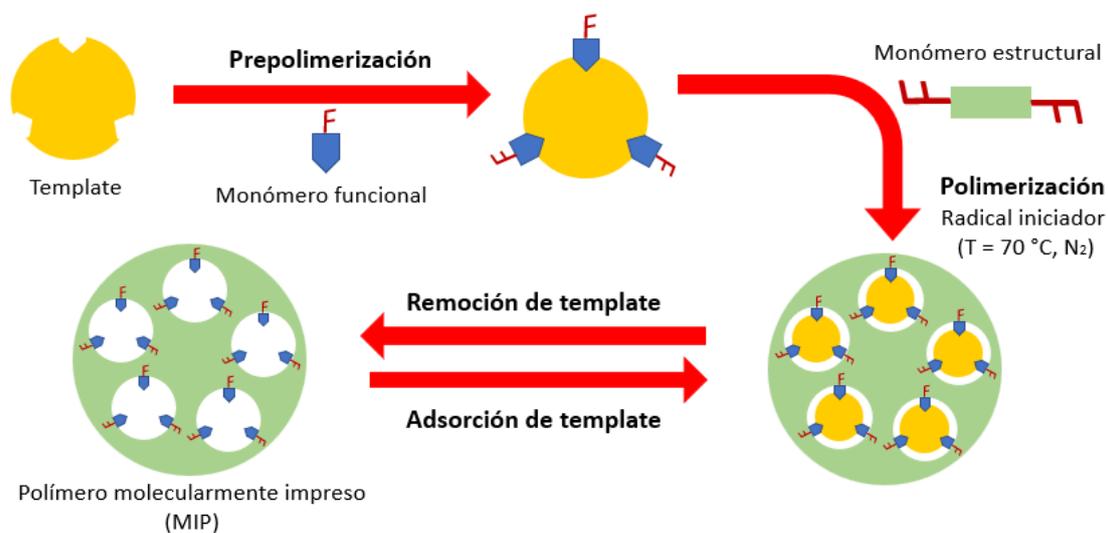
Respecto a su estabilidad térmica, la curcumina es estable hasta 70°C durante 10 minutos, por encima de esa temperatura empieza a descomponerse. A 100°C la degradación se incrementa exponencialmente, de modo que, el 32% se degrada en tan solo 20 minutos (Suresh et al., 2007).

## 2.2. Polímero Molecularmente Impreso (MIP)

Los polímeros molecularmente impresos son receptores poliméricos altamente entrecruzados que están diseñados para una interacción con analitos específicos mediante adsorción a nivel molecular, dichas interacciones se ven facilitadas por cavidades de características semejantes a la molécula o especie en cuestión (Lowdon et al., 2020) (ver Figura 16). Su gran selectividad permite también la detección y extracción algún analito de interés en muestras complejas (Foguel et al., 2017b). El uso de un método de síntesis en específico afectará la morfología y la estabilidad fisicoquímica del MIP (Belbruno, 2019).

**Figura 16**

*Diagrama de síntesis de un polímero de impresión molecular*



**\*NIP: Polímero no impreso (Polímero de control)**

Así, un método común de síntesis es la polimerización por precipitación, en este método la molécula molde, el monómero funcional y el monómero estructural son agregados de forma conjunta formando una solución con el solvente porogénico. Es decir, solo se emplea una etapa para la síntesis (Masumoto et al., 2021). Este tipo de síntesis requiere un exceso de solvente para producir partículas uniformes cuyo tamaño puede verse afectado por la polaridad del solvente, la temperatura y la velocidad de agitación (Refaat et al., 2019).

Otro método empleado es la polimerización en bulk, a diferencia del método anterior, esta emplea 3 etapas para la síntesis del polímero. En primer lugar, la formación de un complejo de pre-polimerización entre la molécula molde y el monómero funcional, seguido de la polimerización de la molécula template usando un agente entrecruzante, y, por último, remoción de la molécula template para la formación de cavidades (Villa et al., 2021).

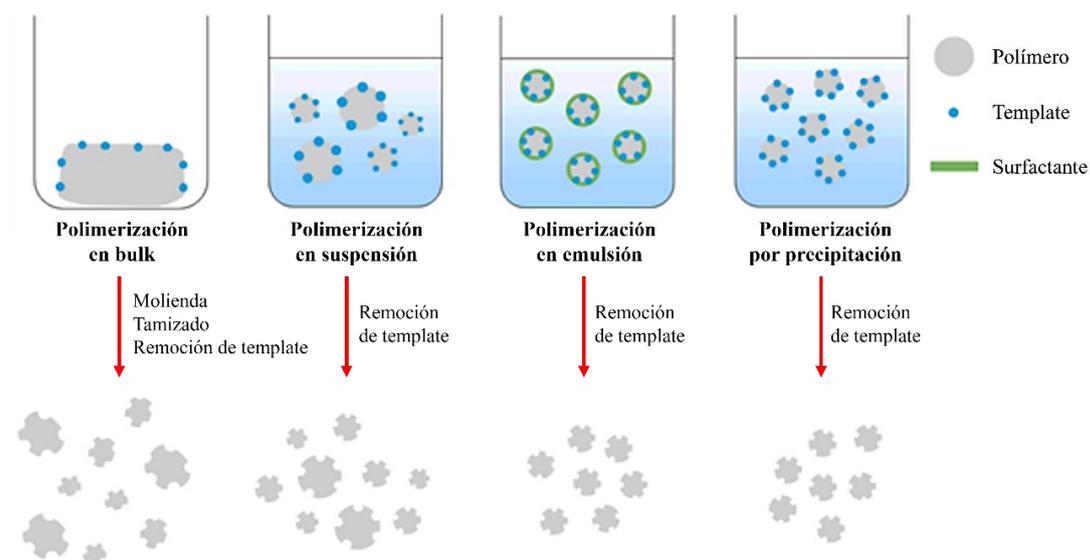
Por su parte la polimerización por emulsión se caracteriza por tener dos fases: una fase acuosa y una fase dispersa. Este tipo de síntesis emplea agentes entrecruzantes, monómeros funcionalizados con el template y un agente tensoactivo en

una fase acuosa donde se emulsionan los demás componentes mediante agitación o sonicación. Mientras que en la fase dispersa cuenta con un coestabilizador como dodecilsulfato de sodio (SDS). La reacción de polimerización es llevada a cabo en tres etapas: i) formación de partículas; ii) crecimiento de partículas en presencia de las gotas de monómero; y iii) polimerización del monómero remanente en las partículas de polímero hinchadas con monómero. Como resultado de la síntesis se obtienen emulsiones estables de tamaño de gota homogéneo (Wackerlig & Lieberzeit, 2015).

La polimerización por suspensión da como resultado partículas esféricas, a partir del uso de una suspensión en fase orgánica en agua que consta de monómeros, entrecruzantes, moléculas de impresión y porógeno, todos estos componentes deben ser insolubles en agua. En sistemas de dos fases, es recomendable el uso de perfluorocarbonos líquidos en lugar de agua como fase continua ya que el agua puede tener un efecto perjudicial sobre el complejo no covalente entre los monómeros y la molécula de impresión (Yan & Kyung, 2006a). La Figura 17 presenta gráficamente los métodos de impresión molecular descritos y la Tabla 4 resume las ventajas y desventajas de estos métodos.

**Figura 17**

*Algunos métodos de síntesis de MIP (Bitas & Samanidou, 2018)*



**Tabla 4**

Ventajas y desventajas de diferentes métodos de síntesis de MIPs

<i><b>Método de impresión</b></i>	<i><b>Ventajas</b></i>	<i><b>Desventajas</b></i>
Polimerización en bulk	Rapidez en la preparación. Alta pureza en los MIPs producidos.	Partículas de forma y tamaño irregular.
Polimerización por precipitación	Una sola etapa de preparación. Partículas esféricas y uniformes.	Emplea elevada cantidad de template y alto factor de dilución.
Polimerización por suspensión	Partículas esféricas. Alta reproducibilidad.	Requiere surfactantes especiales. Agua es incompatible.
Polimerización por emulsión	Fácil de controlar. Agua como medio de dispersión.	Baja pureza en los MIPs producidos

*Nota:* Masumoto et al., 2021; Villa et al., 2021; Wackerlig & Lieberzeit, 2015; Yan & Kyung, 2006.

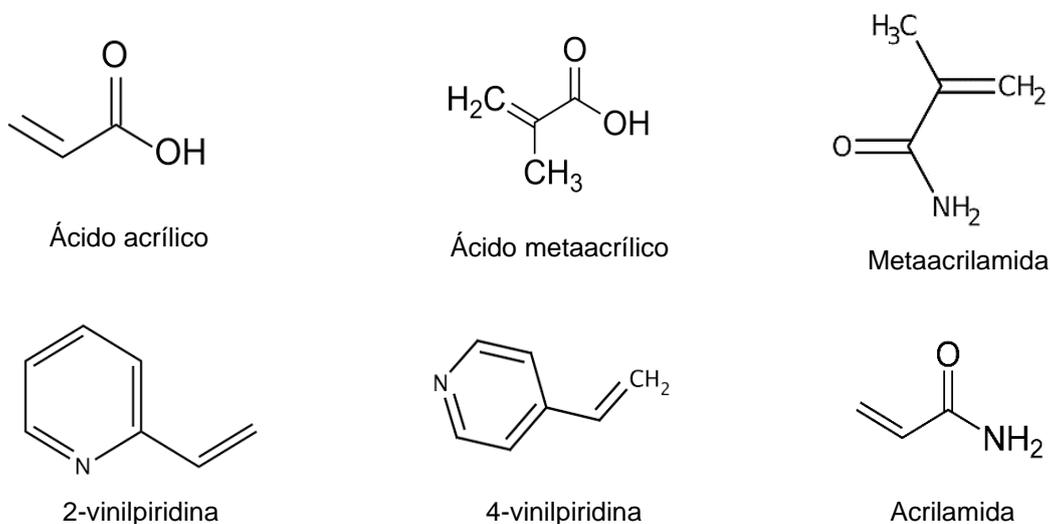
Como mencionamos previamente, el método bulk es uno de los más usados, por lo tanto, veremos la importancia de cada uno de los componentes empleados en la síntesis de polímeros mediante dicho método.

### **2.2.1. Monómero funcional**

La elección del monómero funcional es un punto clave en el diseño de los polímeros molecularmente impresos pues depende de esto la unión selectiva de la molécula molde y en la Figura 18 se muestran algunos de los principales monómeros funcionales para los MIP. El correcto posicionamiento de los grupos funcionales permitirá una interacción óptima con la molécula molde y su posible unión a varios sitios de interacción del polímero impreso. El rol del monómero funcional es el de formar el complejo de pre-polimerización con el template, proporcionando grupos funcionales. Esto es importante para seleccionar un adecuado monómero funcional que pueda interactuar fuertemente con el template y formar complejos donador-receptor o anticuerpo-antígeno para la polimerización. Sus interacciones con las moléculas molde formarán los sitios de reconocimiento selectivos para la adsorción (Boukadida et al., 2022a).

**Figura 18**

*Estructura química de los principales monómeros funcionales*



El ácido metacrílico (MAA) ha sido usado como un monómero funcional ácido principalmente por sus fuertes interacciones con moléculas básicas y su capacidad de donador de enlaces de hidrógeno (Selligren & Hall, 2001). Por otro lado, la acrilamida (AM) ha sido empleada como monómero funcional débilmente ácido para la preparación de MIPs selectivos a amina u otras especies fuertemente básicas (Urraca et al., 2006).

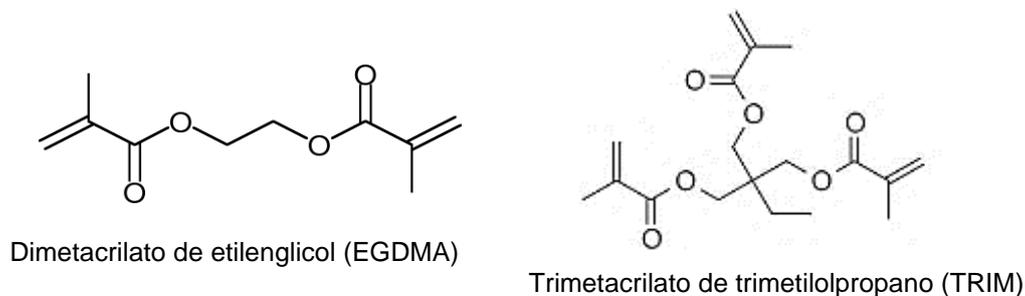
### **2.2.2. Monómero estructural o agente entrecruzante**

En un polímero molecularmente impreso, un agente entrecruzante (Figura 19) cumple tres principales funciones: (1) importante en el control de la morfología de la matriz polimérica; (2) estabilizar sitios de impresión; y (3) proporciona estabilidad mecánica a la matriz polimérica, formando así un polímero rígido altamente reticulado incluso después de la eliminación del template (Yan & Kyung, 2006b). El tipo y la cantidad de entrecruzante tienen profundas influencias sobre la selectividad y la capacidad de unión de las MIP. Por lo general, una cantidad demasiado baja de entrecruzante resultará en propiedades mecánicas inestables debido al bajo grado de

entrecruzamiento, y una cantidad extremadamente alta reducirá el número de sitios de reconocimiento por unidad de masa de MIP (Shahar et al., 2016).

**Figura 19**

*Estructuras químicas de los principales monómeros estructurales*

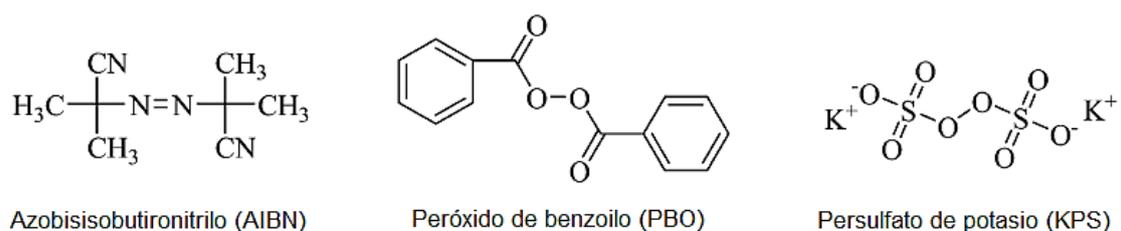


### 2.2.3. Iniciador de polimerización

La gran mayoría de MIPs son preparados por polimerización con radicales libres, fotopolimerización y electropolimerización. La polimerización por radicales libres puede iniciarse térmicamente por efecto de grupos funcionales y estructuras de plantillas. Además de los compuestos peroxi, los compuestos azo se utilizan ampliamente como iniciadores. Es importante señalar que para lograr una correcta polimerización se empleará un inerte como el nitrógeno. Los iniciadores más usados son: azobisisobutironitrilo (AIBN) cuya temperatura de descomposición es entre 50-70°C, peróxido de benzoilo (BPO) y persulfato de potasio (KPS) y sus derivados (Chen et al., 2016) (Figura 20).

**Figura 20**

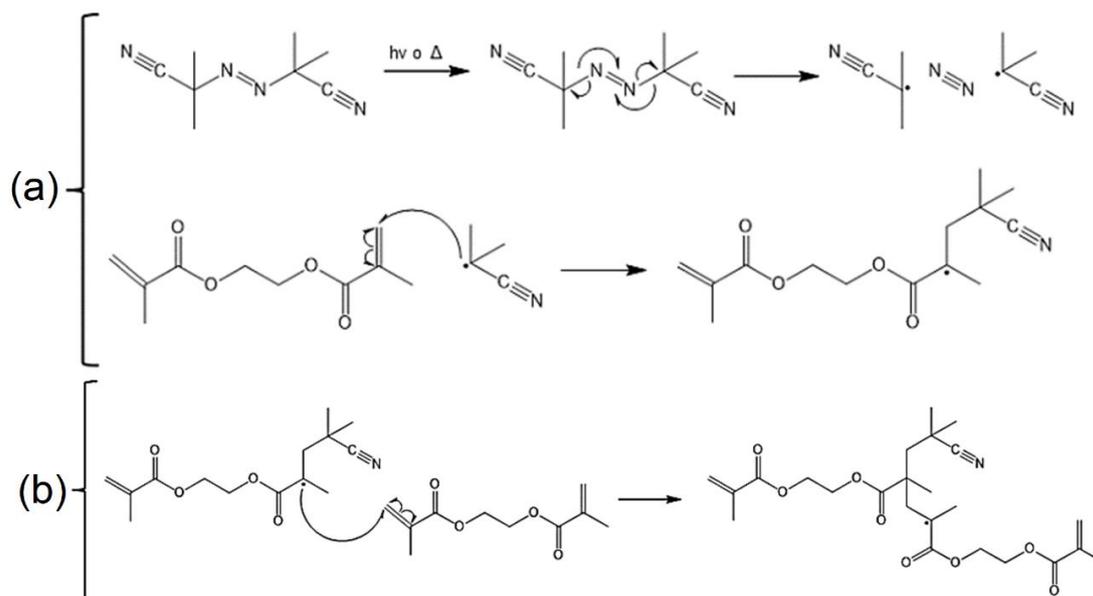
*Estructuras químicas de los radicales iniciadores*



El proceso de polimerización de entrecruzante por radicales libres se lleva a cabo en etapas: (a) iniciación y (b) propagación (Figura 21) (Foguel, 2015).

**Figura 21**

Mecanismo de polimerización de EGDMA usando AIBN como generador de radicales libres en etapas de: (a) Iniciación y (b) Propagación.



#### 2.2.4. Solvente porógeno

Juega un papel importante en la polimerización pues generalmente actúan como medios de dispersión y agentes formadores de poros en el proceso de polimerización. Usualmente, los solventes utilizados para la síntesis de MIP son metanol, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF) y tolueno (Chen et al., 2016).

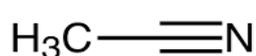
La naturaleza del solvente porógeno afecta las interacciones no covalentes e influye en la morfología del polímero, por lo tanto, es importante resaltar que el solvente elegido debe permitir lo siguiente: (1) que la molécula molde, monómero funcional, agente entrecruzante e iniciador sean solubles; (2) deben producir grandes poros; y (3) deben tener baja polaridad (Yan & Kyung, 2006b).

La polaridad de los porógenos puede afectar la interacción entre la molécula de la plantilla y el monómero funcional, por lo tanto, las propiedades de adsorción de los MIP, especialmente en sistemas de interacción no covalentes. Por lo que el solvente apropiado es aquel que tiene menos interferencia con las interacciones entre el monómero funcional y el template (Foroughirad et al., 2021). Los disolventes orgánicos no polares y menos polares, como el tolueno, el acetonitrilo y el cloroformo, se utilizan a menudo para la impresión no covalente para obtener una buena eficiencia de impresión, ya que las propiedades de adsorción y la morfología de los polímeros dependen de los tipos de disolventes utilizados. Es importante el uso de cálculos teóricos para evaluar los procesos de selección de monómeros y solventes para la impresión molecular y también para tener una idea de la selectividad MIP (Chen et al., 2016).

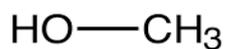
En la Figura 22 se muestran los principales solventes porogénicos polares usados en las síntesis de MIPs.

**Figura 22**

*Estructuras químicas de los principales solventes porogénicos polares para síntesis de MIPs.*



Acetonitrilo



Metanol



Etanol

## 2.3. Caracterización de MIP

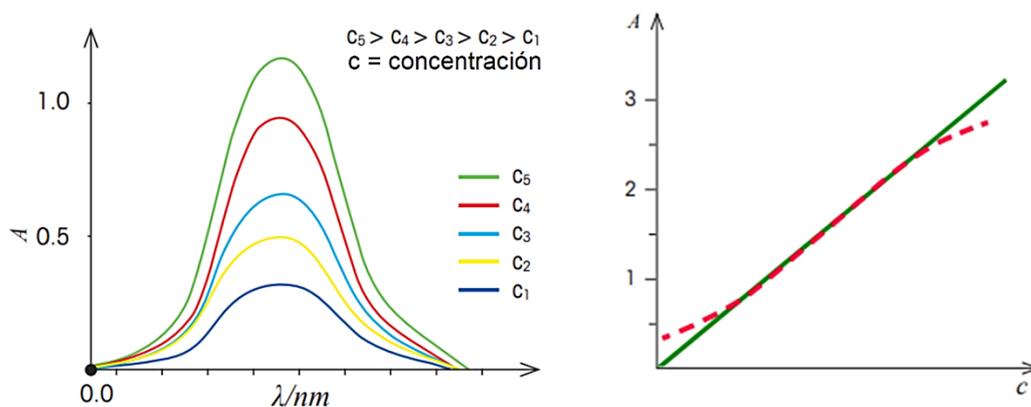
### 2.3.1. Espectrofotometría UV-visible

Para la determinación de la adsorción de polímeros se emplea la espectrofotometría UV-visible (ver Figura 23). Esta es una técnica basada en la absorción de luz por una sustancia o una muestra. La muestra es iluminada con radiación electromagnética de varias longitudes de onda (rango visible, UV o IR cercano). Según el tipo de sustancia, la luz es parcialmente absorbida, la luz transmitida

es registrada en función de la longitud de onda mediante un detector adecuado generando el espectro UV-visible de la muestra (A. De Caro, 2015).

**Figura 23**

*Espectro de absorbancia (izquierda) y linealización (derecha)*



El resultado de todas las interacciones de la molécula con la radiación absorbida está determinado por la ley de Lambert-Beer, que relaciona la intensidad de la absorción con la concentración y el espesor de la cubeta (Picollo et al., 2019).

$$A = \epsilon bc = -\log T = \log \left( \frac{1}{T} \right) \quad (1)$$

A: absorbancia       $\epsilon$ : Absortividad molar      T: transmitancia

c: Concentración      b: espesor de la muestra

El rango más adecuado para mediciones óptimas es donde la absorbancia es directamente proporcional a la concentración. Este rango de absorbancia es  $0.3 < A < 2.5$ . Por ello se sugiere evitar valores de absorbancia muy altos ( $A > 2.5$ ) y muy bajos ( $A < 0.3$ ) pues la calibración puede tener un comportamiento no lineal (A. De Caro, 2015).

### 2.3.2. Espectroscopía FT- IR

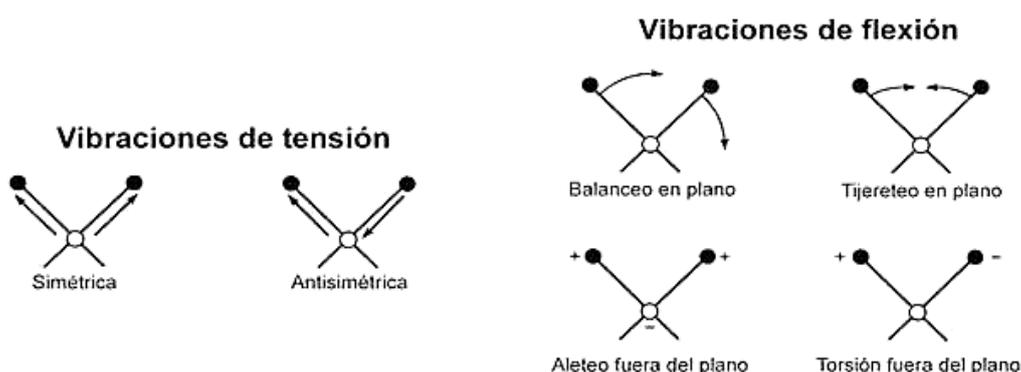
La espectroscopia infrarroja (IR) es una técnica ampliamente usada que tiene por objeto la identificación de diversos de grupos funcionales específicos en materiales en estado sólido, líquido y gaseoso mediante la absorción de radiación infrarroja por los

enlaces de la molécula estudiada (Khan et al., 2018), diferentes grupos funcionales absorben la radiación a diferentes rangos de números de onda originando picos espectrales característicos descritos en gráficas de transmitancia (%) vs número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) (Novais et al., 2019).

Los espectros de absorción en la región del infrarrojo tienen lugar como consecuencia del bombardeo de radiación infrarroja sobre una muestra. La muestra absorbe la luz y crea varios modos de vibración (ver Figura 24). Esta absorción se relaciona con la naturaleza de los enlaces en la molécula.

**Figura 24**

*Modos de vibración molecular de la espectroscopia IR*



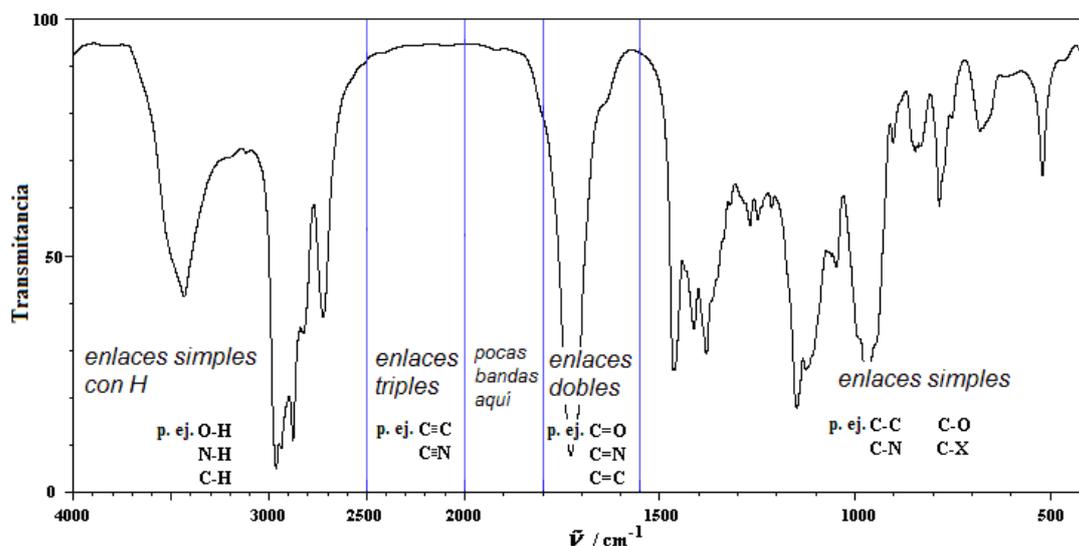
El espectro de absorción generado en el rango de  $4000$  a  $400 \text{ cm}^{-1}$  diferentes tipos de vibraciones de los enlaces presentes en la molécula, los cuales permiten identificar los grupos funcionales asociados (ver Figura 25).

Cada radiación IR es absorbida por un enlace en particular de una molécula pues cada enlace tiene su propia frecuencia de vibración. Por ejemplo, una molécula que contiene los enlaces C – C, C – H, C – O, O – H y C = O se absorbe a una longitud de onda específica sin afectarse el uno al otro. Por lo tanto, dos moléculas con diferente estructura no tienen el mismo espectro infrarrojo (Khan et al., 2018).

Los números de onda a las que suelen aparecer los enlaces más comunes de las moléculas se muestran en la Figura 25.

**Figura 25**

Números de onda de los modos de vibración más comunes

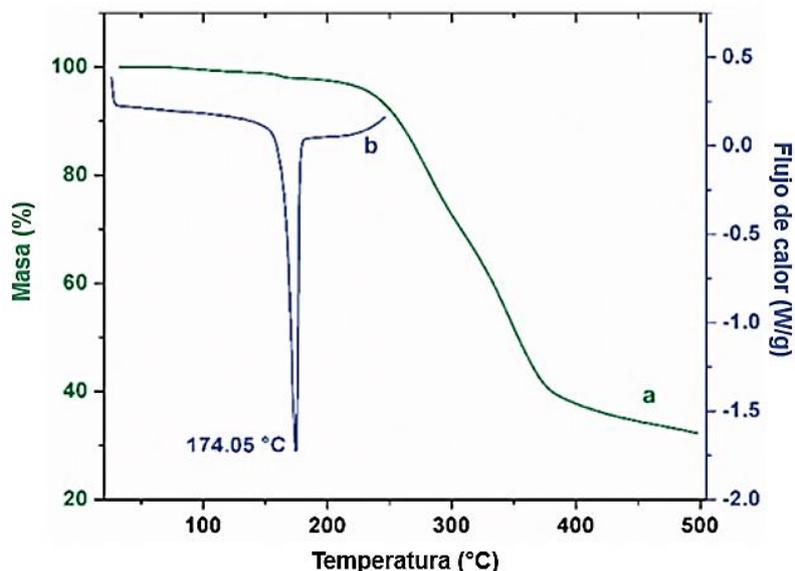


### 2.3.3. Análisis termogravimétrico (TGA)

Es una técnica de análisis térmico usada para determinar el cambio en las propiedades físicas y químicas. La medición se realiza en función del aumento de temperatura con una velocidad de calentamiento constante, o en función del tiempo considerando la pérdida de masa y temperatura constante. De esta manera, se pueden evaluar los fenómenos como cambios de fase, vaporización, desorción, descomposición, deshidratación, etc. También se pueden determinar las pérdidas de masa producto de la descomposición, degradación, oxidación, pérdida de compuestos volátiles, etc (Parameshwaran et al., 2018). Dichas mediciones se realizan en aire o atmósfera inerte como helio o argón (Rajisha et al., 2011). Por ejemplo, el análisis mostrado en la Figura 26, presenta la degradación de curcumina al calentar a 10°C/min en atmósfera de nitrógeno. La temperatura a la que se inicia la pérdida de masa es aproximadamente a 193°C. Por debajo de esta temperatura la pérdida de masa se debe a la pérdida de humedad (Medina-Franco, 2019).

**Figura 26**

TGA de curcumina húmeda (Medina-Franco, 2019).



#### 2.3.4. Fisisorción de N<sub>2</sub> por el método BET

El análisis de superficies permite obtener información sobre el área superficial y porosidad, para ello se desarrollan isothermas de adsorción y desorción que se obtiene al graficar la cantidad adsorbida de N<sub>2</sub> (gas) versus la presión relativa (P/P<sub>0</sub>) a una temperatura constante de 77 K. A partir de dicha isoterma se calcula el área superficial específica mediante la ecuación de Brunauer-Emmett-Teller. El cálculo del área se realiza a presiones relativas entre 0.01 y 0.3. Este método es el procedimiento más utilizado para evaluar el área superficial de materiales porosos y finamente divididos.

$$\frac{P}{V(P_0-P)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{C-1}{V_m C} \left( \frac{P}{P_0} \right) \quad (2)$$

P: presión en el equilibrio

P<sub>0</sub>: presión de saturación de N<sub>2</sub>

V: volumen adsorbido de N<sub>2</sub> (cm<sup>3</sup> g<sup>-1</sup>) a presión P

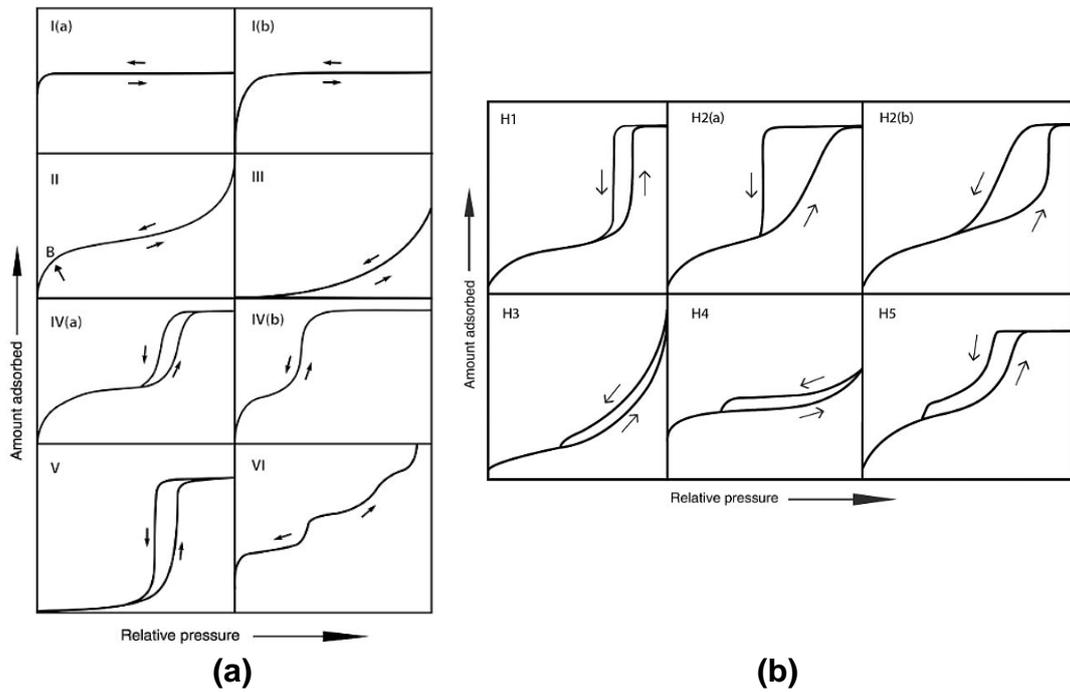
V<sub>m</sub>: volumen adsorbido en la monocapa

Las isothermas obtenidas de la fisisorción son clasificadas en 6 tipos principalmente y diferentes bucles de histéresis asociados a la etapa de condensación

capilar (ver Figura 27). Cada tipo de isoterma e histéresis puede definir la porosidad de los materiales y su proceso de adsorción-desorción. También puede analizarse el tamaño de poros (mesoporos) mediante las ecuaciones modificadas de Kelvin propuesto por Barrett, Joyner y Halenda (BJH) (Thommes et al., 2015).

**Figura 27**

(a) Tipos de isoterma y (b) tipos de histéresis (Thommes et al., 2015)



## Capítulo III: Desarrollo del trabajo de investigación

### 3.1. Materiales y equipos

Para la síntesis y estudios de adsorción y selectividad desarrollados en el presente trabajo, fueron utilizados los siguientes reactivos: Curcumina de *curcuma longa* ( $C_{21}H_{20}O_6$ ,  $\geq 66.5\%$  (HPLC), para ensayo), acrilamida ( $C_3H_5NO$ ,  $\geq 99\%$ , para electroforesis), dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA,  $C_{10}H_{14}O_4$ , 98%), ácido 4,4'-azobis(4-cianoaléxico) (ABCV,  $C_{12}H_{16}N_4O_4$ ,  $\geq 98.0\%$ ) de marca Sigma Aldrich; etanol absoluto (EtOH,  $C_2H_5OH$ , para análisis EMPARTA<sup>®</sup> ACS), acetonitrilo ( $CH_3CN$ ,  $\geq 99\%$ , para cromatografía LiChrosolv<sup>®</sup>), metanol (MeOH,  $CH_3OH$ , para cromatografía líquida LiChrosolv<sup>®</sup>), ácido acético glacial ( $CH_3COOH$ ,  $\geq 99.8\%$ , para análisis ACS, EMSURE<sup>®</sup>), ivermectina ( $\geq 90\%$ ) sunset yellow (90%), tartrazina ( $\geq 85\%$ ), y acid blue 29 ( $\geq 40\%$ ).

Todas las soluciones acuosas fueron preparadas en agua desionizada obtenida de Milli-Q Direct-0.3 (Millipore). Las muestras de raíz de cúrcuma y de condimento de cúrcuma fueron obtenidas de un mercado local en Lima, Perú.

Los equipos empleados fueron: un espectrofotómetro UV-Visible Genesys 10S Thermoscientific, para espectroscopía FT-IR se empleó un equipo Platinum ATR de la marca Alpha, la técnica usada para los análisis de las muestras es ATR en el software OPUS 7.0; para análisis de superficies se usó un equipo de fisorción Micromeritics 2370 GEMINI VII (serie t) para los análisis de área superficial BET y porosidad con software GEMINI VII 2390 V1.02 (Figura 28) y un equipo de termogravimetría STA 6000 de la marca Perkin Elmer con software Thermal análisis Pyris (Figura 29).

El desarrollo experimental y las caracterizaciones fueron realizadas en el Laboratorio de Investigación de Tecnologías Materiales para Remediación Ambiental TecMARA de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería.

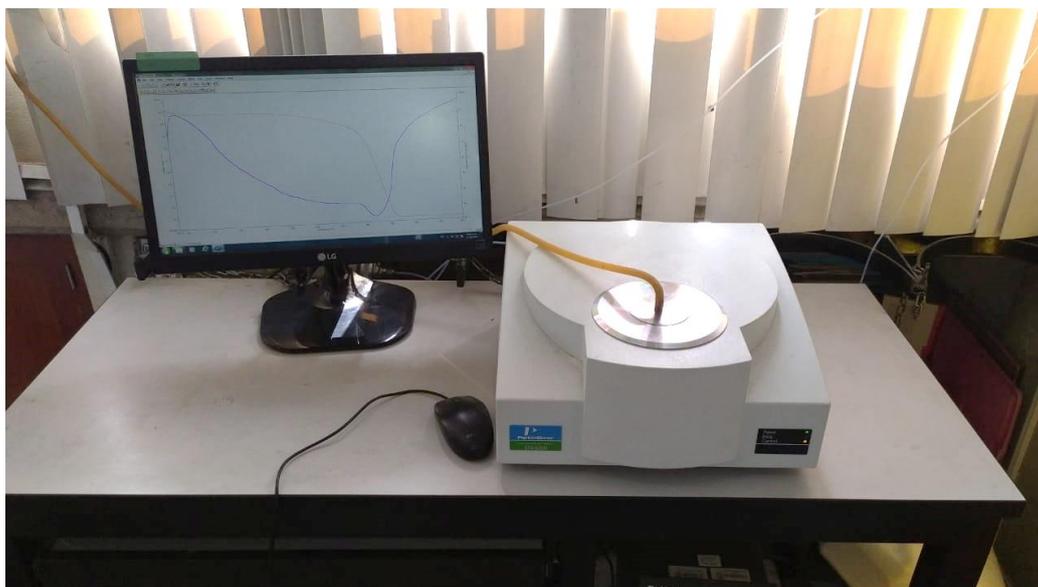
**Figura 28**

Equipos de (a) espectroscopía FT-IR y de (b) fisisorción de  $N_2$



**Figura 29**

Equipo para análisis de termogravimetría.



### 3.2. Propuesta metodológica

El presente trabajo de tesis consta de cinco etapas fundamentales: (i) la elección del monómero funcional de mayor afinidad con la curcumina en el medio de síntesis mediante una simulación computacional; (ii) la síntesis de los polímeros de impresión molecular (MIP y NIP) por el método de polimerización en bulk en medio homogéneo y

sus caracterizaciones; (iii) los ensayos de adsorción para determinar los parámetros óptimos y la prueba de selectividad en sunset yellow (colorante alimentario naranja), tartrazina (colorante artificial amarillo), acid blue 29 (colorante textil azul) e ivermectina (fármaco), empleando espectrofotometría UV-visible a una longitud de onda de 430 nm; (iv) estudio de cinética de adsorción y del modelo de isoterma adecuado al proceso de adsorción realizado; y, por último, (v) ensayos en muestras reales de alimentos.

### **3.3. Parte experimental**

#### **3.3.1. Selección del monómero funcional y monómero estructural**

Previo a la síntesis del polímero, es importante la selección del monómero funcional, para ello se realiza una simulación computacional que consiste en optimizaciones de su geometría y cálculos de energía para determinar la mejor interacción entre curcumina y monómeros comúnmente utilizados en la síntesis de MIPs (Marestoni et al., 2016). Así, fueron evaluadas las interacciones entre la curcumina y diversos monómeros funcionales (Tabla 5). Para ello, se emplearon los programas descritos a continuación:

- a. Avogadro 1.2.0: empleado para el modelamiento de las estructuras de las moléculas que serán empleadas en la síntesis del MIP.
- b. Gabedit: software capaz de calcular estructuras y propiedades de sistemas moleculares, así como diferentes tipos de simulaciones.
- c. Hyperchem 8.0.5: para generar las moléculas y minimizarlas
- d. OpenEye: es un conjunto de softwares que proporcionan los posibles errores de ligación entre átomos, estabiliza las moléculas llevándolas a su estado de menor energía.
- e. Vmd: programa para analizar grandes sistemas biomoleculares en 3D y con secuencias de comandos integradas.

- f. PuTTY 0.74: programa empleado para controlar de modo remoto servidores capaces de realizar la simulación computacional de todos los monómeros.

La simulación computacional fue desarrollada a cargo de la Dra. María del Pilar Taboada Sotomayor y su grupo de investigación en el Instituto de Química de la Universidad Estadual Paulista (UNESP – Brasil).

**Tabla 5**

*Monómeros para la simulación computacional*

<b>Sigla</b>	<b>Monómero</b>
MP1	<i>bis</i> -acrilamida de <i>N,N</i> -metileno
MP2	Ácido imidazol-4-acrílico
MP3	Etil éster de imidazol-4-acrílico
MP4	Ácido acrílico
MP5	Acrilamida
MP6	Acroleína
MP7	Alilamina
MP8	Acilonitrila
MP10	2-(cianoetilamino)etilmetacrilato
MP12	Ácido metacrílico
MP15	Estireno
MP16	1-vinilimidazol
MP17	2-vinilpiridina
MP18	4-vinilpiridina
MP19	Ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propano-sulfónico
MP20	2-hidroxietil metacrilato

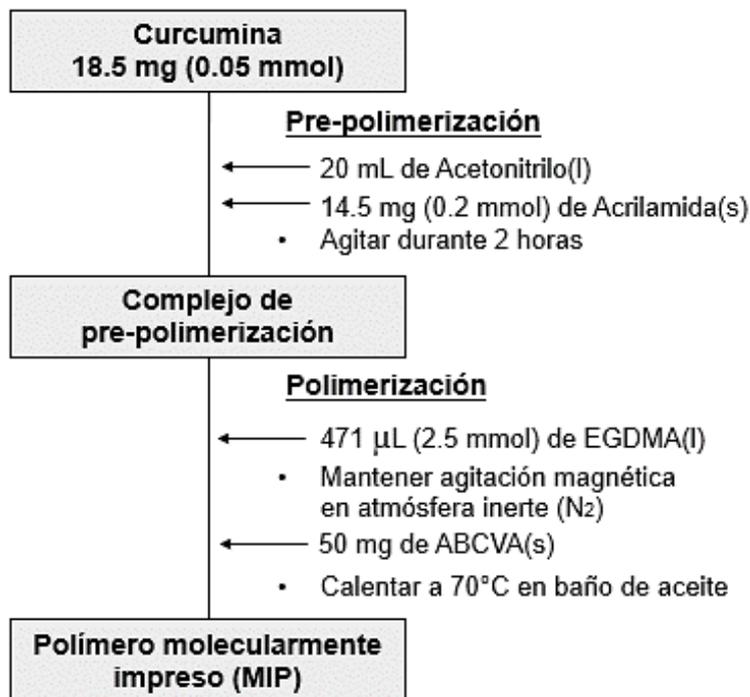
Luego de la selección del monómero funcional más adecuado, es necesario establecer un agente de reticulación apropiado y su relación molar con respecto a la molécula molde. La designación de un agente reticular y la razón adecuada son

fundamentales para la preparación de un MIP, que debe ajustarse al grado de flexibilidad de la estructura del polímero.

### 3.3.2. Síntesis del MIP selectivo al colorante curcumina

Figura 30

Diagrama experimental de la síntesis de MIP para curcumina



Los MIP de curcumina fueron sintetizados por el método de polimerización en *bulk*, en un medio homogéneo, según el procedimiento esquematizado en la Figura 30. La reacción fue realizada en un frasco sellado que contenía, inicialmente, analito (template), monómero funcional y solvente porogénico. Esta mezcla fue llevada a agitación durante 2 horas para permitir la interacción entre el analito y el monómero. Luego de ese tiempo, la mezcla fue burbujeada con N<sub>2</sub>(g) durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió el monómero estructural y nuevamente se burbujeó con N<sub>2</sub>(g) por 10 minutos. Se añadió el radical iniciador e inmediatamente después fue llevado a baño maría a 70°C por 2 horas. Las cantidades y proporciones molares de reactivos que fueron usadas en las síntesis se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6***Cantidades de reactivos usados para la síntesis de MIP*

<b>Relación molar Template : MF : ME</b>	<b>Curcumina (mmol)</b>	<b>Acrilamida (mmol)</b>	<b>EGDMA (mmol)</b>	<b>ABCV (mg)</b>	<b>Solvente porogénico</b>
1:4:50	0.05	0.2	2.5	100	Acetonitrilo (20 mL)

Podemos observar que la cantidad de monómero estructural es 50 veces más que la cantidad de template. Esta proporción está respaldada en la influencia del tipo y cantidad de entrecruzante empleado en la síntesis. Un porcentaje alrededor del 10% no produce selectividad en el polímero y genera cavidades con muy poca estabilidad; por encima del 10% hay un incremento estable en la selectividad. Entre el 50 y 66% el incremento en selectividad es bastante alto, especialmente al emplear dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) frente a otros entrecruzantes como divinilbenceno (DVB) o dimetacrilato de butileno (Selligren, 2001). El polímero no impreso (NIP) fue sintetizado de la misma manera que el MIP, usando las mismas cantidades de la Tabla 6, con las mismas etapas de lavado, pero donde no se utiliza la molécula molde (Figura 31).

**Figura 31***Síntesis de MIP y NIP en baño de aceite a 70°C*

Una vez sintetizados, los polímeros fueron lavados con metanol utilizando un sistema de filtración al vacío. La coloración amarilla del MIP se debe a la presencia de curcumina en la síntesis, en cambio el NIP es blanco pues fue sintetizado sin curcumina. Fueron secados a 70°C por 24h. La formación de cavidades se dará en la siguiente etapa, donde se realiza el lavado empleando un soxhlet para retirar la curcumina del MIP (Figura 32).

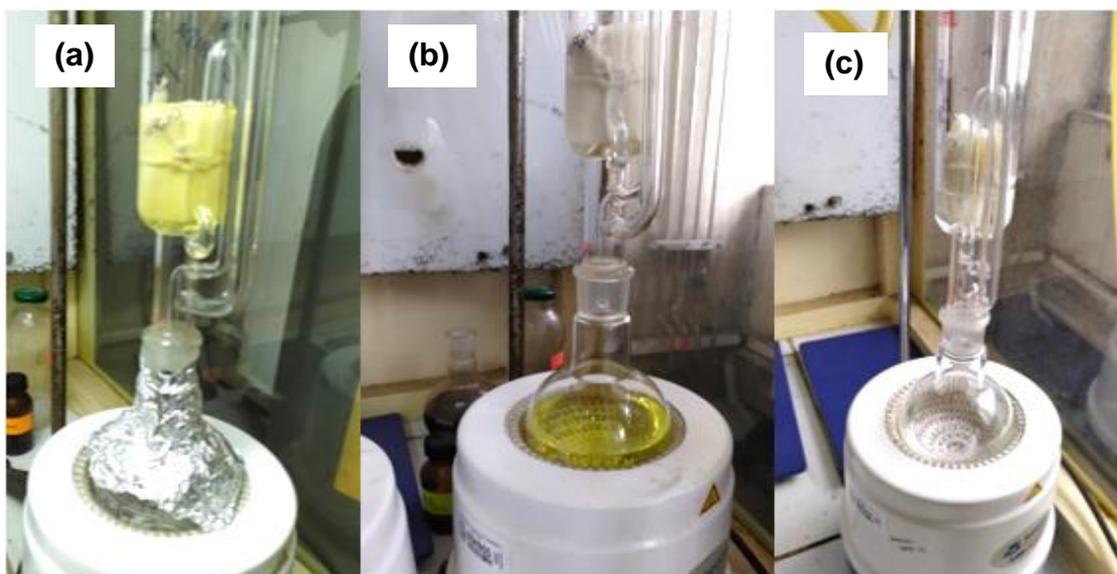
**Figura 32**

*Polímeros sintetizados MIP (izquierda) y NIP (derecha)*



**Figura 33**

*Sistema de lavado en soxhlet: (a) MIP empacado y solvente en balón, (b) solvente retira el colorante, (c) cambio de solvente para continuar la extracción*

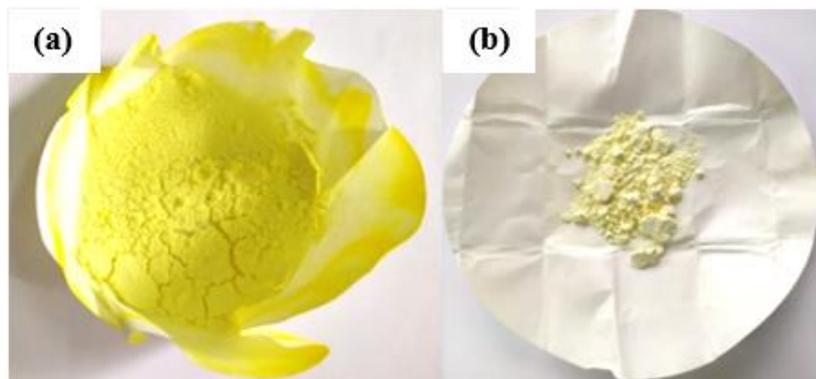


El MIP y NIP ya sintetizados fueron lavados utilizando un soxhlet (Figura 33), con una mezcla de metanol-ácido acético en proporción 9:1 (v/v). Este lavado fue realizado

hasta asegurar que la molécula template sea retirada totalmente de la estructura del polímero, las mediciones fueron realizadas usando un espectrofotómetro UV-visible.

**Figura 34**

(a) MIP antes de lavado y (b) después de lavado en soxhlet



### 3.3.3. Evaluación del MIP por reinserción del colorante curcumina a diferentes condiciones

Para la evaluación del desempeño del MIP sintetizado frente al colorante curcumina se realizan isotermas de adsorción: Dichas isotermas representan la cantidad de un analito adsorbido por una superficie adsorbente (Q) en función a parámetros como: pH, masa, concentración y tiempo.

$$Q = \frac{(C - C_f) \times V}{m} \quad (3)$$

C: Concentración inicial

$C_f$ : Concentración final

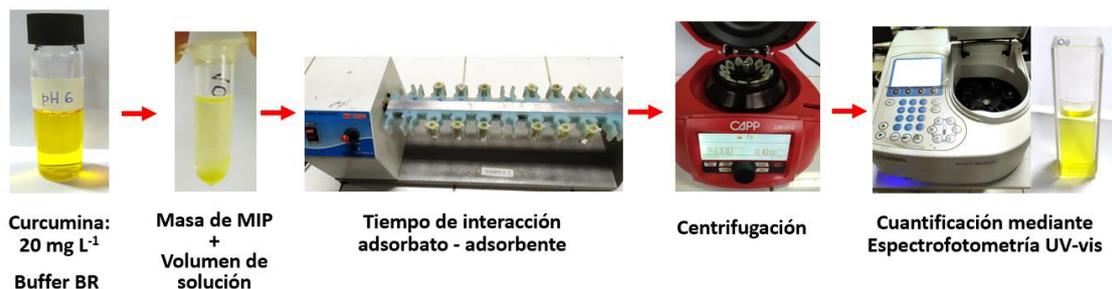
V: Volumen de adsorbato

m: Masa de polímero

El primer parámetro por optimizar es el tiempo de adsorción para lo cual se fijan los otros parámetros: masa de material adsorbente, concentración de curcumina y pH. Una vez obtenido el tiempo óptimo de máxima adsorción, se evalúa la masa de MIP, la concentración de curcumina y, por último, el pH todos ellos óptimos para la adsorción. Los análisis de adsorción se realizaron por triplicado para cada muestra, según el proceso mostrado en la Figura 35.

**Figura 35**

*Proceso de prueba de adsorción*



Una vez finalizado los ensayos de optimización de polímero estos pueden ser utilizados para encontrar el modelo cinético adecuado y su isoterma de adsorción.

Los ensayos de selectividad se realizan para cuatro moléculas diferentes: ivermectina (fármaco), acid blue 29 (colorante textil) sunset yellow y tartrazina (colorantes amarillos) utilizando los parámetros de adsorción obtenidos en los ensayos previos de optimización.

### 3.3.4. Estudio de selectividad

La selectividad se evalúa mediante ensayos de adsorción empleando diferentes compuestos llamados interferentes estos pueden ser otros colorantes, fármacos o compuestos de estructura análoga o diferente del template. Para ello, es necesario conocer los parámetros de selectividad y factor de impresión. A continuación de describen dichos parámetros.

El primer parámetro es el coeficiente de partición del adsorbato ( $K_P$ ), este relaciona las concentraciones inicial y final del compuesto (template o interferente) mediante la ecuación:

$$K_P = \frac{Q}{C} \quad (4)$$

Q: Concentración de compuesto por gramo de polímero (mg g<sup>-1</sup>)

C: Concentración final de compuesto en el sobrenadante (mg mL<sup>-1</sup>)

Por otro lado, el factor de separación ( $\alpha$ ) hace referencia a la selectividad de una molécula frente a otra. Se calcula mediante la relación de los coeficientes de partición ( $K_p$ ) del template (curcumina) y de un interferente tanto para el MIP como para el NIP, siguiendo la ecuación 5. Si el factor de separación es mayor que 1, indica que el MIP tiene una mayor afinidad por la molécula molde y, por lo tanto, exhibe una mayor selectividad. En cambio, si el factor de separación es cercano a 1, el MIP no muestra una clara preferencia por la molécula objetivo en relación con los interferentes, lo que indica una menor selectividad. (Marestoni et al., 2016).

$$\alpha = \frac{K_p(CUR/MIP)}{K_p(INT/MIP)} \quad (5)$$

Otro parámetro importante es el factor de impresión ( $I$ ), dicho factor compara los efectos de impresión de los compuestos relacionando los coeficientes de distribución del MIP y NIP de cada compuesto (Marestoni et al., 2016) mediante la ecuación:

$$I = \frac{K_p(MIP)}{K_p(NIP)} \quad (6)$$

Empleando la ecuación anterior podemos encontrar el factor de selectividad específico ( $S$ ) el cual relaciona los factores de impresión del MIP y NIP del conjunto template-interferente (Spivak, 2005):

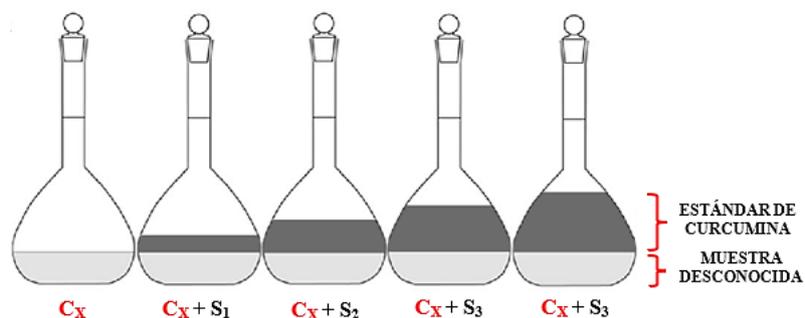
$$S = \frac{I_{CUR}}{I_{INT}} \quad (7)$$

### 3.3.5. Estudio en muestras reales

La curcumina es el colorante responsable de color en la cúrcuma y su contenido en alimentos es menor del 10%. El análisis en muestras reales consta de una etapa previa para determinar el contenido de curcumina en la muestra de cúrcuma a analizar. Para ello, se emplea el método de adición estándar, el cual consiste en agregar soluciones con un estándar de analito (curcumina) con alícuotas de solución de muestra desconocida (cúrcuma) (Kahl et al., 2018) (ver Figura 36).

**Figura 36**

Preparación de soluciones por el método de adición estándar

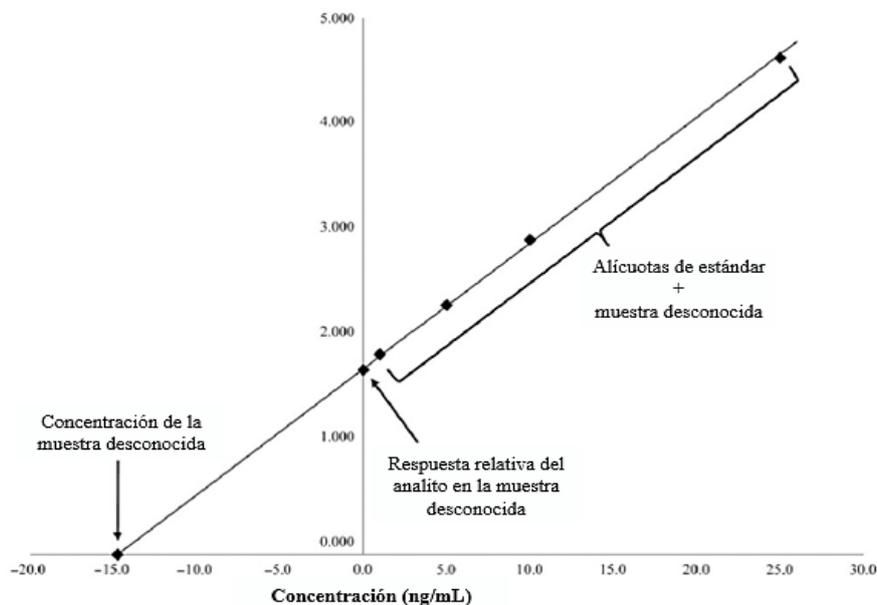


A continuación, se mide la absorbancia mediante espectrofotetría UV-visible para obtener la concentración de la muestra desconocida, cuyo valor es el intercepto de la recta con el eje de abscisas (Figura 37).

Una vez obtenida la concentración de curcumina en la muestra desconocida, se realizan los ensayos de adsorción empleando el MIP sintetizado con los parámetros óptimos de adsorción siguiendo el procedimiento mostrado en la Figura 35.

**Figura 37**

Curva de adición estándar (Kahl et al., 2018)



## Capítulo IV: Análisis y discusión de resultados

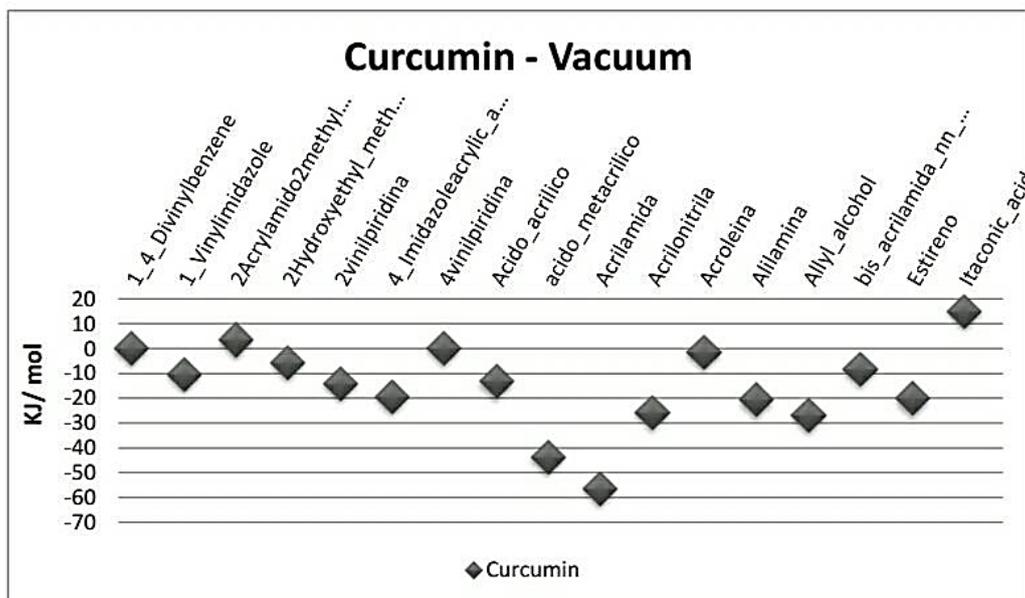
### 4.1. Simulación computacional

La interacción entre el monómero funcional y la molécula de curcumina es un factor crucial en la síntesis de un polímero de impresión molecular, por lo tanto, la simulación computacional se enfoca en evaluar la interacción del colorante curcumina con los 20 monómeros comerciales más usados para síntesis de MIPs mediante una gráfica de energía de ligación entre el colorante y cada monómero (Figura 38).

De esta manera, los monómeros acrilamida y ácido metaacrílico presentan mayor energía de ligación, es decir, tienen mayor interacción con el analito. Las interacciones no covalentes evaluadas para la determinación de la energía de ligación curcumina-monómero son del tipo electrostática, puente de hidrógeno, van der Waals y dispersión de London (Meier et al., 2012).

Figura 38

Simulación computacional

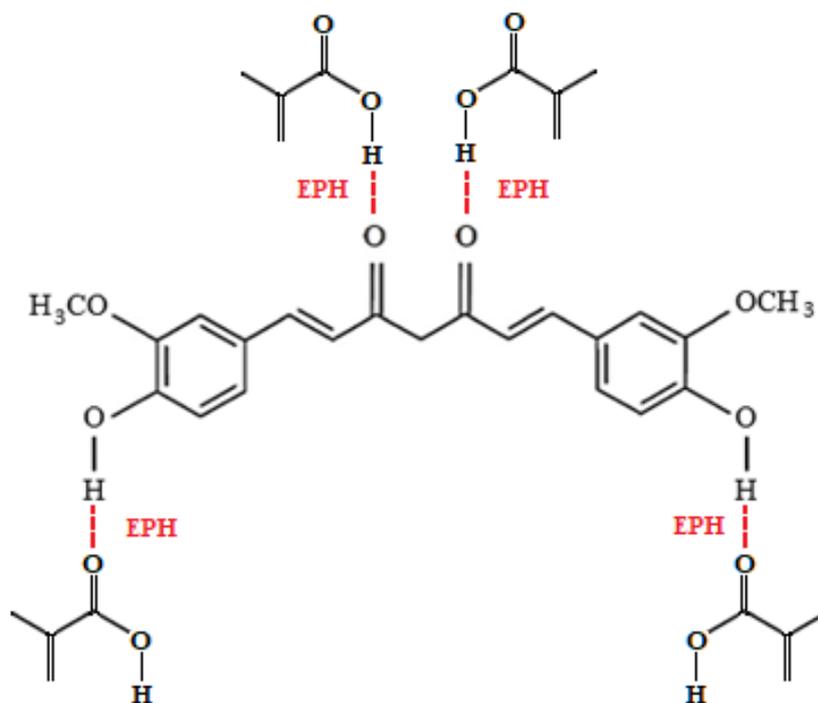


A partir de las estructuras de la curcumina y del ácido metaacrílico, podemos notar que son moléculas polares debido a grupos fenol y carbonilo en la curcumina y al

grupo carboxilo del ácido metaacrílico. Dicho grupo carboxilo con una carga negativa, mientras que los grupos fenólicos presentan carga parcial positiva permitiendo una interacción electrostática. Así mismo, están presentes interacciones tipo puente de hidrógeno entre los grupos carboxilo y fenólicos (Boukadida et al., 2022b) (Figura 39).

**Figura 39**

*Interacción no covalente curcumina – MAA*

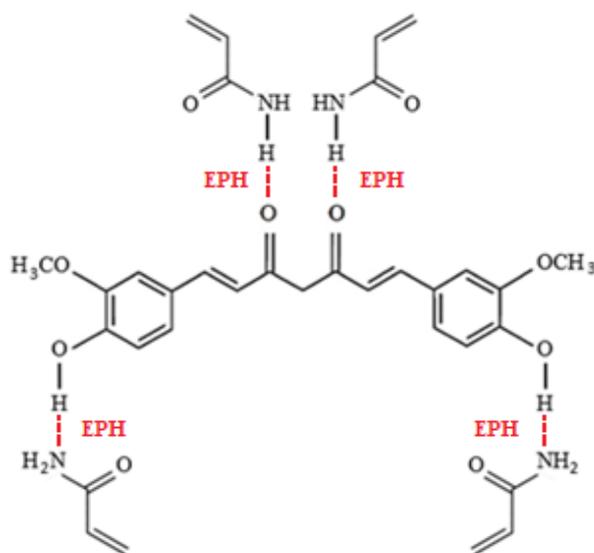


Por su parte, la acrilamida presenta interacciones electrostáticas más fuertes debido a que es más polar que el ácido metaacrílico. Además, el grupo amida contiene un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno, ambos de alta electronegatividad y que pueden actuar como aceptores de hidrógeno formando puentes de hidrógeno con la curcumina (Figura 40). A diferencia del ácido metaacrílico (MAA) que presenta un átomo de oxígeno y uno de hidrógeno ácido que actúa como donador y no como aceptor (Patyukova et al., 2018).

Por lo tanto, el grupo funcional amida es el más adecuado para la formación de puentes de hidrógeno (ver Figura 40).

**Figura 40**

*Interacción no covalente curcumina – AM*



## 4.2. Caracterización de los polímeros sintetizados

### 4.2.1. Caracterización FTIR

Para la caracterización estructural del polímero molecularmente impreso se utilizó la técnica de espectrometría de infrarrojo por transformada de Fourier.

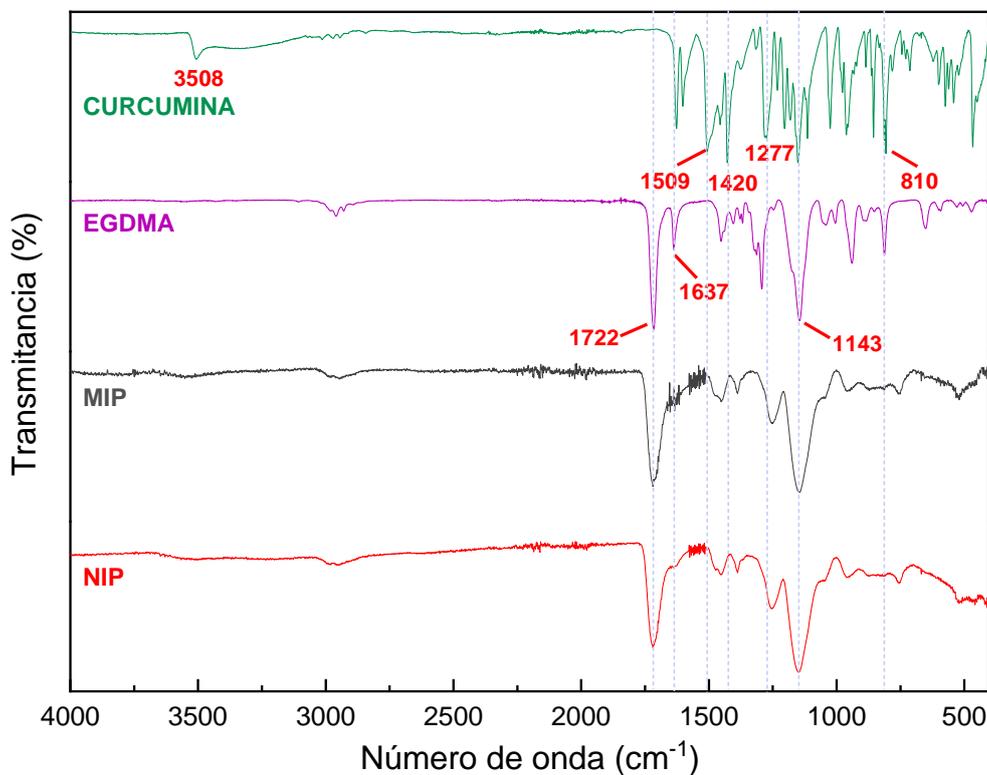
La Figura 41 muestra los espectros FTIR de la curcumina, EGDMA, MIP y NIP, donde observamos, en primer lugar, los picos característicos de la curcumina en: 3508  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de estiramiento del OH fenólico, 1597  $\text{cm}^{-1}$  de la vibración del anillo aromático, 1509  $\text{cm}^{-1}$  de las vibraciones de estiramiento del C=O y C=C de la cadena, 1428  $\text{cm}^{-1}$  de la vibración de flexión de C-H de los alquenos, 1278  $\text{cm}^{-1}$  de la vibración de estiramiento del C-O del C aromático y 1024 de la vibración de estiramiento del C-O-C (Ismail et al., 2014). También podemos notar las similitudes entre el EGDMA y los polímeros MIP y NIP (en menor intensidad): 1722  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C=O y 1143  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde al enlace C-O, ambos enlaces del grupo éster del monómero estructural. Estas bandas son predominantes en los espectros de los polímeros pues están compuestos principalmente por EGDMA en su estructura. Por

otro lado, el descenso de la intensidad de la banda a  $1637\text{ cm}^{-1}$  del C=C es una evidencia de que la polimerización fue llevada a cabo pues el radical iniciador rompe el doble enlace en la reacción de polimerización (Foguel, 2015).

Para evaluar la presencia de curcumina en el MIP después de la extracción del template podemos analizar las bandas características a  $810\text{ cm}^{-1}$  asignada a la vibración del C – H del anillo bencénico y  $1420\text{ cm}^{-1}$  del estiramiento del enlace C = C aromático presentes en el espectro de la curcumina pero no en el MIP y NIP (Suwanwong et al., 2014). La similitud de los espectros del MIP y NIP pueden evidenciar también que superficialmente la curcumina ha sido removida del MIP dejando las cavidades en el polímero.

**Figura 41**

*Espectros FT-IR de la curcumina, EGDMA, MIP y NIP*



**Tabla 7***Bandas del espectro FT-IR de la curcumina*

<i>Enlace</i>	<i>Número de onda (cm<sup>-1</sup>)</i>	
OH fenol	3508	estiramiento
C = O éster	1722	estiramiento
C = C	1637	estiramiento
C=O y C=C aromáticos	1509	vibración
C=C aromático	1420	estiramiento
C-O aromático	1277	vibración y estiramiento
C – O éster	1143	estiramiento

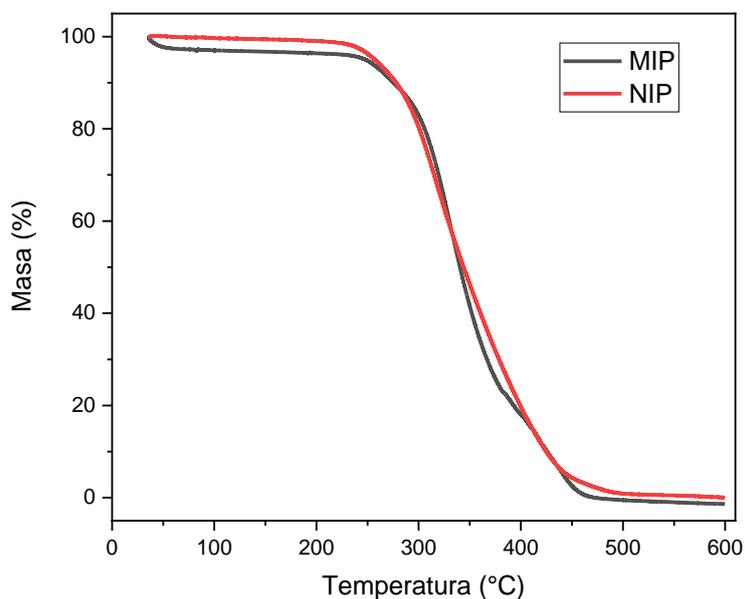
#### **4.2.2. Análisis termogravimétrico (TGA)**

El análisis de estabilidad de los polímeros fue realizado por termogravimetría en las siguientes condiciones: atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), flujo de N<sub>2</sub> de 20 mL/min, rampa de temperatura de 20°C/min, rango de temperatura de 35 a 600°C, como se observa en la Figura 42.

A temperaturas menores a 240°C, los polímeros presentaron una pérdida de masa menor al 5% producto de los residuos de solvente. Por otro lado, en el rango de 240°C a 450°C la pérdida de masa alcanza el 90%, dicha temperatura corresponde a la descomposición del agente entrecruzante (EGDMA) y, en menor medida, a la acrilamida, con una temperatura ligeramente mayor (250°C) para el MIP debido a la presencia de algunas moléculas de curcumina que incrementan la temperatura de descomposición de este polímero incrementando así su estabilidad (Luna Quinto et al., 2020b). De esta manera, podemos resaltar la estabilidad térmica de los polímeros hasta temperaturas de 240°C.

**Figura 42**

*Análisis termogravimétrico de polímeros MIP y NIP*



#### **4.2.3. Análisis de fisisorción de N<sub>2</sub> por el método BET**

El análisis de superficies fue realizado por el método BET, para ello se realizó la desgasificación de una muestra de 15 mg de polímero aproximadamente a temperatura de 80°C por 2 horas en atmósfera inerte.

Los resultados obtenidos de este análisis se muestran en la Tabla 8, se resaltan los valores de área microporosa y área mesoporosa. El primero hace referencia a polímeros con diámetro de poro menor a 2 nm y que pueden adsorber moléculas pequeñas como gases o vapores (Cao et al., 2021). Por otro lado, el área mesoporosa es característica de polímeros con diámetro de poro entre 2 y 50 nm que adsorben moléculas más grandes como la curcumina (Asefa & Dubovoy, 2017) (Tabla 9). Esto se verá reflejado en una mayor capacidad de adsorción del MIP pues presentó mayor área mesoporosa y muy baja microporosidad, en cambio, el NIP presentó menor área mesoporosa y mayor microporosidad. La formación de los mesoporos está relacionada con las cavidades generadas en la síntesis del MIP.

De acuerdo con la clasificación de materiales porosos (Tabla 9), tanto el MIP como el NIP son clasificados como mesoporosos pues tienen un diámetro de poro alrededor de 50 nm.

**Tabla 8**

*Parámetros obtenidos por el método BET para el MIP y NIP*

<b>Polímero</b>	<b>Área superficial BET (<math>m^2 g^{-1}</math>)</b>	<b>Área microporosa (<math>m^2 g^{-1}</math>)</b>	<b>Área mesoporosa (<math>m^2 g^{-1}</math>)</b>	<b>Diámetro de poro (nm)</b>
MIP	28.5	0.7	27.8	4.3
NIP	18.5	6.2	12.3	4.6

**Tabla 9**

*Clasificación de poros según IUPAC*

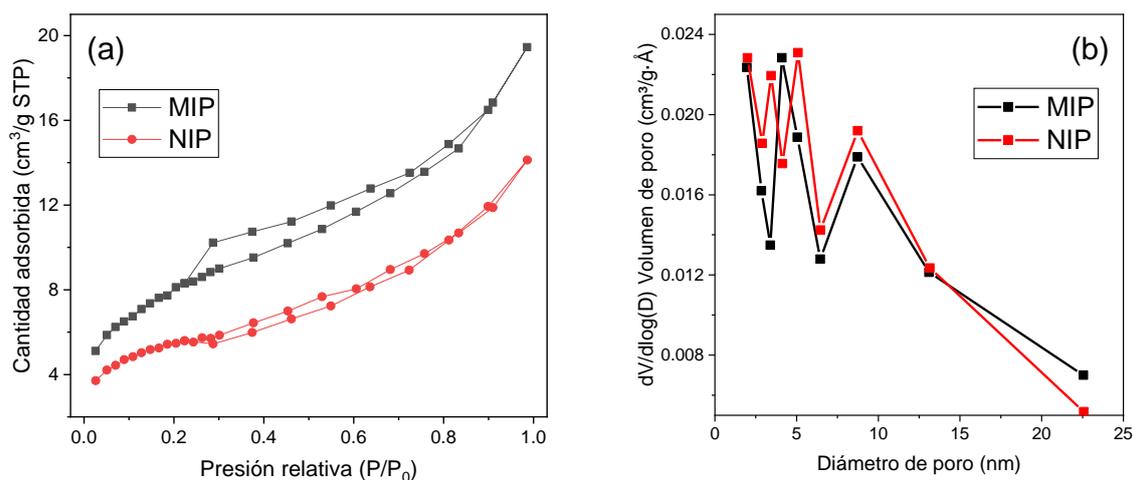
<b>Clasificación</b>	<b>Diámetro de poro (nm)</b>
Microporo	$d < 2$
Mesoporo	$2 < d < 50$
Macroporo	$d > 50$

Las isothermas BET del MIP y NIP son de tipo IV, dicha isoterma es característica de sólidos micro-mesoporosos. Los ciclos de histéresis muestran que las curvas de adsorción y desorción son diferentes debido al fenómeno de condensación capilar, tanto el MIP como el NIP presentaron histéresis del tipo H3 con poros en forma de placas paralelas y en forma de cuña (Z. Wang et al., 2020). Además, el MIP presenta mejor adsorción que el NIP según se observa en la Figura 43a. Por otro lado, la figura 43b muestra la heterogeneidad del diámetro de poro de los polímeros en valores entre 2 y 10 nm. En una distribución heterogénea de poros, algunos poros pueden estar bloqueados o inaccesibles para las moléculas de la solución, lo que limita la capacidad

de adsorción del polímero impreso (Cordero et al., 2002; Rojas et al., 2002). Además, la cinética de adsorción puede verse afectada ya que las moléculas de la solución se deben difundir a través de los poros disponibles para alcanzar los sitios de reconocimiento en el polímero.

**Figura 43**

(a) Isotermas BET para MIP y NIP; (b) BJH desorción



### 4.3. Estudio de la adsorción de los polímeros

#### 4.3.1. Espectros de absorbancia

Para la determinación de la longitud de onda de máxima absorción del colorante curcumina, se realizaron espectros de absorbancia entre 200 y 700 nm. El medio de adsorción usado fue la mezcla metanol:buffer BR pH 6 (1:1), en este medio, las soluciones presentaron una coloración amarilla brillante correspondiente a la banda de absorción principal intensa a 430nm (Figura 44) que se asocian a la excitación  $\pi-\pi^*$  de baja energía del cromóforo (Van Nong et al., 2016). Este estado excitado es altamente polar debido a la transferencia de carga intramolecular desde el anillo del grupo fenilo hacia el grupo carbonilo (Kim et al., 2013). La transición  $n-\pi^*$  prohibida del dipolo electrónico débil del grupo carbonilo de la curcumina se encuentra en algún lugar por

encima de los 300 nm, pero no se puede identificar debido al fuerte efecto de enmascaramiento de la banda de absorción vecina (Zsila et al., 2004).

**Figura 44**

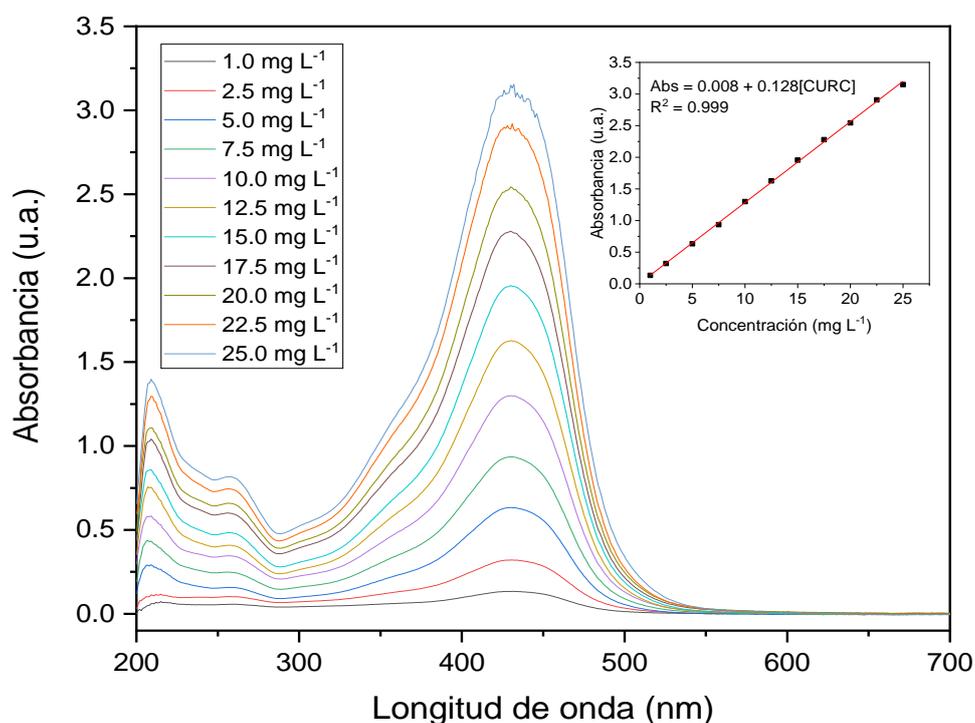
*Soluciones de Curcumina en metanol:buffer BR pH 6 (1:1)*



La curva de calibración obtenida a partir de las absorbancias de soluciones de curcumina en el rango de concentraciones de 1 a 25 mg L<sup>-1</sup> muestra un coeficiente de correlación de 0.9993 y límite de detección (LOD) de 0.699 mg L<sup>-1</sup>, tal como se muestra en la Figura 45.

**Figura 45**

*Espectro de absorbancia de curcumina en solución metanol:buffer BR pH 6 y curva de calibración*

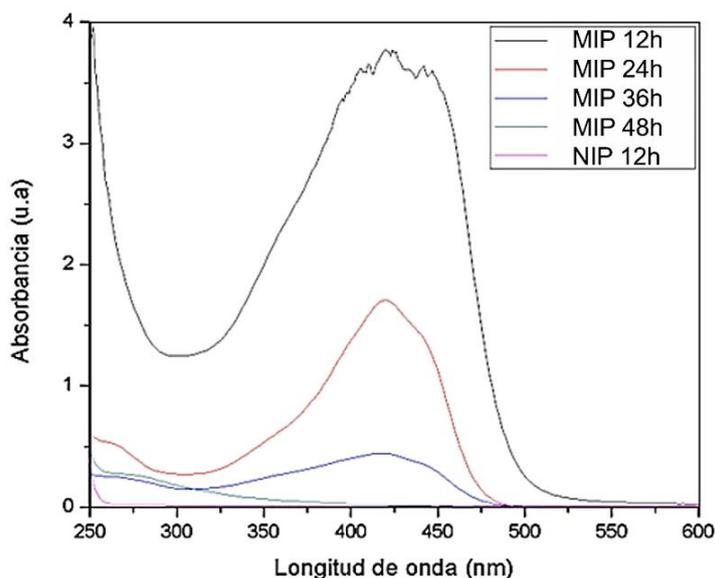


#### 4.3.2. Remoción de la molécula de curcumina de la estructura del MIP

Los polímeros sintetizados MIP y NIP fueron lavados en el sistema de soxhlet para retirar los restos de monómeros sin reaccionar y, principalmente, retirar la curcumina del polímero. Los solventes para lavado usados fueron mezclas de metanol:ácido acético en proporciones 7:3, 9:1 y metanol puro. Durante este proceso, fue evaluada la absorbancia de la solución de lavado mediante espectrofotometría UV-visible, para ello, se registraron los resultados de espectros de absorción cada 12 horas (Figura 46) de manera periódica hasta no obtener señal de absorbancia de la curcumina como se observa en el MIP luego de 48 horas cuya absorbancia es 0 a 430 nm, obteniendo así, las cavidades libres listas para la posterior re-inserción del analito curcumina.

**Figura 46**

*Espectros de absorbancia obtenidos en el lavado de MIP y NIP durante diferentes tiempos*



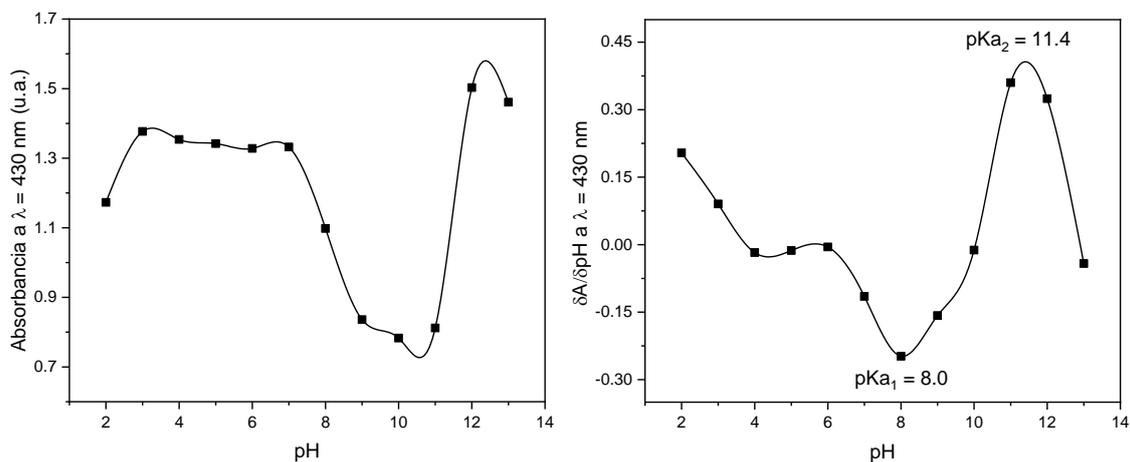
#### 4.3.3. Cálculo del pKa del colorante curcumina

La curcumina es un colorante sensible al cambio de pH, de modo que puede alterar su estabilidad y color, así como su estructura. Para encontrar sus valores de pKa preparamos soluciones de 20 mg L<sup>-1</sup> de curcumina en una mezcla de metanol y buffer

BR a diferentes pH (1:1), dichas soluciones fueron medidas mediante espectrofotometría UV-visible a 430 nm donde la forma diceto es predominante.

**Figura 47**

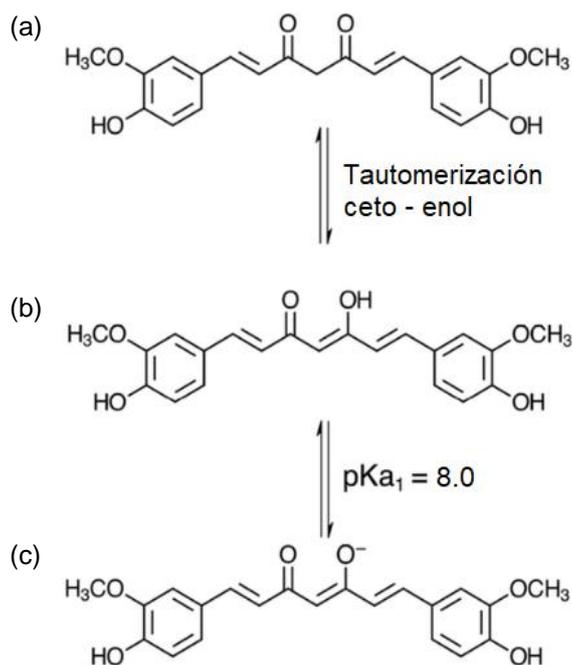
Gráfica de absorbancia a 430 nm en función del pH



La primera derivada de la curva de absorbancia en función de pH nos muestra los valores experimentales de  $\text{pKa}_1 = 8.0$  y  $\text{pKa}_2 = 11.4$ . Dado que nuestra región de interés es a pH ácido – neutro, observemos sus respectivas estructuras:

**Figura 48**

Estructura de curcumina en función del pKa experimental (a) forma ceto (b) forma enol (c) forma básica



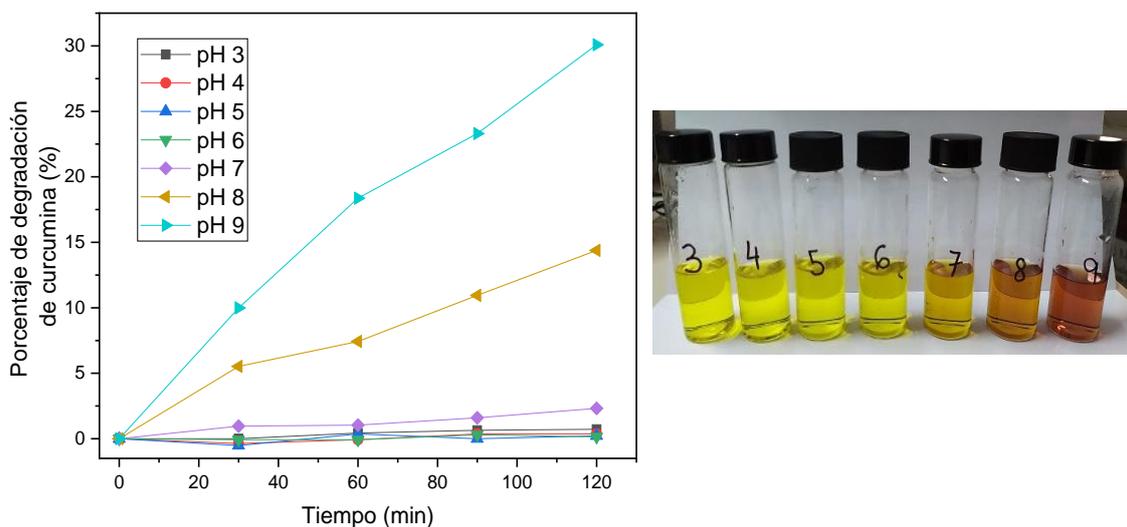
Dada la inestabilidad de la curcumina en la forma desprotonada (Figura 48c), en valores por debajo del  $pK_{a1}$  sí se mantiene estable su estructura, esto nos indica que el rango de pH de trabajo debe ser menor que 8. Es importante resaltar también el  $pK_a$  del monómero funcional pues su interacción con la curcumina es responsable de la formación de las cavidades. Así, los valores de  $pK_a$  de la acrilamida son 0.0026 y 15.3.

#### 4.3.4. Prueba de degradación a diferentes pH

Antes de iniciar con el estudio de la adsorción veremos el medio de adsorción. Se eligió como medio a la mezcla metanol:buffer BR (1:1), el pH será elegido mediante una prueba de degradación del colorante. Como vemos en la Figura 49 los valores de absorbancia a 430 nm de las soluciones a pH menores que 8 se mantienen constantes durante al menos 60 minutos, sin embargo, al aumentar el pH notamos un descenso rápido de la absorbancia, esto indica que a pH mayores la curcumina es inestable y tiende a degradarse.

**Figura 49**

*Prueba de degradación de curcumina a diferentes valores de pH*



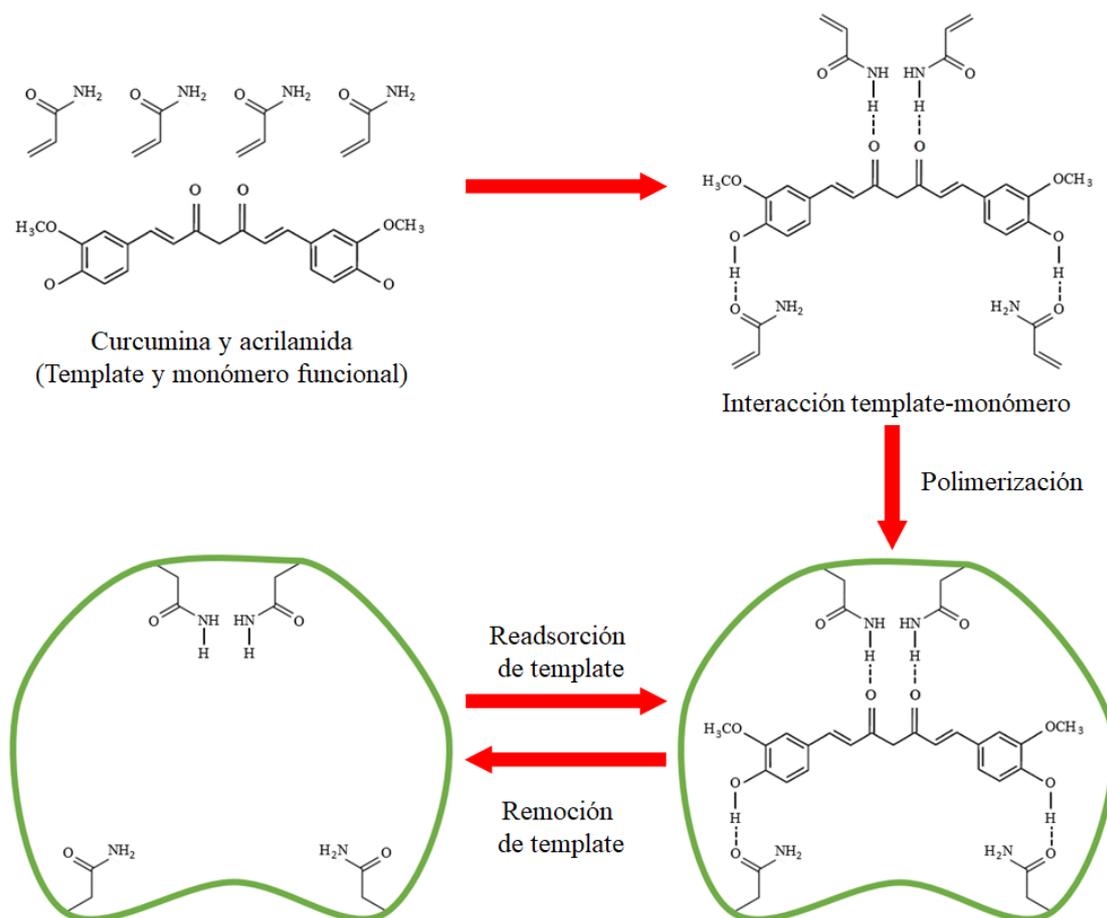
Los resultados de la degradación del colorante a diferentes pH mostraron que el posible rango de trabajo es a pH 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Este resultado confirma que la forma

enol es químicamente más lábil que la forma ceto, lo que explica la pobre estabilidad química de la curcumina en soluciones básicas (Zheng & McClements, 2020).

A partir de estas consideraciones podemos proponer el mecanismo de interacción del colorante curcumina y el monómero funcional acrilamida (Figura 50).

**Figura 50**

*Propuesta de mecanismo de síntesis y adsorción del MIP*



La interacción ocurre gracias al enlace de hidrógeno entre el oxígeno del grupo amida del monómero y el hidrógeno fenólico del colorante, también entre el oxígeno cetónico del colorante y el hidrógeno del grupo amida del monómero.

El proceso de readsorción de curcumina en el polímero no presenta diferencia en cuanto a la interacción de los grupos funcionales del MIP y la curcumina, esto debido

a que el pH del medio es 6 y la estructura de la curcumina se mantiene estable entre pH 2 y 7 (Lestari & Indrayanto, 2014).

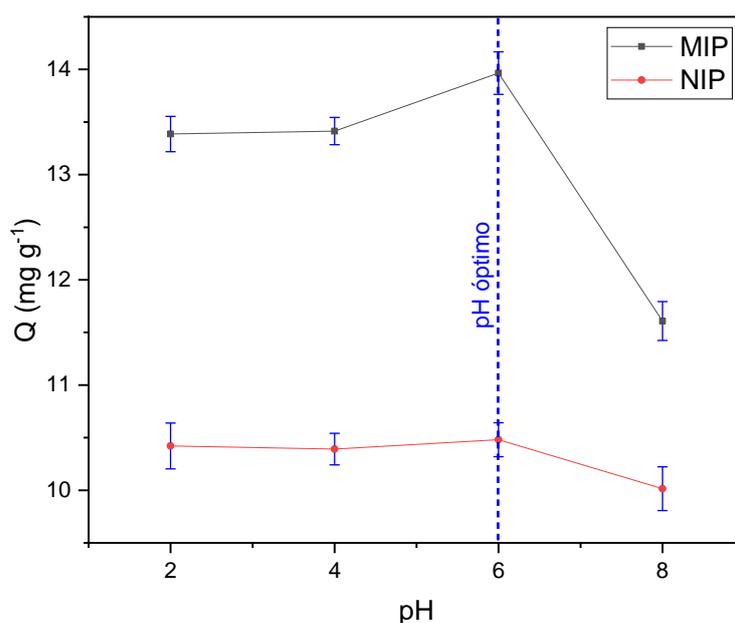
#### 4.3.5. Isotermas de adsorción

La isoterma de adsorción representa la cantidad de un determinado soluto ligado a un adsorbente (Q), en función de la concentración de equilibrio de soluto. Para cada parámetro estudiado se realizó una isoterma de adsorción en la que se comparó la capacidad de adsorción de MIP frente al NIP, estableciendo un medio de equilibrio. Los parámetros evaluados por separado fueron: pH del medio de adsorción, tiempo de interacción, masa de adsorbente, concentración de colorante en la solución, y solvente.

Dado que el pH del medio juega un papel importante en la estabilidad de la curcumina, el primer parámetro evaluado fue el pH, para lo cual se realizaron mediciones empleando como medio de adsorción una mezcla de metanol y buffer BR a valores de pH 2, 4, 6, 8; fijando el resto de los parámetros: 60 minutos; 2 mg de polímero; 2 mL de adsorbente; y 20 mg L<sup>-1</sup> de concentración de adsorbente.

**Figura 51**

*Isoterma de adsorción para el pH óptimo*

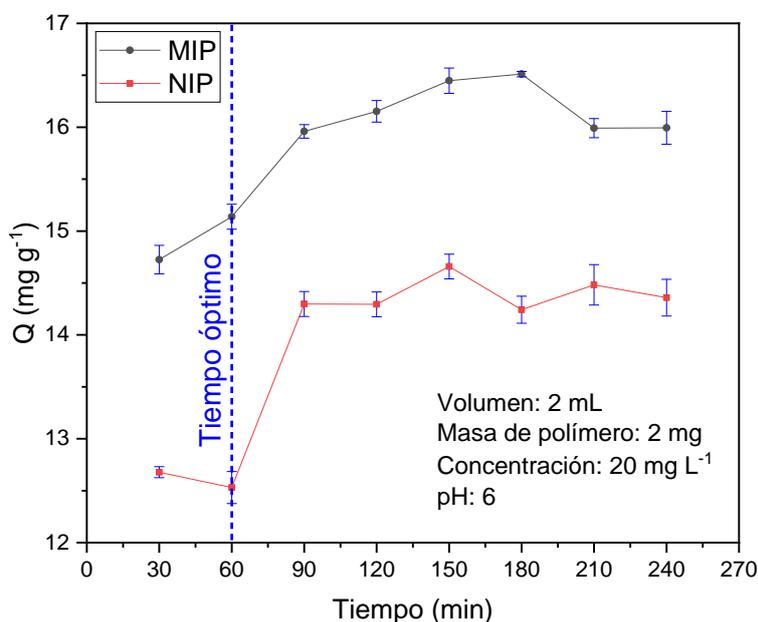


La Figura 51 presenta los resultados de adsorción obtenidos donde destacan valores constantes de adsorción a pH 2, 4 y 6, y un descenso a pH 8; estos resultados pueden asociarse a la estabilidad de la curcumina a pH menores que 8, mencionada en el estudio de su degradación (ver 4.3.4.). Dada la mayor diferencia entre MIP y NIP, el pH elegido fue 6.

El siguiente parámetro trabajado fue el tiempo, para lo cual se realizaron mediciones desde 30 hasta 240 minutos. Este tiempo incluía 10 minutos de centrifugación a 15000 rpm para la separación del polímero de la solución con colorante. Los otros parámetros fueron fijados: 2 mg de polímero; 2 mL de adsorbente; 20 mg L<sup>-1</sup> de concentración de adsorbente; medio metanol:buffer BR pH 6 (1:1).

**Figura 52**

*Isoterma de adsorción para el tiempo óptimo*



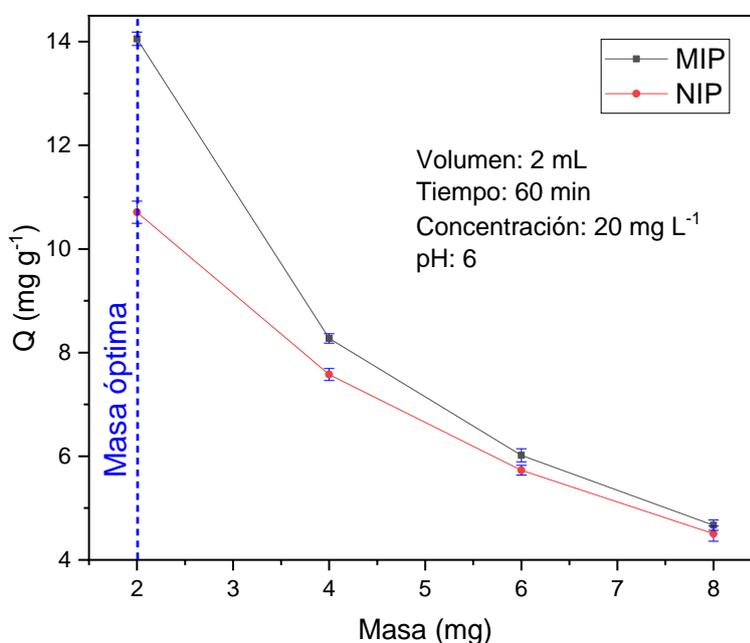
Como se observa en la Figura 52, los valores de adsorción del MIP fueron mayores que los del NIP. Podemos notar un ascenso en la capacidad de adsorción de 30 a 90 minutos, seguidos de valores constantes para tiempos mayores a 90 minutos.

La mayor diferencia en la adsorción del colorante entre el MIP y NIP fue a 60 minutos. Por lo tanto, el tiempo de interacción fijado para los siguientes experimentos fue 60 minutos.

La siguiente prueba realizada fue para evaluar la masa óptima de polímero, las condiciones de adsorción fueron las mismas que la primera prueba (Tiempo = 60 min; Concentración = 20 mg L<sup>-1</sup>; Volumen = 2 mL; pH = 6). Se emplearon masas de polímero de 2, 4, 6, 8 mg.

**Figura 53**

*Isoterma de adsorción para la masa óptima*

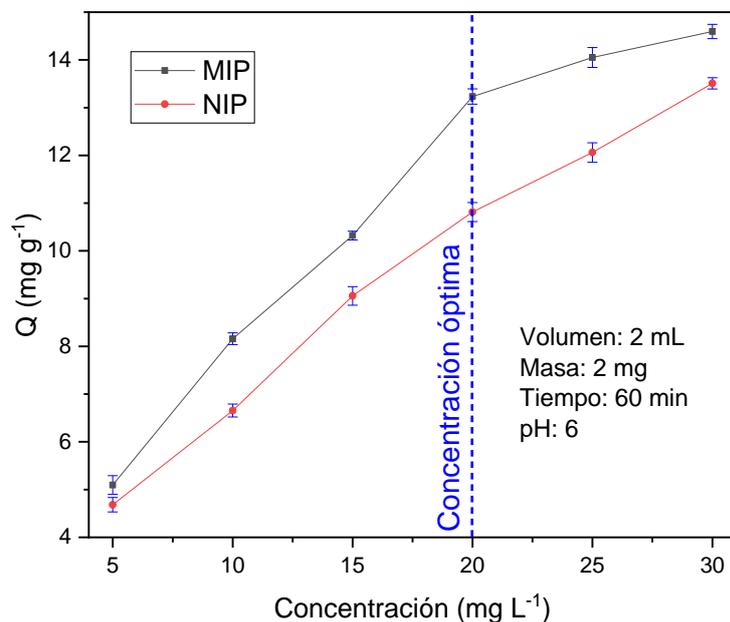


Notamos que al aumentar la masa la capacidad de adsorción de los polímeros MIP y NIP disminuyen (Figura 53). A partir de 4 mg la diferencia entre estos se reduce 6 veces respecto a 2 mg. Por lo tanto, se fijó 2 mg como masa para los siguientes ensayos.

Posteriormente, se evaluó la concentración óptima de la solución de curcumina, los resultados muestran un aumento de la capacidad de adsorción con la concentración y una mayor diferencia entre MIP y NIP a 20 mg L<sup>-1</sup> de concentración (Figura 54).

**Figura 54**

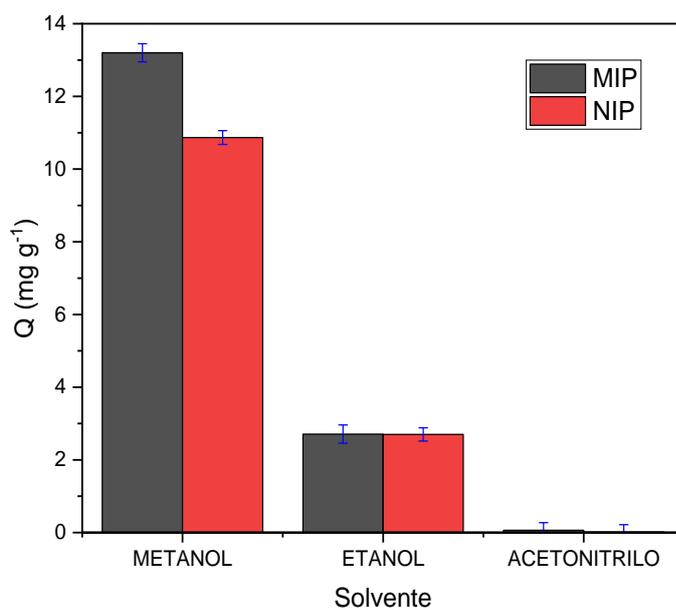
*Isoterma de adsorción para la concentración óptima*



Fue evaluada la respuesta de los polímeros frente a solventes orgánicos polares considerando la estabilidad de la curcumina en dichos solventes. Las soluciones empleadas fueron mezclas de metanol, etanol y acetonitrilo cada una con buffer BR pH 6 en igual proporción.

**Figura 55**

*Estudio de la adsorción en diferentes solventes*



Como se observa en la Figura 55, hay una diferencia significativa en la capacidad de adsorción usando la solución de metanol respecto a las otras dos soluciones. La interacción de la curcumina frente a etanol y metanol es del tipo puente de hidrógeno, aunque la mayor polaridad del metanol puede ser un factor importante para su mayor capacidad de adsorción. Por otro lado, la interacción con acetonitrilo es del tipo dipolo-dipolo, lo que explicaría la baja capacidad de adsorción en ese medio.

De esta manera, obtenemos los parámetros óptimos (ver Tabla 10) que serán empleados para el estudio de selectividad frente a interferentes, y el análisis en muestras reales de alimentos.

**Tabla 10**

*Condiciones óptimas para el proceso de adsorción de Curcumina*

<b>Parámetro</b>	<b>Valor óptimo</b>
pH	6.0
Tiempo	60 min
Masa	2.0 mg
Concentración	20 mg L <sup>-1</sup>
Medio de adsorción	Metanol:buffer BR pH 6 (1:1)

#### 4.4. Cinética de adsorción de MIP y NIP

La evaluación de la cinética química resulta importante para obtener información de sobre el control de la velocidad y el mecanismo de unión en la adsorción. Para ello, los datos previos obtenidos en los ensayos de optimización de polímeros son ajustados modelos cinéticos de pseudo-primero orden y pseudo-segundo orden (Tabla 11) (He et al., 2022).

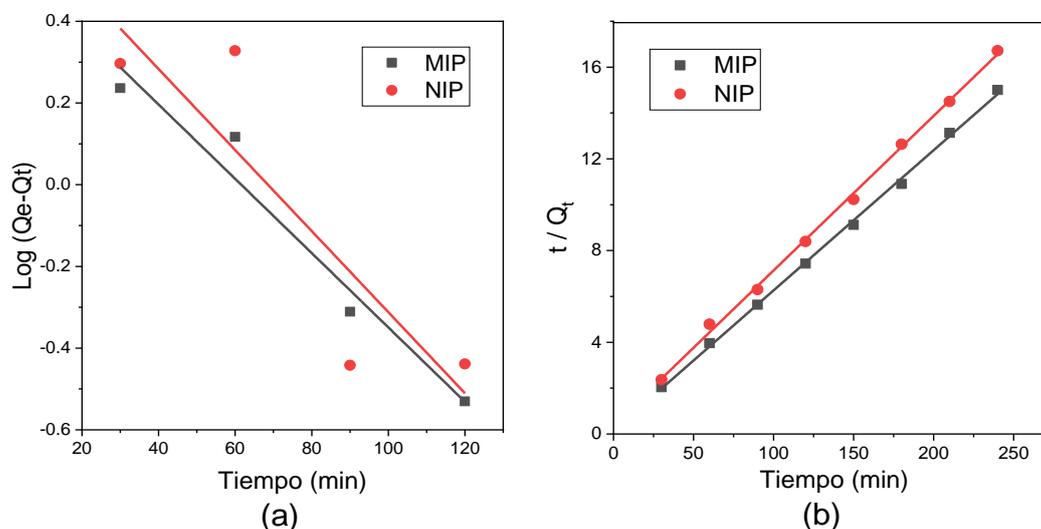
**Tabla 11**

*Ecuaciones cinéticas de pseudo-primero y pseudo-segundo orden*

<b>Orden de reacción</b>	<b>Modelo matemático</b>
Pseudo primero orden	$\log(Q_e - Q_t) = \log(Q_e) - k_1 \cdot \frac{t}{2.303}$
Pseudo segundo orden	$\frac{t}{Q_t} = \frac{1}{k_2 \cdot Q_e^2} + \frac{t}{Q_e}$

**Figura 56**

Modelo cinético de adsorción de (a) pseudo-primero orden y (b) pseudo-segundo orden para el MIP y NIP



La Tabla 12 muestra los valores de las constantes de velocidad y  $R^2$  para el MIP y NIP. Notamos que el valor de  $R^2$  para la cinética de pseudo-segundo orden ( $R^2 > 0.99$ ) es mayor que para el pseudo-primero orden, por su parte, el valor de  $Q_e$  calculado, siguiendo una cinética de pseudo-segundo orden, fue  $16.353 \text{ mg g}^{-1}$  es cercano al valor experimental mostrado en la Figura 56 ( $Q_e = 16.441 \text{ mg g}^{-1}$ ).

**Tabla 12**

Resultados de ajustes cinéticos de adsorción de pseudo-primero y pseudo-segundo orden

Polímero	Modelo cinético de pseudo-primero orden		
	$R^2$	$Q_e$ ( $\text{mg g}^{-1}$ )	$k_1$ ( $\text{min}^{-1}$ )
MIP	0.9590	3.631	0.0209
NIP	0.7810	4.786	0.0228
Polímero	Modelo cinético de pseudo-segundo orden		
	$R^2$	$Q_e$ ( $\text{mg g}^{-1}$ )	$k_2$ ( $\text{min}^{-1}$ )
MIP	0.9987	16.353	0.0252
NIP	0.9984	14.834	0.0075

Por lo tanto, el proceso de adsorción de curcumina por los MIPs sigue una cinética de pseudo-segundo orden donde se asume que la velocidad de adsorción está influenciada por la interacción de dos moléculas: una molécula objetivo (curcumina) y un sitio de unión en el MIP. Este modelo asume que el proceso de adsorción es limitado

por la disponibilidad de sitios de unión en el MIP, lo que puede conducir a una adsorción más lenta a medida que los sitios se saturan (Zhu et al., 2017). Ocurre un rápido aumento de la capacidad de adsorción (asociado a un alto gradiente de concentración de soluto y poros vacíos) hasta la saturación, después del cual dicho proceso se vuelve lento y constante, debido a que los sitios de adsorción superficiales se encuentran llenos (Khatibi et al., 2021).

#### 4.5. Modelamiento de isoterma de adsorción

Las isotermas de adsorción mostraron una mayor capacidad de adsorción del MIP frente al NIP gracias a las cavidades impresas y la afinidad de los sitios de unión del MIP. A partir de esto, evaluamos la capacidad de adsorción del MIP y NIP mediante los modelos de adsorción de Langmuir y Freundlich (He et al., 2022).

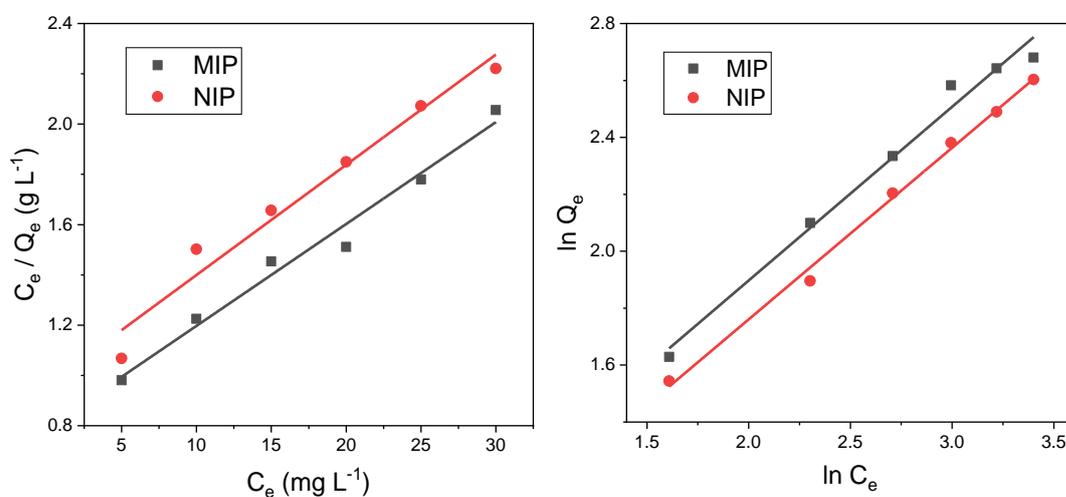
**Tabla 13**

*Modelo de isoterma de adsorción según Langmuir y Freundlich*

<i>Isoterma de adsorción</i>	<i>Modelo matemático</i>
Langmuir	$\frac{C_e}{Q_e} = \frac{1}{k_L \cdot Q_m} + \frac{C_e}{Q_m}$
Freundlich	$\ln Q_e = \ln K_f + \frac{1}{n} \cdot \ln C_e$

**Figura 57**

*Isotermas de adsorción del modelo de Langmuir (izquierda) y de Freundlich (derecha)*



Los términos  $K_L$  y  $K_f$  hacen referencia a las constantes de Langmuir y Freundlich respectivamente, y  $1/n$  es el factor de heterogeneidad de la superficie que muestra la intensidad de la adsorción que indica la distribución relativa de energía y la heterogeneidad de los sitios de adsorbato. Cuando el valor de dicho factor es 1 se asume un comportamiento tipo Langmuir. Un valor mayor que 1 indica interacciones débiles adsorbato-adsorbente, en cambio, un valor menor que 1 indica interacciones fuertes, es decir, una adsorción favorable (Al-Ghouti & Daana, 2020; Cardozo et al., 2011).

Los ajustes lineales obtenidos de la Figura 57 muestran valores de  $R^2$  mayores a 0.98 siguiendo el modelo de Freundlich y el valor de  $1/n$  menor que 1 que se atribuye a la heterogeneidad de los sitios de adsorción. Además, el MIP presentó un mayor valor de la constante  $K_f$ , esto indica su fuerte afinidad hacia la curcumina (ver Tabla 14). De esta manera los resultados de adsorción de curcumina se ajustan mejor al modelo de isoterma de Freundlich, asociada a adsorción no covalente característica de MIPs en sistemas heterogéneos (Zhang et al., 2013; Zhu et al., 2017).

**Tabla 14**

*Resultados de ajustes lineales de las isotermas de adsorción*

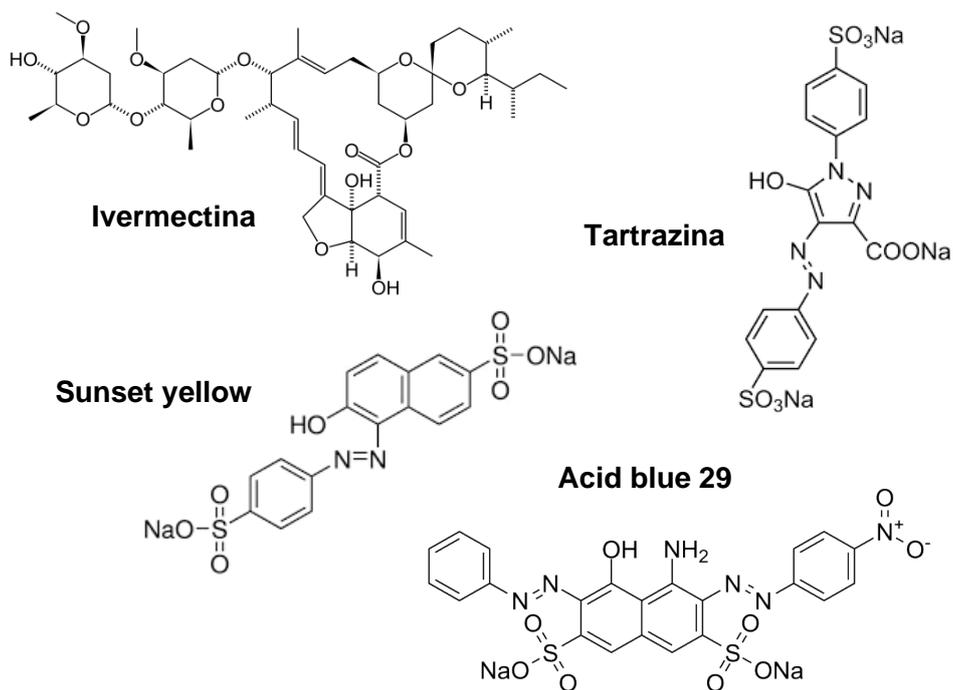
<b>Polímero</b>	<b>Parámetros de la isoterma de Langmuir</b>		
	$R^2$	$Q_{m\acute{a}x}$ (mg g <sup>-1</sup> )	$K_L$ (L mg <sup>-1</sup> )
MIP	0.9794	24.68	0.0511
NIP	0.9676	22.82	0.0456
<b>Polímero</b>	<b>Parámetros de la isoterma de Freundlich</b>		
	$R^2$	$1/n$	$K_f$ (mg g <sup>-1</sup> ) (L mg <sup>-1</sup> ) <sup>1/n</sup>
MIP	0.9850	0.6102	1.9676
NIP	0.9959	0.6029	1.7415

#### **4.6. Estudio de selectividad del MIP para curcumina**

Se realizaron pruebas para evaluar la selectividad de las cavidades del MIP usando: un fármaco (ivermectina), un colorante anaranjado (sunset yellow), un colorante azul (acid blue 29) y un colorante amarillo (tartrazina) (Figura 58).

**Figura 58**

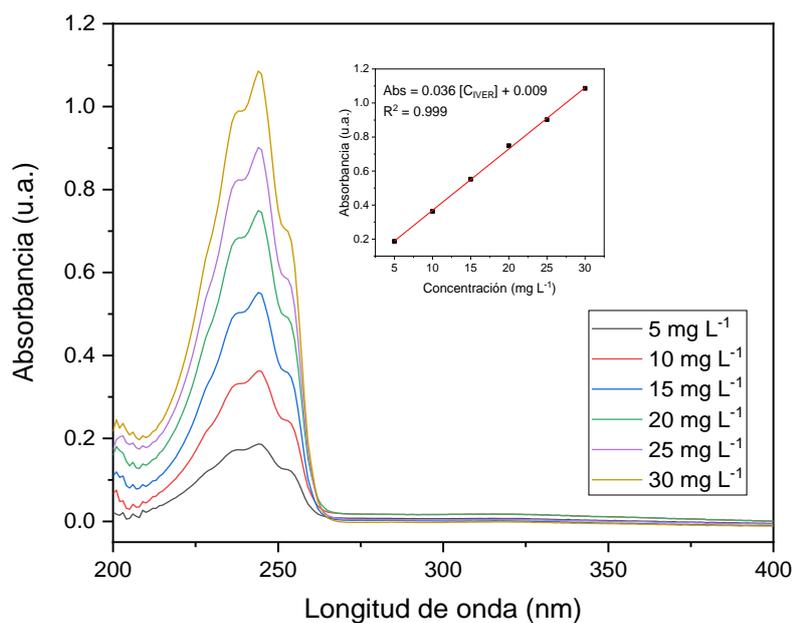
Estructuras químicas de los interferentes usados para los análisis de selectividad



El primer interferente evaluado fue ivermectina, su banda de absorbanza es a 244 nm ( $Abs = 0.009 + 0.036 C_{IVER}$ ).

**Figura 59**

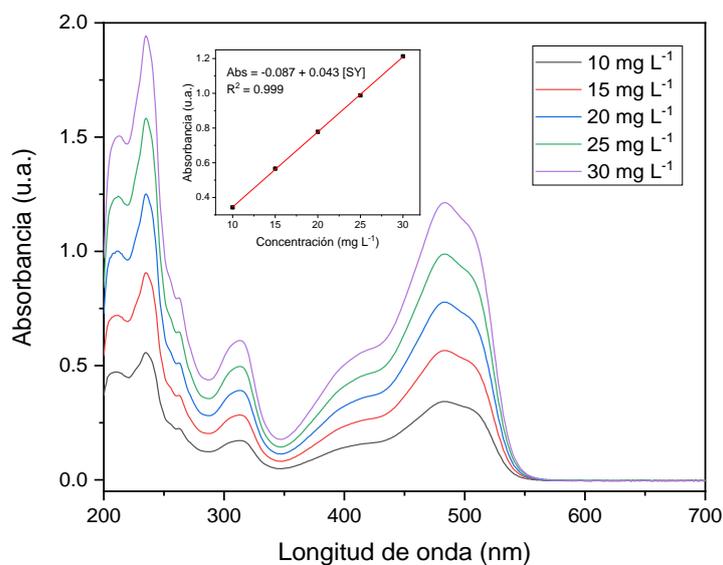
Espectros de absorbanza de Ivermectina en metanol:buffer BR (1:1) a pH 6, y la curva de calibración obtenida con sus parámetros respectivos



El segundo interferente evaluado fue el colorante *sunset yellow*, su banda de absorbancia a 485 nm del color anaranjado característico ( $Abs = -0.087 + 0.043 C_{SY}$ ).

**Figura 60**

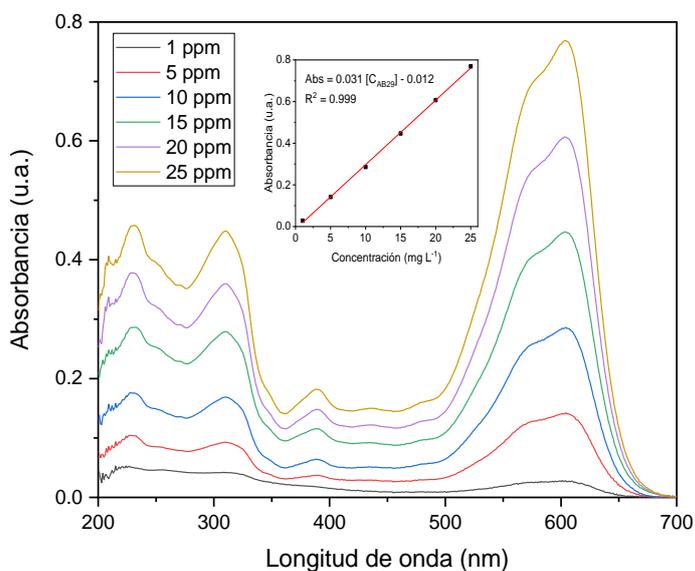
*Espectros de absorbancia de sunset yellow en metanol:buffer BR (1:1) a pH 6, y la curva de calibración obtenida con sus parámetros respectivos*



El siguiente interferente evaluado fue el colorante *acid blue 29*, su banda de absorbancia es a 604 nm. ( $Abs = -0.012 + 0.031 C_{AB29}$ ).

**Figura 61**

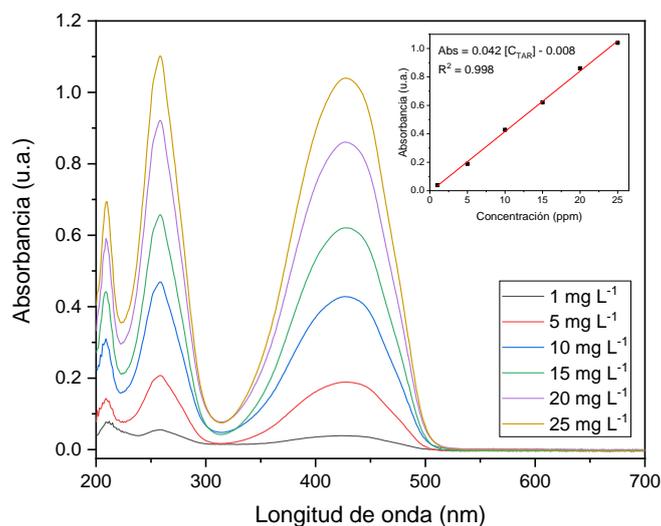
*Espectros de absorbancia de Acid blue 29 en metanol:buffer BR (1:1) a pH 6, y la curva de calibración obtenida con sus parámetros respectivos*



El último interferente evaluado fue tartrazina, presenta tres bandas de absorbancia: 210, 258 y 430 nm, este último en la misma región de la curcumina.

**Figura 62**

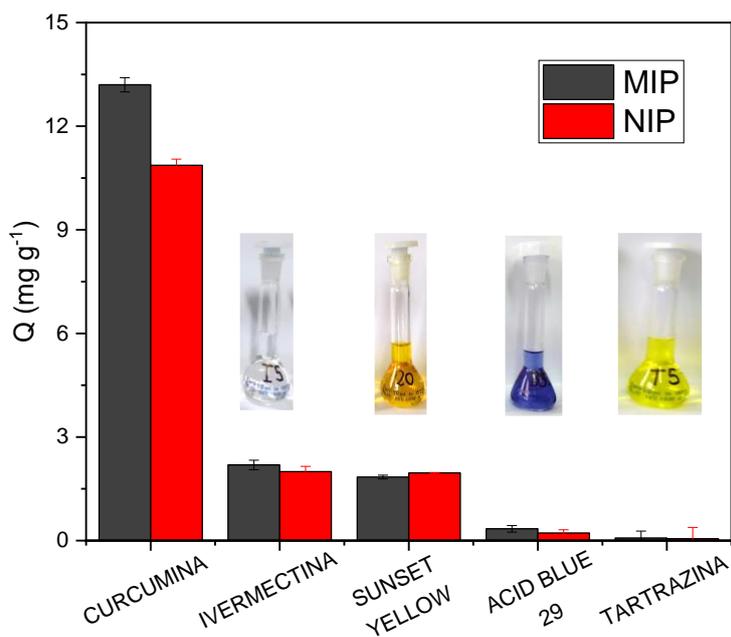
*Espectro de absorbancia de Tartrazina en metanol:buffer BR (1:1) a pH 6, y la curva de calibración obtenida con sus parámetros respectivos*



La prueba de selectividad fue realizada utilizando 2 mg de polímero, 2 mL de curcumina, 20 mg L<sup>-1</sup> de interferente, 60 minutos de interacción y pH 6 (Figura 63).

**Figura 63**

*Capacidad de adsorción de interferentes en el estudio de selectividad*



**Tabla 15***Resultados obtenidos de selectividad con interferentes*

<b>Polímero</b>		<b>C</b> <b>(mg L<sup>-1</sup>)</b>	<b>Q</b> <b>(mg g<sup>-1</sup>)</b>	<b>k<sub>p</sub></b> <b>(mL g<sup>-1</sup>)</b>	<b>α</b>	<b>I</b>	<b>S</b>
MIP	CURC	6.79	13.2	1.94	15.81	CURC	1.63
	IVER	17.81	2.19	0.12			
1.33							
NIP	CURC	9.13	10.87	1.19	11.89	IVER	1.23
	IVER	19.98	2.00	0.10			
1.67							
MIP	CURC	6.79	13.2	1.94	19.18	CURC	1.63
	SY	18.15	1.84	0.10			
1.67							
NIP	CURC	9.13	10.87	1.19	11.50	SY	0.98
	SY	18.94	1.96	0.10			
1.04							
MIP	CURC	6.79	13.2	1.94	112.41	CURC	1.63
	AB29	19.66	0.34	0.02			
1.04							
NIP	CURC	9.13	10.87	1.19	107.59	AB29	1.56
	AB29	19.88	0.22	0.01			
1.22							
MIP	CURC	6.79	13.2	1.94	484.06	CURC	1.63
	TART	19.92	0.08	0.004			
1.22							
NIP	CURC	9.13	10.87	1.19	396.07	TART	1.34
	TART	19.96	0.06	0.003			

K<sub>p</sub>: Coeficiente de partición; α: Factor de separación; I: Factor de impresión; S: Factor de selectividad

Los resultados de concentración final (C) y capacidad de adsorción (Q) nos permitieron calcular los valores de los diferentes parámetros de selectividad (Tabla 15), de acuerdo con las ecuaciones 3, 4, 5 y 6 (indicadas en 3.3.5):

- Coeficiente de partición del adsorbato (k<sub>p</sub>), cuyo valor de 1.94 frente a la curcumina es desde 16 veces superior que frente a los interferentes mostrando así una mayor afinidad del MIP hacia la curcumina.

- Factor de separación ( $\alpha$ ), cuyos valores ( $>15$ ) muestran gran afinidad del MIP frente a la curcumina, reflejando una mayor selectividad a medida que este valor aumenta como frente a AB29 y TART que supera el valor de 100.
- Factor de impresión (I), su valor mayor que 1 indica la formación de cavidades de reconocimiento específica.
- Factor de selectividad específica (S), los resultados son ligeramente superiores a 1, que puede verse afectado al no poder distinguir de manera adecuada a los interferentes.

#### 4.7. Aplicación del MIP en muestras comerciales de cúrcuma

Fueron analizadas muestras de cúrcuma empleando los polímeros sintetizados para evaluar su eficiencia de adsorción. Para ello, se realizan curvas de adición de estándar y curvas de calibración para la obtención de Q de adsorción. Las muestras analizadas fueron: Cúrcuma Raíz (CR) y Cúrcuma Condimento (CC).

**Tabla 16**

*Datos experimentales empleados y obtenidos en los ensayos de adición estándar de CR*

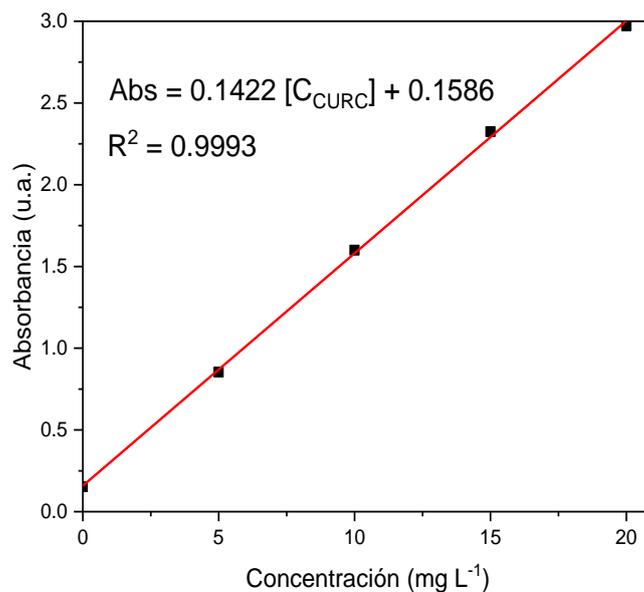
<b>Concentración de curcumina (mg L<sup>-1</sup>)</b>	<b>Vol. alícuota añadido (mL)</b>	<b>Absorbancia (u.a.)</b>
0	2	0.153
5	2	0.853
10	2	1.600
15	2	2.324
20	2	2.972

La primera muestra analizada fue CR. Se realizó una curva de adición estándar para identificar el contenido de colorante curcumina en la muestra. Se prepararon soluciones de curcumina de concentraciones de 0 a 20 mg L<sup>-1</sup> agregando una alícuota de 2 mL de solución de cúrcuma ( $\frac{10 \text{ mg de cúrcuma}}{20 \text{ mL de volumen}}$ ) a todas las soluciones de curcumina en un volumen total de 10 mL (ver Tabla 16).

Mediante el ajuste lineal, a partir de la gráfica de adición estándar (ver Figura 64) obtenemos que la concentración de curcumina añadida es 1.1 mg L<sup>-1</sup>. Por lo tanto, el porcentaje de curcumina en la cúrcuma (raíz) es 1.1 %.

**Figura 64**

*Curva de adición estándar de cúrcuma (raíz)*



De la misma manera, para la curva de adición estándar de la muestra de cúrcuma (condimento) se prepararon soluciones de curcumina de 0 a 20 mg L<sup>-1</sup> agregando una alícuota de 0.2 mL de solución de cúrcuma ( $\frac{10 \text{ mg de cúrcuma}}{20 \text{ mL de volumen}}$ ) a todas las soluciones de curcumina en un volumen total de 10 mL (Tabla 17).

**Tabla 17**

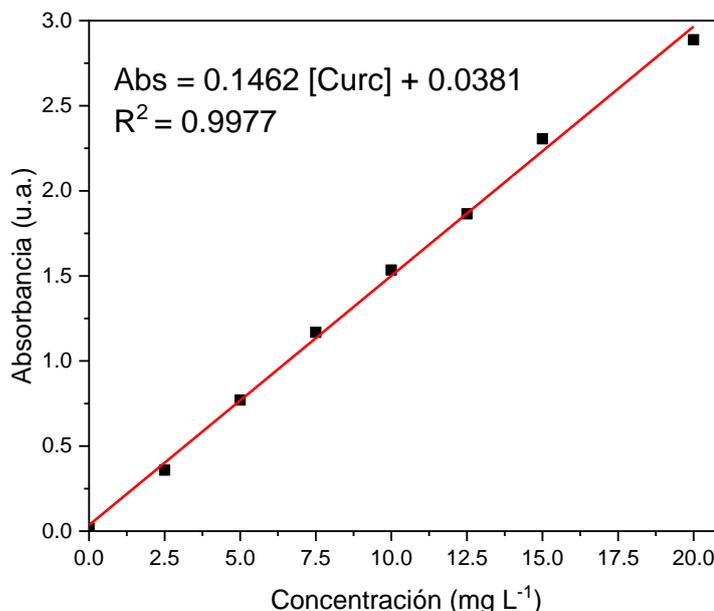
*Datos experimentales empleados y obtenidos en los ensayos de adición estándar de CC.*

<b>Concentración de curcumina (mg L<sup>-1</sup>)</b>	<b>Vol. alícuota añadido (mL)</b>	<b>Absorbancia (u.a.)</b>
0	0.2	0.017
2.5	0.2	0.388
5.0	0.2	0.774
7.5	0.2	1.170
10	0.2	1.534
12.5	0.2	1.880
15.0	0.2	2.305
20	0.2	2.888

Mediante la gráfica de adición estándar encontramos que la concentración de la solución de cúrcuma añadida es 0.26 mg L<sup>-1</sup>. Por lo tanto, el porcentaje de curcumina en la cúrcuma (condimento) es 0.26% (Figura 65).

**Figura 65**

*Curva de adición estándar de cúrcuma (condimento)*



Con los resultados obtenidos de porcentajes de curcumina en las muestras de cúrcuma realizaremos los ensayos de con los polímeros MIP y NIP. Los parámetros empleados son los ya optimizados: 60 minutos de tiempo, 2 mL de volumen, 2 mg de masa de adsorbente, 20 mg L<sup>-1</sup> de concentración, pH 6. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 18.

**Tabla 18**

*Resultados de adsorción de curcumina en muestras naturales*

<b>Muestra</b>	<b>% Curcumina</b>	<b>Q<sub>ADS</sub> (mg g<sup>-1</sup>)</b>	<b>% Recuperación</b>
Cúrcuma (Raíz)	1.1	15.82	79.1
Cúrcuma (Condimento)	0.26	14.09	70.5

Estos resultados indican que el MIP es capaz de reconocer curcumina en muestras reales de cúrcuma gracias a la formación de cavidades selectivas. Además, se resaltan los porcentajes de recuperación superiores al 70%.

## Conclusiones

Se logró sintetizar un polímero molecularmente impresos (MIP) selectivo a curcumina sintetizado por el método bulk.

Los espectros FT-IR del MIP y NIP resaltan los picos característicos del monómero estructural. El análisis de sorción de N<sub>2</sub> mostró polímeros mesoporosos con área superficial BET mayor para el MIP (28.5 mg g<sup>-1</sup>) respecto al NIP (18.5 mg g<sup>-1</sup>) importante para la mayor capacidad de adsorción del MIP. Su análisis termogravimétrico reflejó la alta estabilidad térmica de los polímeros alcanzando los 240 °C.

Los resultados de los ensayos de adsorción nos permitieron definir los parámetros óptimos: 60 minutos de interacción, 20 mg g<sup>-1</sup> de concentración de curcumina, 2 mg de masa de polímero y mezcla metanol:buffer BR pH 6 como medio de adsorción.

El estudio cinético de adsorción dio como resultado que el proceso de adsorción de curcumina sigue una cinética de pseudo-segundo con un valor de  $R^2 = 0.9987$  que indica una buena linealidad. Además, el modelo de adsorción sigue el modelo de isoterma de Freundlich que es característico de procesos de adsorción no covalentes y de sistemas heterogéneos.

Se obtuvo un MIP con alta selectividad por la curcumina frente a interferentes, respaldado por los parámetros obtenidos: 15.8 de factor de separación ( $\alpha$ ), 1.63 de factor de impresión ( $I$ ) y 1.56 de factor de selectividad específica.

Los análisis realizados en muestras reales de cúrcuma dieron los resultados de adsorción de QCR = 15.82 mg g<sup>-1</sup> (Cúrcuma raíz) y QCC = 14.09 mg g<sup>-1</sup> (Cúrcuma condimento). Además de porcentajes de recuperación superiores al 70%.

## Recomendaciones

El desarrollo de polímeros de impresión molecular por el método bulk ha permitido resaltar la importancia de sistemas de reconocimiento selectivos con la finalidad de que estos puedan ser aplicados en diversos campos como alimentación, medio ambiente y salud.

Para complementar este trabajo pueden realizarse pruebas de detección y cuantificación de curcumina en más alimentos comúnmente consumidos, además de realizar un estudio de la reusabilidad del MIP.

Con el fin de mejorar la capacidad de adsorción del MIP puede emplearse el método core-shell para la preparación de un MIP con cavidades superficiales selectivas a fin de facilitar la etapa de remoción del template generando partículas más homogéneas y cavidades mejor definidas.

Sistemas avanzados como los MIP-optodos pueden ser desarrollados a partir de los resultados obtenidos en la presente investigación, aplicando la síntesis en bulk directamente sobre una fibra óptica para la elaboración de sensores ópticos selectivos que mejorarían ampliamente la capacidad de detección de analitos.

## Referencias bibliográficas

- A. De Caro, C. (2015). UV / VIS Spectrophotometry. *Mettler-Toledo International*, September 2015, 4–14. [http://lcwu.edu.pk/ocd/cfiles/Chemistry/MSc/Chem-C-410/Fundamentals\\_UV\\_VIS.pdf](http://lcwu.edu.pk/ocd/cfiles/Chemistry/MSc/Chem-C-410/Fundamentals_UV_VIS.pdf)
- Aggarwal, B. B., Gupta, S. C., & Sung, B. (2013). Curcumin: An orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *British Journal of Pharmacology*, 169(8), 1672–1692. <https://doi.org/10.1111/bph.12131>
- Ahmed, A. H. M. T., Naskar, H., Banerjee, S., Ghatak, B., Das, N., Tudu, B., & Bandyopadhyay, R. (2022). Electrochemical sensor based on molecularly imprinted polymer embedded graphite electrode for detecting curcumin. *Sensors and Actuators A: Physical*, 344, 113748. <https://doi.org/10.1016/J.SNA.2022.113748>
- Alanazi, K., Garcia Cruz, A., Di Masi, S., Voorhaar, A., Ahmad, O. S., Cowen, T., Piletska, E., Langford, N., Coats, T. J., Sims, M. R., & Piletsky, S. A. (2021). Disposable paracetamol sensor based on electroactive molecularly imprinted polymer nanoparticles for plasma monitoring. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 329(October 2020), 129128. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.129128>
- Al-Ghouti, M. A., & Da'ana, D. A. (2020). Guidelines for the use and interpretation of adsorption isotherm models: A review. *Journal of Hazardous Materials*, 393(January), 122383. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122383>
- Arvand, M., Zamani, M., & Sayyar Ardaki, M. (2017). Rapid electrochemical synthesis of molecularly imprinted polymers on functionalized multi-walled carbon nanotubes for selective recognition of sunset yellow in food samples. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 243, 927–939. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.12.077>
- Asefa, T., & Dubovoy, V. (2017). Ordered Mesoporous/Nanoporous Inorganic Materials via Self-Assembly. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry II* (Second Edition, Vol. 9). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12649-6>
- Ayankojo, A. G., Reut, J., Öpik, A., Furchner, A., & Syritski, V. (2018). Hybrid molecularly imprinted polymer for amoxicillin detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 118(June), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.07.042>

- Babaei, F., Nassiri-Asl, M., & Hosseinzadeh, H. (2020). Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Science and Nutrition*, 8(10), 5215–5227. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1858>
- Belbruno, J. J. (2019). Molecularly Imprinted Polymers [Review-article]. *Chemical Reviews*, 119(1), 94–119. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00171>
- Boukadida, M., Anene, A., Jaoued-Grayaa, N., Chevalier, Y., & Hbaieb, S. (2022a). Choice of the functional monomer of molecularly imprinted polymers: Does it rely on strong acid-base or hydrogen bonding interactions? *Colloids and Interface Science Communications*, 50(September), 100669. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2022.100669>
- Boukadida, M., Anene, A., Jaoued-Grayaa, N., Chevalier, Y., & Hbaieb, S. (2022b). Choice of the functional monomer of molecularly imprinted polymers: Does it rely on strong acid-base or hydrogen bonding interactions? *Colloids and Interface Science Communications*, 50(June), 100669. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2022.100669>
- Cao, X., Wang, R., Peng, Q., Zhao, H., Fan, H., Liu, H., & Liu, Q. (2021). Effect of pore structure on the adsorption capacities to different sizes of adsorbates by ferrocene-based conjugated microporous polymers. *Polymer*, 233(August), 124192. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2021.124192>
- Cardozo, X., Muñoz, R., González, G., Soto, D., Ocanto, F., & Linares, C. F. (2011). Uso de sólidos mesoporos como posibles adsorbentes de urea proveniente de soluciones acuosas. *Ingeniería UC*, 18(2), 55–62.
- Chen, L., Wang, X., Lu, W., Wu, X., & Li, J. (2016). Molecular imprinting: Perspectives and applications. *Chemical Society Reviews*, 45(8), 2137–2211. <https://doi.org/10.1039/c6cs00061d>
- Codex Alimentarius. (2019). Programa Conjunto Fao/Oms Sobre Normas Alimentarias Comité Del Codex Sobre Aditivos Alimentarios. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
- Cordero, S., Rojas, F., Kornhauser, I., Domínguez, A., Vidales, A. M., López, R., Zgrablich, G., & Riccardo, J. L. (2002). Pore-blocking and pore-assisting factors during capillary condensation and evaporation. *Applied Surface Science*, 196(1–4), 224–238. [https://doi.org/10.1016/S0169-4332\(02\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S0169-4332(02)00061-2)

- De Middeleer, G., Dubruel, P., & De Saeger, S. (2016). Characterization of MIP and MIP functionalized surfaces: Current state-of-the-art. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 76, 71–85. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.11.007>
- Dhakal, S., Chao, K., Schmidt, W., Qin, J., Kim, M., & Chan, D. (2016a). Evaluation of turmeric powder adulterated with metanil yellow using ft-raman and ft-ir spectroscopy. *Foods*, 5(2), 1–15. <https://doi.org/10.3390/foods5020036>
- Dhakal, S., Chao, K., Schmidt, W., Qin, J., Kim, M., & Chan, D. (2016b). Evaluation of turmeric powder adulterated with metanil yellow using ft-raman and ft-ir spectroscopy. *Foods*, 5(2), 1–15. <https://doi.org/10.3390/foods5020036>
- Ebrahimzadeh, A., Abbasi, F., Ebrahimzadeh, A., Jibril, A. T., & Milajerdi, A. (2021). Effects of curcumin supplementation on inflammatory biomarkers in patients with Rheumatoid Arthritis and Ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 61(March), 102773. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102773>
- Fan, D., Li, H., Shi, S., & Chen, X. (2016). Hollow molecular imprinted polymers towards rapid, effective and selective extraction of caffeic acid from fruits. *Journal of Chromatography A*. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.10.006>
- Foguel, M. V., Pedro, N. T. B., Wong, A., Khan, S., Zanoni, M. V. B., & Sotomayor, M. del P. T. (2017a). Synthesis and evaluation of a molecularly imprinted polymer for selective adsorption and quantification of Acid Green 16 textile dye in water samples. *Talanta*, 170, 244–251. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.04.013>
- Foguel, M. V., Pedro, N. T. B., Wong, A., Khan, S., Zanoni, M. V. B., & Sotomayor, M. del P. T. (2017b). Synthesis and evaluation of a molecularly imprinted polymer for selective adsorption and quantification of Acid Green 16 textile dye in water samples. *Talanta*, 170, 244–251. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.04.013>
- Foguel, M. Vinicius. (2015). Universidade estadual paulista – unesp. *UNESP - Universidade Estadual Paulista*, 1–187.
- Foroughirad, S., Haddadi-Asl, V., Khosravi, A., & Salami-Kalajahi, M. (2021). Effect of porogenic solvent in synthesis of mesoporous and microporous molecularly imprinted polymer based on magnetic halloysite nanotubes. *Materials Today Communications*, 26(August), 101780. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101780>

- Fu, Y. S., Chen, T. H., Weng, L., Huang, L., Lai, D., & Weng, C. F. (2021). Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 141(April), 111888. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111888>
- González-Albadalejo, J., Sanz, D., Claramunt, R. M., Lavandera, J. L., Alkorta, I., & Elguero, J. (2015). Curcumin and curcuminoids: Chemistry, structural studies and biological properties. *Anales de La Real Academia Nacional de Farmacia*, 81(4).
- Guo, Y., Yang, C., Zhang, Y., & Tao, T. (2022). Nanomaterials for fluorescent detection of curcumin. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 265, 120359. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120359>
- He, S., Choi, D., Tang, W., & Ho Row, K. (2022). ZIF-8@SiO<sub>2</sub> based novel dispersive solid-phase filter extraction technique for the purification of laminarin and fucoidan from undaria pinnatifida. *Microchemical Journal*, 180(February), 107552. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.107552>
- Hu, X., Fan, Y., Zhang, Y., Dai, G., Cai, Q., Cao, Y., & Guo, C. (2012). Molecularly imprinted polymer coated solid-phase microextraction fiber prepared by surface reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization for monitoring of Sudan dyes in chilli tomato sauce and chilli pepper samples. *Analytica Chimica Acta*, 731, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.04.013>
- Ismail, E. H., Sabry, D. Y., Mahdy, H., & Khalil, M. M. H. (2014). Synthesis and Characterization of some Ternary Metal Complexes of Curcumin with 1,10-phenanthroline and their Anticancer Applications. *Journal of Scientific Research*, 6(3), 509–519. <https://doi.org/10.3329/jsr.v6i3.18750>
- Jasim, F., & Ali, F. (1988a). A novel method for the spectrophotometric determination of curcumin and its application to curcumin spices. *Microchemical Journal*, 38(1), 106–110. [https://doi.org/10.1016/0026-265X\(88\)90008-2](https://doi.org/10.1016/0026-265X(88)90008-2)
- Jasim, F., & Ali, F. (1988b). A novel method for the spectrophotometric determination of curcumin and its application to curcumin spices. *Microchemical Journal*, 38(1), 106–110. [https://doi.org/10.1016/0026-265X\(88\)90008-2](https://doi.org/10.1016/0026-265X(88)90008-2)
- Kahl, J. H., Gonyea, J., Humphrey, S. M., Hime, G. W., & Boland, D. M. (2018). Quantitative Analysis of Fentanyl and Six Fentanyl Analogs in Postmortem

- Specimens by UHPLC-MS-MS. *Journal of Analytical Toxicology*, 42(8), 570–580. <https://doi.org/10.1093/jat/bky054>
- Kazakova, O., Lipkovska, N., & Barvinchenko, V. (2022). Keto-enol tautomerism of curcumin in the preparation of nanobiocomposites with fumed silica. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 277, 121287. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121287>
- Khan, S. A., Khan, S. B., Khan, L. U., Farooq, A., Akhtar, K., & Asiri, A. M. (2018). Fourier transform infrared spectroscopy: Fundamentals and application in functional groups and nanomaterials characterization. *Handbook of Materials Characterization*, 317–344. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-92955-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-92955-2_9)
- Kim, H. J., Kim, D. J., Karthick, S. N., Hemalatha, K. V., Justin Raj, C., Ok, S., & Choe, Y. (2013). Curcumin dye extracted from *Curcuma longa* L. used as sensitizers for efficient dye-sensitized solar cells. *International Journal of Electrochemical Science*, 8(6), 8320–8328.
- Kitabatake, T., Tabo, H., Matsunaga, H., & Haginaka, J. (2013). Preparation of monodisperse curcumin-imprinted polymer by precipitation polymerization and its application for the extraction of curcuminoids from *Curcuma longa* L. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(20), 6555–6561. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7088-6>
- Kunnumakkara, A. B., Bordoloi, D., Padmavathi, G., Monisha, J., Roy, N. K., Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2017). Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1325–1348. <https://doi.org/10.1111/bph.13621>
- Lestari, M. L. A. D., & Indrayanto, G. (2014a). Curcumin. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (Vol. 39). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00003-9>
- Lestari, M. L. A. D., & Indrayanto, G. (2014b). Curcumin. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (Vol. 39). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00003-9>
- Liu, F., Zhang, S., Wang, G., Zhao, J., & Guo, Z. (2015). A novel bifunctional molecularly imprinted polymer for determination of Congo red in food. *RSC Advances*, 5(29), 22811–22817. <https://doi.org/10.1039/c4ra14719g>

- Liu, X., Yu, D., Yu, Y., & Ji, S. (2014). Preparation of a magnetic molecularly imprinted polymer for selective recognition of rhodamine B. *Applied Surface Science*, *320*, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.08.122>
- Liu, X., Zhu, L., Gao, X., Wang, Y., Lu, H., Tang, Y., & Li, J. (2016a). Magnetic molecularly imprinted polymers for spectrophotometric quantification of curcumin in food. *Food Chemistry*, *202*, 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.015>
- Liu, X., Zhu, L., Gao, X., Wang, Y., Lu, H., Tang, Y., & Li, J. (2016b). Magnetic molecularly imprinted polymers for spectrophotometric quantification of curcumin in food. *Food Chemistry*, *202*, 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.015>
- Long, Y., Zhang, W., Wang, F., & Chen, Z. (2014). Simultaneous determination of three curcuminoids in *Curcuma longa* L. by high performance liquid chromatography coupled with electrochemical detection. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, *4*(5), 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2013.10.002>
- Lowdon, J. W., Diliën, H., Singla, P., Peeters, M., Cleij, T. J., van Grinsven, B., & Eersels, K. (2020). MIPs for commercial application in low-cost sensors and assays – An overview of the current status quo. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, *325*(August). <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128973>
- Lucas, J., Ralaivao, M., Estevinho, B. N., & Rocha, F. (2020). A new approach for the microencapsulation of curcumin by a spray drying method, in order to value food products. *Powder Technology*, *362*, 428–435. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.11.095>
- Luna Quinto, M., Khan, S., Picasso, G., & Taboada Sotomayor, M. D. P. (2020a). Synthesis, characterization, and evaluation of a selective molecularly imprinted polymer for quantification of the textile dye acid violet 19 in real water samples. *Journal of Hazardous Materials*, *384*(July 2019), 121374. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121374>
- Luna Quinto, M., Khan, S., Picasso, G., & Taboada Sotomayor, M. D. P. (2020b). Synthesis, characterization, and evaluation of a selective molecularly imprinted polymer for quantification of the textile dye acid violet 19 in real water samples.

- Journal of Hazardous Materials*, 384(September 2019), 121374.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121374>
- Manolova, Y., Deneva, V., Antonov, L., Drakalska, E., Momekova, D., & Lambov, N. (2014). The effect of the water on the curcumin tautomerism: A quantitative approach. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 132, 815–820. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.05.096>
- Marestoni, L. D., Wong, A., Feliciano, G. T., Marchi, M. R. R., Tarley, C. R. T., & Sotomayor, M. D. P. T. (2016). Semi-Empirical Quantum Chemistry Method for Pre-Polymerization Rational Design of Ciprofloxacin Imprinted Polymer and Adsorption Studies. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 27(1), 109–118. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150256>
- Masumoto, S., Nakamura, Y., & Haginaka, J. (2021). Molecularly imprinted polymers for arbutin and rutin by modified precipitation polymerization and their application for selective extraction of rutin in nutritional supplements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 205, 114294. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114294>
- Medina-Franco, J. L. (2019). New approaches for the discovery of pharmacologically-active natural compounds. In *Biomolecules* (Vol. 9, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/biom9030115>
- Meier, F., Schott, B., Riedel, D., & Mizaikoff, B. (2012). Computational and experimental study on the influence of the porogen on the selectivity of 4-nitrophenol molecularly imprinted polymers. *Analytica Chimica Acta*, 744, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.07.020>
- Novais, Â., Freitas, A. R., Rodrigues, C., & Peixe, L. (2019). Fourier transform infrared spectroscopy: unlocking fundamentals and prospects for bacterial strain typing. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 38(3), 427–448. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3431-3>
- Obulesu, M. (2021). Curcumin in Parkinson's disease treatment. *Turmeric and Curcumin for Neurodegenerative Diseases*, 89–103. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822448-9.00009-1>
- Parameshwaran, R., Sari, A., Jalaiah, N., & Karunakaran, R. (2018). Applications of Thermal Analysis to the Study of Phase-Change Materials. In *Handbook of Thermal*

*Analysis and Calorimetry* (Vol. 6). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64062-8.00005-X>

Paranthaman, R., Moses, J. A., & Anandharamakrishnan, C. (2021a). Development of a method for qualitative detection of lead chromate adulteration in turmeric powder using X-ray powder diffraction. *Food Control*, 126(August 2020), 107992. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.107992>

Paranthaman, R., Moses, J. A., & Anandharamakrishnan, C. (2021b). Development of a method for qualitative detection of lead chromate adulteration in turmeric powder using X-ray powder diffraction. *Food Control*, 126(August 2020), 107992. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.107992>

Patra, D., & Barakat, C. (2011). Synchronous fluorescence spectroscopic study of solvatochromic curcumin dye. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 79(5), 1034–1041. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.04.016>

Patyukova, E., Rottreau, T., Evans, R., Topham, P. D., & Greenall, M. J. (2018). Hydrogen Bonding Aggregation in Acrylamide: Theory and Experiment. *Macromolecules*, 51(18), 7032–7043. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.8b01118>

Petrova, A., Dar'in, D., Ivanov, A., Moskvin, L., Ishimatsu, R., Nakano, K., Imato, T., & Bulatov, A. (2016). Determination of curcumin in biologically active supplements and food spices using a mesofluidic platform with fluorescence detection. *Talanta*, 159, 300–306. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.06.046>

Piccolo, M., Aceto, M., & Vitorino, T. (2019). UV-Vis spectroscopy. *Physical Sciences Reviews*, 4(4), 1–14. <https://doi.org/10.1515/psr-2018-0008>

Rajisha, K. R., Deepa, B., Pothan, L. A., & Thomas, S. (2011). Thermomechanical and spectroscopic characterization of natural fibre composites. *Interface Engineering of Natural Fibre Composites for Maximum Performance*, 241–274. <https://doi.org/10.1533/9780857092281.2.241>

Refaat, D., Aggour, M. G., Farghali, A. A., Mahajan, R., Wiklander, J. G., Nicholls, I. A., & Piletsky, S. A. (2019). Strategies for molecular imprinting and the evolution of MIP nanoparticles as plastic antibodies—synthesis and applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24). <https://doi.org/10.3390/ijms20246304>

- Rodriguez, E. L., Zhang, C., Woolfork, A. G., Li, Z., Bi, C., Kaur, H., Juritsch, A. F., Moreau, R., & Hage, D. S. (2021). Analysis of curcumin and piperine in biological samples by reversed-phase liquid chromatography with multi-wavelength detection. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1162(August 2020), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122487>
- Rojas, F., Kornhauser, I., Felipe, C., Esparza, J. M., Cordero, S., Domínguez, A., & Riccardo, J. L. (2002). Capillary condensation in heterogeneous mesoporous networks consisting of variable connectivity and pore-size correlation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 4(11), 2346–2355. <https://doi.org/10.1039/b108785a>
- Sciencedirect. (2023). [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
- Sedghi, R., Yassari, M., & Heidari, B. (2018). Thermo-responsive molecularly imprinted polymer containing magnetic nanoparticles: Synthesis, characterization and adsorption properties for curcumin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 162, 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.11.053>
- Sellergren, B. (2001). *Molecularly Imprinted Polymers, Volume 23: Man-Made Mimics of Antibodies and their Application in Analytical Chemistry (Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry)*. <http://www.amazon.com/Molecularly-Imprinted-Polymers-Volume-Instrumentation/dp/0444828370%3FSubscriptionId%3D0JYN1NVW651KCA56C102%26tag%3Dtechie-20%26linkCode%3Dxm%26camp%3D2025%26creative%3D165953%26creativeASIN%3D0444828370>
- Sellergren, B., & Hall, A. J. (2001). Chapter 2 Fundamental aspects on the synthesis and characterisation of imprinted network polymers. *Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*, 23(C), 21–57. [https://doi.org/10.1016/S0167-9244\(01\)80005-6](https://doi.org/10.1016/S0167-9244(01)80005-6)
- Shahar, T., Tal, N., & Mandler, D. (2016). Molecularly imprinted polymer particles: Formation, characterization and application. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 495, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.01.027>
- Sharma, K., Agrawal, S. S., & Gupta, M. (2012a). Development and validation of UV spectrophotometric method for the estimation of curcumin in bulk drug and

- pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Drug Development and Research*, 4(2), 375–380.
- Sharma, K., Agrawal, S. S., & Gupta, M. (2012b). Development and validation of UV spectrophotometric method for the estimation of curcumin in bulk drug and pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Drug Development and Research*, 4(2), 375–380.
- Shereema, R. M., Rao, T. P., Sameer Kumar, V. B., Sruthi, T. V., Vishnu, R., Prabhu, G. R. D., & Sharath Shankar, S. (2018). Individual and simultaneous electrochemical determination of metanil yellow and curcumin on carbon quantum dots based glassy carbon electrode. *Materials Science and Engineering C*, 93(August 2017), 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.07.055>
- Silva, L. M., Foguel, M. V., & Sotomayor, M. del P. T. (2021). Use of two functional monomers for a new approach to the synthesis of a magnetic molecularly imprinted polymer for ciprofloxacin. *Journal of Materials Research and Technology*, 15, 511–523. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.08.023>
- Silva-Buzanello, R. A. Da, Ferro, A. C., Bona, E., Cardozo-Filho, L., Araújo, P. H. H. De, Leimann, F. V., & Gonçalves, O. H. (2015). Validation of an Ultraviolet-visible (UV-Vis) technique for the quantitative determination of curcumin in poly(l-lactic acid) nanoparticles. *Food Chemistry*, 172, 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.016>
- Slika, L., & Patra, D. (2020). A short review on chemical properties, stability and nano-technological advances for curcumin delivery. In *Expert Opinion on Drug Delivery* (Vol. 17, Issue 1). Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1702644>
- Söylemez, M. A., Okan, M., Güven, O., & Barsbay, M. (2021). Synthesis of well-defined molecularly imprinted bulk polymers for the removal of azo dyes from water resources. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 4, 100196. <https://doi.org/10.1016/J.CRGSC.2021.100196>
- Spivak, D. A. (2005). Optimization, evaluation, and characterization of molecularly imprinted polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(12), 1779–1794. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.012>

- Su, M. X., Di, B., Hang, T. J., Wang, J., Yang, D. S., Wang, T. H., & Meng, R. (2011). Rapid, sensitive and selective analysis of trans-resveratrol in rat plasma by LC-MS-MS. *Chromatographia*, 73(11–12), 1203–1210. <https://doi.org/10.1007/s10337-011-2036-0>
- Suresh, D., Manjunatha, H., & Srinivasan, K. (2007). Effect of heat processing of spices on the concentrations of their bioactive principles: Turmeric (*Curcuma longa*), red pepper (*Capsicum annum*) and black pepper (*Piper nigrum*). *Journal of Food Composition and Analysis*, 20(3–4), 346–351. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2006.10.002>
- Thommes, M., Kaneko, K., Neimark, A. V., Olivier, J. P., Rodriguez-Reinoso, F., Rouquerol, J., & Sing, K. S. W. (2015). Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 87(9–10), 1051–1069. <https://doi.org/10.1515/pac-2014-1117>
- Urraca, J. L., Hall, A. J., Moreno-Bondi, M. C., & Sellergren, B. (2006). A stoichiometric molecularly imprinted polymer for the class-selective recognition of antibiotics in aqueous media. *Angewandte Chemie - International Edition*, 45(31), 5158–5161. <https://doi.org/10.1002/anie.200601636>
- Van Nong, H., Hung, L. X., Thang, P. N., Chinh, V. D., Vu, L. Van, Dung, P. T., Van Trung, T., & Nga, P. T. (2016). Fabrication and vibration characterization of curcumin extracted from turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes of the northern Vietnam. *SpringerPlus*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2812-2>
- Villa, C. C., Sánchez, L. T., Valencia, G. A., Ahmed, S., & Gutiérrez, T. J. (2021). Molecularly imprinted polymers for food applications: A review. *Trends in Food Science and Technology*, 111(March), 642–669. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.03.003>
- Voulgaropoulou, S. D., van Amelsvoort, T. A. M. J., Prickaerts, J., & Vingerhoets, C. (2019). The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Brain Research*, 1725(June), 146476. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146476>
- Wackerlig, J., & Lieberzeit, P. A. (2015). Molecularly imprinted polymer nanoparticles in chemical sensing - Synthesis, characterisation and application. *Sensors and*

*Actuators, B: Chemical*, 207(Part A), 144–157.  
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.09.094>

- Wang, Y. J., Pan, M. H., Cheng, A. L., Lin, L. I., Ho, Y. S., Hsieh, C. Y., & Lin, J. K. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15(12), 1867–1876. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(96\)02024-9](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(96)02024-9)
- Wang, Z., Jiang, X., Pan, M., & Shi, Y. (2020). Nano-scale pore structure and its multi-fractal characteristics of tight sandstone by n<sub>2</sub> adsorption/desorption analyses: A case study of shihezi formation from the sulige gas filed, ordos basin, china. *Minerals*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/min10040377>
- Xiang, H., Fan, D., Li, H., & Shi, S. (2017). Hollow porous molecularly imprinted polymers for rapid and selective extraction of cinnamic acid from juices. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1049–1050, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.02.014>
- Yan, H., & Kyung, H. R. (2006a). Characteristic and synthetic approach of molecularly imprinted polymer. *International Journal of Molecular Sciences*, 7(5–6), 155–178. <https://doi.org/10.3390/i7050155>
- Yan, H., & Kyung, H. R. (2006b). Characteristic and synthetic approach of molecularly imprinted polymer. *International Journal of Molecular Sciences*, 7(5–6), 155–178. <https://doi.org/10.3390/i7050155>
- Zhang, Y. L., Zhang, J., Dai, C. M., Zhou, X. F., & Liu, S. G. (2013). Sorption of carbamazepine from water by magnetic molecularly imprinted polymers based on chitosan-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. In *Carbohydrate Polymers* (Vol. 97, Issue 2). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.05.072>
- Zheng, B., & McClements, D. J. (2020). Formulation of more efficacious curcumin delivery systems using colloid science: Enhanced solubility, stability, and bioavailability. *Molecules*, 25(12), 1–25. <https://doi.org/10.3390/molecules25122791>
- Zhu, F., Li, L., & Xing, J. (2017). Selective adsorption behavior of Cd(II) ion imprinted polymers synthesized by microwave-assisted inverse emulsion polymerization: Adsorption performance and mechanism. *Journal of Hazardous Materials*, 321, 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.09.012>

Zsila, F., Bikádi, Z., & Simonyi, M. (2004). Circular dichroism spectroscopic studies reveal pH dependent binding of curcumin in the minor groove of natural and synthetic nucleic acids. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2(20), 2902–2910. <https://doi.org/10.1039/b409724f>

## **Anexos**

Anexo 1. Artículo científico publicado .....	1
Anexo 2. Participación en publicación de capítulo de libro .....	2
Anexo 3. Participación en publicación de capítulo de libro .....	3
Anexo 4. Constancia de participación en congreso internacional .....	4

Article

# Synthesis, Characterization, and Evaluation of a Novel Molecularly Imprinted Polymer (MIP) for Selective Quantification of Curcumin in Real Food Sample by UV-Vis Spectrophotometry

Sergio Espinoza-Torres <sup>1</sup>, Rosario López <sup>1</sup>, Maria D. P. T. Sotomayor <sup>2</sup>, Juan C. Tuesta <sup>3</sup>, Gino Picasso <sup>1</sup>  
and Sabir Khan <sup>1,2,4,\*</sup>

- <sup>1</sup> Technology of Materials for Environmental Remediation Group (TecMARA), Faculty of Sciences, National University of Engineering, Av. Tupac Amaru 210, Rimac 15333, Peru; sespinozat@uni.pe (S.E.-T.); gpicasso@uni.edu.pe (G.P.)
- <sup>2</sup> Chemistry Institute, São Paulo State University (UNESP), Araraquara 14801-900, Brazil; m.sotomayor@unesp.br
- <sup>3</sup> Laboratorio de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de Alto Amazonas, Calle Prolongación Libertad 1220, Yurimaguas 16501, Peru
- <sup>4</sup> Department of Natural Sciences, Mathematics, and Statistics, Federal Rural University of the Semi-Arid, Mossoro 59625-900, Brazil
- \* Correspondence: sabir@ufersa.edu.br or skhan@uni.edu.pe



**Citation:** Espinoza-Torres, S.; López, R.; Sotomayor, M.D.P.T.; Tuesta, J.C.; Picasso, G.; Khan, S. Synthesis, Characterization, and Evaluation of a Novel Molecularly Imprinted Polymer (MIP) for Selective Quantification of Curcumin in Real Food Sample by UV-Vis Spectrophotometry. *Polymers* **2023**, *15*, 3332. <https://doi.org/10.3390/polym15163332>

Academic Editor: Arunas Ramanavicius

Received: 10 July 2023  
Revised: 1 August 2023  
Accepted: 4 August 2023  
Published: 8 August 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Curcumin is the main colorant of the curcuma longa plant, a food with many benefits for human health. This work aims to synthesize a novel molecularly imprinted polymer (MIP) for the selective detection of curcumin in real samples obtained from the local market of Peru. MIPs were synthesized via bulk polymerization using curcumin, acrylamide, ethylene glycol dimethacrylate, ABCV, and acetonitrile. FTIR spectra showed equal spectra for MIP and NIP. N<sub>2</sub> physisorption analysis presented a higher value BET surface for the MIP (28.5 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>) compared to the NIP (18.5 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>). The adsorption capacity of the MIP was evaluated using UV-vis spectrophotometry in the band around 430 nm. The adsorption kinetics found were of pseudo-second-order and a Q<sub>e</sub> value of 16.2 mg g<sup>-1</sup>. Furthermore, the adsorption process resembles the Freundlich adsorption model with a heterogeneity factor of less than 1 (0.61) and K<sub>f</sub> greater for MIP (1.97). The selectivity test indicated that MIP is more selective for curcumin (Q = 13.20 mg g<sup>-1</sup>) than against interferents (Q = 2.19 mg g<sup>-1</sup>). The specific selectivity factor (S) obtained for the interferents was greater than 1 which indicates a good selectivity. Finally, the application of MIP in real samples using UV-vis spectrophotometry yielded a recovery value greater than 70%.

**Keywords:** curcumin; MIP; bulk polymerization; adsorption

## 1. Introduction

Curcumin is the main colorant of the *Curcuma longa* plant [1], a food that has many benefits for human health, such as its anti-inflammatory, anticancer, antiviral, antioxidant, antibacterial, antidiabetic properties, and its ability to decrease the effects of COVID-19 [2,3], as well as its antiarthritic, antiatherosclerotic, antidepressant, and antiaging properties [4]. Curcumin also has great benefits in the treatment of Alzheimer's [5]. Its beneficial properties have made it widely consumed in the food industry in ginger drinks, ginger spices, and curry powder [6] and in the pharmaceutical and cosmetic industry [7]. However, curcumin is often adulterated with other highly toxic dyes such as methanyl yellow [8] and lead chromate (II) [9]. Therefore, various detection and quantification methods are employed, such as HPLC [10,11], UV-visible spectrophotometry [12,13], fluorescence [14,15], electrochemistry [16], etc. The most widely used method is UV-visible spectrophotometry due to

## Anexo 2

### Participación en publicación de capítulo de libro

# Precipitation polymerization

5

*Sabir Khan<sup>1,2</sup>, Jaime Vega-Chacón<sup>1</sup>, Gerson A. Ruiz-Córdova<sup>1</sup>, Charles Pizan-Aquino<sup>1</sup>, Eduardo EJ Jara-Cornejo<sup>1,2,3</sup>, Sergio Espinoza Torres<sup>1,2,3</sup>, C. Jacinto-Hernández<sup>1,2,3</sup>, Rosario López<sup>1</sup>, María D.P.T. Sotomayor<sup>1,3</sup>, Gino Picasso<sup>1</sup> and Javier E.L. Villa<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Laboratory of Physical Chemistry Research, Faculty of Sciences, National University of Engineering, Lima, Peru, <sup>2</sup>Department of Analytical Chemistry, Institute of Chemistry, São Paulo State University (UNESP), Araraquara, SP, Brazil, <sup>3</sup>National Institute for Alternative Technologies of Detection, Toxicological Evaluation and Removal of Micropollutants and Radioactives (INCT-DATREM), Araraquara, SP, Brazil

## 5.1 Precipitation polymerization

Natural and synthetic polymers are widely used in various biomedical, electronic, industrial, remediation, and sensor applications. The versatility of polymeric materials is related to their availability as a resource, their reproducibility, and their ability to be functionalized in a specific way. Natural polymers are generally available from biological sources, being used in biomedicine for their inherent biocompatibility. However, its use may be limited due to the variability from one batch to another, the risk of infections among others. Synthetic polymers, on the other hand, are reproducible and with a wide range of polymerization methods [1]

The principal methods of syntheses for the preparation of polymers are emulsion polymerization, suspension polymerization, Shirasu porous glass membrane emulsification with postpolymerization, and precipitation polymerization. Precipitation polymerization is one of the most important methods applied in chemical synthesis. This is because it does not need any additive in the polymerization process and the obtaining nanoparticles are uniform in size with a surface, free of unwanted agents on the polymer surface as well as for its wide applications in biological and medical field [2]. Precipitation polymerization involves nucleation reaction in a first stage and then a growth reaction, generating morphological and microenvironmental changes. According to Flory-Huggins theory, nucleation is a desolvating process of polymer chains. In the first step, the polymer chain gradually propagates up to the critical degree of polymerization, subsequently agglomerates to form primary nuclei through phase separation. Finally, the particles could grow from the nuclei giving the growth process [3].

The polymerization by precipitation based on free radicals to obtain polyurea microspheres (PU) generally has low production efficiency in the process due to the low concentrations of the monomers that allow maintaining the stability of the

## Anexo 3

### Participación en publicación de capítulo de libro

CHAPTER

# 9

## Non-toxic nature of nano-biosorbents as a positive approach toward green environment

*Sabir Khan<sup>a,b</sup>, Shakeel Zeb<sup>b,c</sup>, Jaime Vega-Chacón<sup>a</sup>, Sergio Espinoza Torres<sup>a</sup>, Sandra Quispe Martínez<sup>a</sup>, Rosario López<sup>a</sup>, Ily Marilú Maza Mejía<sup>a</sup>, Christian Ronald Jacinto Hernández<sup>a</sup>, Javier Lobaton Vila<sup>b,c</sup>, Eduardo Jara Cornejo<sup>a</sup>, Charles Pizán Aquino<sup>a</sup>, Bianca Mortari<sup>b,c</sup>, Luis Fernando Tavares Borges<sup>b,c</sup>, Gerson A. Ruiz-Córdova<sup>a</sup>, Fredy Lucho Rondinel Carhuas<sup>a</sup>, Maria Del Pilar Taboada Sotomayor<sup>b,c</sup>, and Gino Picasso<sup>a</sup>*

<sup>a</sup>Laboratory of Physical Chemistry Research, Faculty of Sciences, National University of Engineering, Lima, Peru <sup>b</sup>Institute of Chemistry, UNESP-São Paulo State University, Araraquara, SP, Brazil <sup>c</sup>National Institute for Alternative Technologies of Detection, Toxicological Evaluation & Removal of Micropollutants and Radioactives (INCT-DATREM), Araraquara, SP, Brazil

### 9.1 Introduction

The world's freshwater reservoirs become suffering being of developing populations and large-scale agricultural and industrial activities. A massive number of people on the planet are going through the impacts of water and water-borne diseases (Devanathan, 2017). On the large-scale, the color is given to make the products attractive, which causes many colors to go into lakes and rivers, and water becomes dirty (Foguel et al., 2017). A significant number

## Anexo 4

### Constancia de participación en congreso internacional



# Certificado

Certificamos que **Espinoza, S.; López, R.; Khan, S.; Taboada, P.; Picasso, G.** apresentou(aram) o trabalho "Síntesis, caracterización y optimización de un polímero molecularmente impreso selectivo a curcumina" no **35º Congresso Latinoamericano de Química e 61º Congresso Brasileiro de Química**, realizados de 14 a 18 de Novembro de 2022, no Centro de Eventos do Windsor Flórida Hotel, na cidade do Rio de Janeiro, Brasil.

Rio de Janeiro, 18 de Novembro de 2022.

Jorge Cardoso Messeder  
Presidente do 35º CLAQ

Florinda do Nascimento Cersósimo  
Presidente do 61º CBQ