

Adsorción de ketoprofeno en hidrogeles de quitosano mediante modelación computacional híbrida AMBER/AM1

Miguel Andrés Rojas Pabón; Billy Alberto Ávila Camacho; Norma Aurea Rangel Vázquez

TecNM/Instituto Tecnológico de Aguascalientes, Aguascalientes.

Resumen

La industria farmacéutica representa una de las industrias con mayor contaminación de los mantos acuíferos, lo que ocasiona que la vida del ser humano, plantas y animales este en riesgo. Por lo que, el objetivo de esta investigación fue estudiar mediante química computacional la adsorción de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ketoprofeno. Se utilizó un método computacional teórico que combina la mecánica molecular y la mecánica cuántica para determinar el proceso de adsorción empleando un hidrogel de quitosano/glutaraldehído. En primer lugar, se seleccionó el método AMBER de mecánica molecular para analizar las moléculas de manera individual y posteriormente utilizando el método AM1 (Austin Model 1) se analizó la interacción del ketoprofeno y el hidrogel. Se calcularon los mapas de distribución electrónica para visualizar las regiones nucleofílicas y electrofílicas. Además, las propiedades QSAR (relaciones cuantitativas estructura actividad) determinaron la relación entre ketoprofeno, hidrogel y la adsorción. El análisis vibracional FTIR (Espectro Infrarrojo con Transformada de Fourier) indicó las principales vibraciones del proceso de adsorción. También se obtuvieron las propiedades energéticas, como la energía libre de

Gibbs, el calor de formación y el momento dipolar, para evaluar la estabilidad y la fuerza de las interacciones intermoleculares presentes en las interacciones adsorbente-adsorbato. Mediante la simulación de Monte Carlo se analizó la adsorción del ketoprofeno en el hidrogel a diversas temperaturas.

Palabras clave: adsorción, AINE's, hidrogeles, quitosano, simulación

Abstract

The pharmaceutical industry is one of the industries that most pollutes aquifers, which puts the lives of humans, plants, and animals at risk. Therefore, the objective of this research was to study the adsorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as ketoprofen using computational chemistry. A theoretical computational method combining molecular mechanics and quantum mechanics was used to determine the adsorption process using a chitosan/glutaraldehyde hydrogel. First, the AMBER molecular mechanics method was selected to analyze the molecules individually, and subsequently, the AM1 (Austin Model 1) method was used to analyze the interaction between ketoprofen and hydrogel. Electronic distribution maps were calculated to visualize the

nucleophilic and electrophilic regions. Furthermore, QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) properties determined the relationship between ketoprofen, the hydrogel, and adsorption. Fourier Transform Infrared (FTIR) vibrational analysis revealed the main vibrations of the adsorption process. Energetic properties, such as Gibbs free energy, heat of formation, and dipole moment, were also obtained to evaluate the stability and strength of the intermolecular interactions present in the adsorbent-adsorbate interactions. Using Monte Carlo simulation, the adsorption of ketoprofen onto a hydrogel was analyzed at various temperatures.

Keywords: adsorption, chitosan, hydrogels, NSAIDs, simulation.

Introducción

En las últimas décadas la industria farmacéutica es considerada como una de las industrias principales de contaminación del agua (Taoufik et al., 2020). Algunas investigaciones han descubierto que los compuestos farmacéuticos se encuentran presentes en todos los sistemas acuáticos, incluyendo agua potable, aguas superficiales (ríos, lagos, etc.), aguas subterráneas y efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales en muchos países diferentes, por este motivo, es considerado como un grave problema ambiental (Khan et al., 2020).

La industria farmacéutica utiliza en gran escala los medicamentos antiinflamatorios no

esteroides (AINE) donde el tamaño del mercado en el año 2025 fue de 129.33 mil millones de dólares y se esperan 185.25 mil millones de dólares en el año 2030 (<https://www.mordorintelligence.com/es/industry-reports/anti-inflammatory-drugs-market>). Estas sustancias pueden entrar en contacto con el medio ambiente mediante la excreción de compuestos que no reaccionan, seguida de la eliminación en aguas residuales como disposición final (Phasuphan et al., 2019). El ketoprofeno (ver Figura 1) es un medicamento antiinflamatorio con efectos analgésicos y antipiréticos. Es clasificado como medicamento ácido debido a la presencia de un grupo carboxilo en su estructura química.

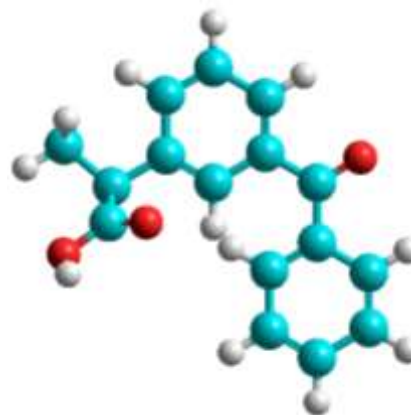


Figura 1. Estructura del ketoprofeno en donde, color cyan: carbón, color blanco: hidrógeno y color rojo: oxígeno, respectivamente. Elaboración propia.

El consumo mundial de ketoprofeno en el año 2023 alcanzó un valor de 450 millones de dólares y para el año 2032 se esperan unos 780 millones de dólares, es decir, un incremento anual del 6.2% (<https://dataintelo.com/report/global-ketoprofen-lysine-salt-market>). El ketoprofeno en el cuerpo

humano es metabolizado en el hígado y aproximadamente el 80% es eliminado a través de la orina (Alkimin et al., 2020). La remoción de contaminantes del agua se realiza mediante métodos físicos y químicos como filtración, intercambio iónico, adsorción, precipitación, entre otras (Pabón et al., 2020).

La adsorción es un proceso económico, fácil de operación y sostenible en donde los contaminantes se unen a un adsorbente mediante fuerzas de atracción (Yousef et al., 2020). Existen dos tipos de adsorción, (a) la fisisorción, es un proceso reversible a bajas temperaturas entre 5 y 40 kJ/mol debido a fuerzas de Van der Waals y (b) la quimisorción que se realiza mediante enlaces covalentes y entalpías de 40 a 800 kJ/mol, la desventaja es una mayor temperatura en el proceso (Alsharif, 2024).

Los principales adsorbentes son zeolitas, carbón activado, arcillas, hidrogeles, nanotubos de carbono, etc. Un hidrogel es un material tridimensional a base de polímeros, el cual posee una capacidad de adsorción de agua que permite su uso como adsorbente. Los hidrogeles a base de quitosano son excelentes materiales adsorbentes debido a las altas capacidades de adsorción (Burciaga-Montemayor et al., 2020).

Por otro lado, la química computacional representa un conjunto de diversas áreas como la química, biología, computación y medicina. La química computacional se divide en dos áreas, (a) mecánica molecular y (b) mecánica cuántica. La mecánica molecular (MM) analiza una molécula,

las cuales están unidas por resortes, que se estiran, desplazan o rotan (Suárez-Millán & Betancourt-Arango, 2023). AMBER (Modelado Asistido con Refinamiento de Energía) permite estudiar biomoléculas, proteínas y enzimas con menor costo computacional que DFT (Teoría Funcional de la Densidad) (Ahmadi et al., 2022).

La mecánica cuántica (MC) analiza núcleos y electrones para determinar la correlación electrón-electrón y electrón-núcleo, siendo la ecuación de Schrödinger base de la MC (Domínguez & Amador, 2014). La MC está compuesta por métodos semi-empíricos y AB initio. Los métodos semi-empíricos (SE) son muy utilizados debido a que disminuyen los tiempos de cálculo en comparación con DFT, lo cual se atribuye a las parametrizaciones que se aplican en la teoría de Hartree-Fock (HF). El método AM1 representa una mejora en las interacciones a corto alcance del modelo MNDO (Neglect of Diatomic Overlap), mediante la inclusión de funciones gaussianas en el hamiltoniano (Urquhart et al., 2024; Cong et al., 2022).

Las propiedades QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) determinan el comportamiento hidrofóbico/hidrofílico, electrónico y estérico de moléculas. Los métodos híbridos de mecánica molecular/mecánica cuántica son excelentes metodologías debido a que MC estudia los enlaces y MM el entorno molecular de diversos fármacos debido a que la industria farmacéutica requiere de estudiar procesos biológicos para desarrollar fármacos

más eficientes, sostenibles y económicos ante el crecimiento número de enfermedades como cáncer y diabetes (Lang & Mulholland, 2017; Askerka et al., 2016).

Así, el objetivo de este trabajo fue investigar el proceso de adsorción del ketoprofeno mediante un análisis computacional empleando el método híbrido AMBER/AM1 calculando propiedades termodinámicas y QSAR, espectro FTIR y la distribución electrónica.

Metodología

Se utilizó un PC marca Dell con procesador Intel 5 y 16 Gb de RAM. Primero, a partir del software HyperChem profesional 8v se realizó el dibujo de cada estructura molecular (ketoprofeno, hidrogel y ketoprofeno-hidrogel).

Posteriormente, fueron añadidos los átomos presentes en la molécula y en el menú Build, se seleccionó la opción add H & Model Build con el objetivo de completar los hidrógenos y organizar espacialmente cada molécula.

Enseguida se determinó la geometría de optimización utilizando el método AMBER, seleccionando el algoritmo Polak-Ribiere con 450 iteraciones para el ketoprofeno y 3015 iteraciones para el hidrogel.

Después se utilizó el método AM1 de mecánica cuántica sin restricciones usando el algoritmo Polak-Ribiere, una convergencia límite de 0.01, iteraciones de 450 para los fármacos y 3015 para el quitosano, además de un nivel de convergencia de 0.1 kcal/(mol Å).

Este método híbrido AMBER/AM1 es para optimizar geométricamente las estructuras moleculares analizadas y reducir los tiempos de cómputo de cada molécula para calcular sus energías mínimas. Finalmente, el FTIR se obtuvo para cada molécula empleando Hyperchem 8v y el método híbrido.

Resultados y discusión

A partir de un método híbrido AMBER/AM1 fueron determinadas las propiedades energéticas y QSAR para el ketoprofeno. La Tabla 1 indica que la molécula de ketoprofeno es espontánea, exotérmica y estable. Con respecto al momento dipolar, se apreció un valor de 1.849 D, el cual se debe a la presencia de átomos de oxígeno en la molécula de los grupos funcionales del carboxilo y en un enlace sp² con un carbono. El oxígeno es considerado como un aceptor de enlaces de hidrógeno y permite la formación de puentes de hidrógeno (Benjamine et al., 2020).

Tabla 1. Propiedades del ketoprofeno.

Propiedades	Valor	Propiedades	Valor
Energía libre de Gibbs (kcal/mol)	- 73,849	Área superficial (Å ²)	471
Momento dipolar (D)	1.84	Log P	2.56
Volumen (Å ³)	771	Polarizabilidad (Å ²)	28.24

Nota: Elaboración propia.

La distribución electrónica del ketoprofeno muestra dos anillos aromáticos, un grupo carbonilo entre los dos anillos y un grupo carboxilo al final de la molécula (ver Figura 2).

Los anillos aromáticos generan una hidrofobicidad y esto se ve reflejado con el coeficiente de repartición el cual dio un valor positivo de 2.56. Los grupos polares proporcionan funcionalidad de donación y aceptación de hidrógeno y, debido a los anillos aromáticos, hay presencia de sitios hidrofóbicos en la molécula. Sin embargo, el ketoprofeno puede interactuar con solventes polares mediante enlaces de hidrógeno (Soto et al., 2020). El valor de polarizabilidad indicó buena interacción con solventes polares.

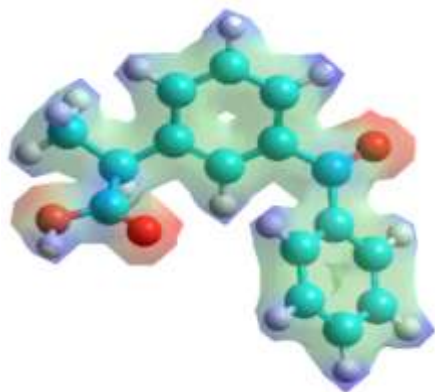


Figura 2. Distribución electrónica del ketoprofeno en donde el color: cyan-carbón, rojo-oxígeno, blanco-hidrógeno, respectivamente.
Nota: Elaboración propia.

El FTIR del ketoprofeno indicó que las principales vibraciones fueron a, 3424 cm^{-1} atribuido al estiramiento OH, de 3198 a 3157 cm^{-1} correspondió al estiramiento asimétrico del CH, entre 3070 y 2979 cm^{-1} fue asignado al estiramiento simétrico del CH, a 2079 y 2025 cm^{-1} fue atribuido al estiramiento C=C, de 1772 a 1637 cm^{-1} se observó el estiramiento C=O del ácido carboxílico dimérico y el grupo cetónico (Pullano et al., 2022), a 1503 y 1444 cm^{-1} fueron

asignados a la tensión C=C (Hussein, 2020), a 1422 cm^{-1} debido a la deformación CH, a 1315 cm^{-1} fue atribuido al estiramiento C-O (Peniche et al., 2019), finalmente en 771 , 735 y 643 cm^{-1} correspondió al enlace CH fuera del plano (Miranda et al., 2024).

Adsorción del ketoprofeno.

En la adsorción del ketoprofeno (ver Figura 3) se observaron valores negativos de la energía libre de Gibbs y calor de formación, los cuales indicaron que la adsorción se realizó de manera estable, exotérmico y espontáneo (ver Tabla 2). El coeficiente de partición (Log P) negativo indica que la adsorción es soluble en solventes polares (Ávila Camacho et al., 2025).

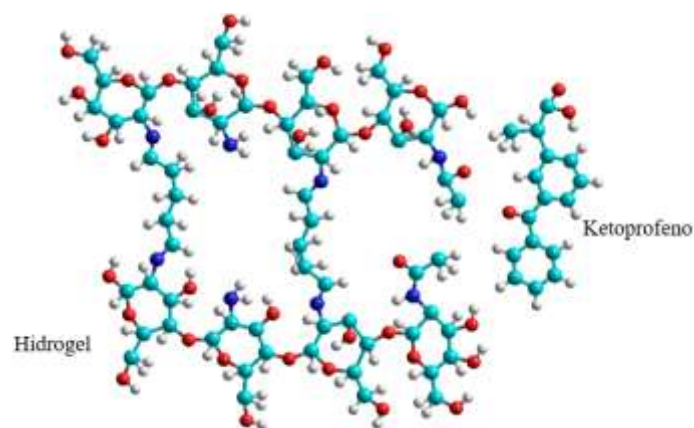


Figura 3. Geometría de optimización de la adsorción de ketoprofeno en el hidrogel de quitosano, en donde el color: cyan-carbón, rojo-oxígeno, blanco-hidrógeno, respectivamente.
Nota: Elaboración propia.

Tabla 2. Adsorción del ketoprofeno en el hidrogel de quitosano.

Propiedades	Valor	Propiedades	Valor
Energía libre de Gibbs (kcal/mol)	-578,327	Área superficial ($\text{\AA}^2$)	2,028
Calor de formación (kcal/mol)	-1,702	Log P	-16.84
Momento dipolar (D)	12.77	Polarizabilidad ($\text{\AA}^2$)	159
Volumen ($\text{\AA}^3$)	4,025		

Nota: Elaboración propia.

El momento dipolar tuvo un valor de 12.77 D debido a la electronegatividad de los oxígenos presentes en el grupo carboxilo del ketoprofeno y los grupos amino e hidroxilo del hidrogel. El momento dipolar indicó una mayor interacción y afinidad de unión entre las moléculas, permitiendo la formación de puentes de hidrógeno, lo cual coincide con lo reportado por Minisy et al., 2021 y Grimling et al., 2014.

Rachmaniar et al., 2018, determinaron que el volumen y área superficial del ketoprofeno y quitosano influyen en la solubilidad debido a que mayor área superficial se incrementa el área de contacto. Los grupos carboxilo, la hibridación sp^2 del átomo de oxígeno de la molécula ketoprofeno y los grupos hidroxilo y amino del hidrogel disminuyen el coeficiente de repartición indicando que ambas moléculas son hidrofílicas. El valor de polarizabilidad confirmó la afinidad y

atracción entre las moléculas debido a elevadas fuerzas intermoleculares.

La Figura 4 muestra el mapa de potencial electrostático. Para el hidrogel existió una baja densidad electrónica (regiones de color rojo) en los carbonos y grupos amino e hidroxilos donde pueden recibir ataques electrofílicos. La zona neutra (región de color verde) fue observada en átomos de hidrógeno enlazados a carbonos a lo largo de la cadena. Las zonas positivas (región de color azul) correspondieron a hidrógenos enlazados con carbonos y pueden ser propensos a ataques nucleofílicos. Para esta interacción, el átomo de oxígeno de hibridación sp^2 del grupo carboxilo presente en el ketoprofeno y el hidrógeno enlazado a un oxígeno de la estructura del hidrogel pueden formar puentes de hidrógeno.

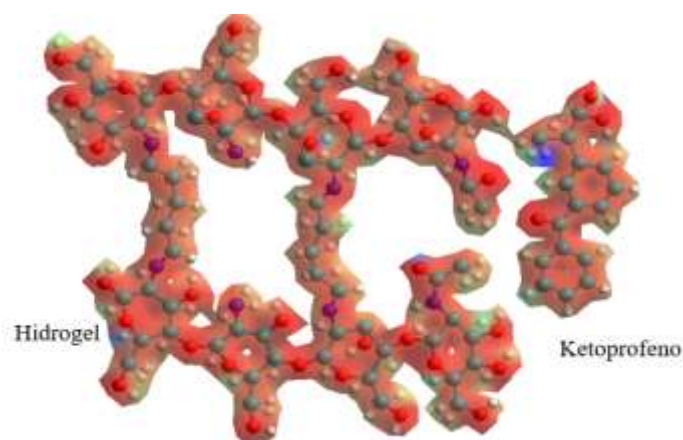


Figura 4. Adsorción de ketoprofeno en el hidrogel, en donde el color: cyan-carbón, rojo-oxígeno, blanco-hidrógeno, respectivamente.

Nota: Elaboración propia.

El análisis de FTIR mostró la vibración de estiramiento del enlace OH del ketoprofeno a 3467 cm^{-1} que sugiere una posible adsorción entre las moléculas. El grupo NH_2 del hidrogel presentó una vibración de tipo estiramiento asimétrico a 3401 cm^{-1} y una vibración de tijereteo a 1722 cm^{-1} , además el estiramiento del grupo carbonilo se apreció en 1757 cm^{-1} (Abou-Taleb et al., 2023). El grupo $\text{C}=\text{O}$, se presentaron vibraciones de estiramiento a 2074, 2030 y 1607 cm^{-1} para el ketoprofeno y 1998 cm^{-1} para el hidrogel, lo que indica una posible adsorción entre las dos moléculas a través de puentes de hidrógeno (Miranda et al., 2024).

Análisis mediante Monte Carlo.

La Tabla 3 indica la espontaneidad y viabilidad del proceso de adsorción del ketoprofeno en el hidrogel no existe variación significativa (10% mayor) en el rango de temperaturas estudiadas (Mahmoodi et al., 2021). El ketoprofeno exhibió elevados valores del momento dipolar, debido al grupo carboxilo, el cual facilitó la atracción por fuerzas intermoleculares, electroestáticas y puentes de hidrógeno, lo cual coincide con lo reportado por (Mahmoodi et al., 2021) en donde analizaron la adsorción de ketoprofeno mediante GO.

Tabla 3. Adsorción de ketoprofeno a diversas temperaturas.

Propiedad	303 K	308 K	313 K
Energía libre de Gibbs (kcal/mol)	-	-	-
Momento dipolar (D)	12.87	14.03	13.43

Volumen ($\text{\AA}^3$)	4029	4035	4028
Área superficial ($\text{\AA}^2$)	2033	2030	2039

Nota: Elaboración propia.

Para la temperatura 308 K se obtuvo un aumento considerable del momento dipolar debido principalmente a posibles modificaciones de la conformación molecular alterando la distribución de sus cargas eléctricas. Esta temperatura es recomendable para el proceso de adsorción al presentar el mayor valor de momento dipolar ya que se generó una mejor atracción intermolecular entre el ketoprofeno y el hidrogel.

Por otra parte, los valores constantes y de poca variación en el volumen y el área, confirman una mayor estabilidad, afinidad y una mejor interacción entre el ketoprofeno y el hidrogel durante el proceso de adsorción.

Conclusiones

Se observó un comportamiento hidrofóbico del fármaco, pero al entrar en interacción con el hidrogel se evidenció la atracción con el material adsorbente. La adsorción fue espontánea, exotérmica y se efectúa mediante puentes de hidrógeno. La adsorción es posible en agua. Mediante la modelación de Monte Carlo se determinó que los cambios de temperatura no afectan el proceso de adsorción.

Agradecimientos

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

DESARROLLO TECNOLÓGICO E
INNOVACIÓN.**Referencias bibliográficas**

Abou-Taleb, H. A., Shoman, M. E., Makram, T. S., Abdel-Aleem, J. A., & Abdelkader, H. (2023). Exploration of the safety and solubilization, dissolution, analgesic effects of common basic excipients on the NSAID drug ketoprofen. *Pharmaceutics*, 15, 713.

Ahmadi, R., Sepehri, B., Ghavami, R., & Irani, M. (2022). Robust and predictive QSAR models for predicting the D2, 5-HT1A, and 5-HT2A inhibition activities of fused tricyclic heterocycle piperazine (piperidine) derivatives as atypical antipsychotic drugs. *Journal of Molecular Structure*, 1259, 132753.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132753>

Alkimin, G. D., Soares, A. M. V. M., Barata, C., & Nunes, B. (2020). Evaluation of ketoprofen toxicity in two freshwater species: Effects on biochemical, physiological and population endpoints. *Environmental Pollution*, 265, 114993.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114993>

Alsharif, M. A. (2024). Understanding adsorption: Theories, techniques, and applications. En: T. I. Shabatina y Y. Gromova (Eds.), *Adsorption - Fundamental mechanisms and applications*. InTechOpen.

Askerka, M., Ho, J., Batista, E. R., Gascón, J. A., & Batista, V. S. (2016). The MOD-QM/MM method: Applications to studies of photosystem II and DNA G-quadruplexes. En: G. A. Voth (Ed.), *Methods in enzymology* (pp. 443-481). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/bs.mie.2016.05.021>.

Ávila Camacho, B. A., Rojas Pabón, M. A., Rangel Vázquez, N. A., Márquez Brazón, E. A., Reynel Ávila, H. E., Mendoza Castillo, D. I., & Huerta, Y. A. (2025). Adsorption of pharmaceutical compounds from water on chitosan/glutaraldehyde hydrogels: Theoretical and experimental analysis. *Polysaccharides*, 6, 90.
<https://doi.org/10.3390/polysaccharides6040090>

Benjamine, A. A., Jacques, A. A., Soleymane, K., & Sawaliho, B. E. H. (2020). Comparative theoretical study of stability, lipophilicity, dipole moments, acidity and spectroscopic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Ibuprofen, ketoprofen and flurbiprofen. *Chemical Science International Journal*, 29(5), 51-60.
<https://doi.org/10.9734/csji/2020/v29i530180>

Burciaga-Montemayor, N. G., Claudio-Rizo, J. A., Cano-Salazar, L. F., Martínez-Luévanos, A., & Vega-Sánchez, P. (2020). Hydrogel composites with application in the remotion of heavy metals present in wastewater. *TIP. Revista Especializada en Ciencias Químico-*

- biológicas,
23. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723.e.2020.0.211>
- Cong, Y., Zhai, Y., Chen, X., & Li, H. (2022). The accuracy of semi-empirical quantum chemistry methods on soot formation simulation. *International Journal of Molecular Science*, 23, 13371. <https://doi.org/10.3390/ijms232113371>
- Domínguez, L., & Amador, C. (2014). El Premio Nobel de química 2013 para químicos computacionales. *Educación Química*, 25(1), 82-85.
- Grimling, B., Górnaiak, A., Meler, J., Szcześniak, M., & Pluta, J. (2014). Characterisation and dissolution properties of ketoprofen in binary solid dispersion with chitosan. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives*, 19, 23-32. <https://doi.org/10.15259/PCACD.19.03>
- Hussein, F. M. (2020). Solubility and dissolution rate enhancement of ketoprofen by nanoparticles. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 14, 2410-2417. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v14i4.11949>
- Khan, H. K., Rehman, M. Y. A., & Malik, R. N. (2020). Fate and toxicity of pharmaceuticals in water environment: An insight on their occurrence in South Asia. *Journal of Environmental Management*, 271, 111030. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111030>
- Lang, E. J. M., & Mulholland, A. J. (2017). Molecular dynamics, quantum mechanics, and combined quantum mechanics/molecular mechanics methods for drug discovery and development. En: S. Chackalamannil, D. Rotella, S. E. Ward (Eds.), *Comprehensive medicinal chemistry III* (pp. 51-66), Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12344-3>
- Mahmoodi, H., Fattahi, M., & Motevassel, M. (2021). Graphene oxide-chitosan hydrogel for adsorptive removal of diclofenac from aqueous solution: preparation, characterization, kinetic and thermodynamic modelling. *RSC Advanced*, 11, 36289-36304. <https://doi.org/10.1039/d1ra06069d>
- Minisy, I. M., Salahuddin, N. A., & Ayad, M. M. (2021). In vitro release study of ketoprofen-loaded chitosan/polyaniline nanofibers. *Polymer Bulletin*, 78, 5609-5622. <https://doi.org/10.1007/s00289-020-03385-z>
- Miranda, D. G., Ramos, L. d. P., Lopes, N. F. d. S., Silva, N. V. D. H. F., Soares, C. P., Rodrigues, F. P., Morais, V. d. P., Sani-Taiariol, T., Baldan, M. R., Vasconcellos, L. M. R. d., Borges, A. L. S., Grosogeat, B., & Gritsch, K. (2024). Ketoprofen associated with hyaluronic acid hydrogel for temporomandibular disorder treatment: An in vitro study. *Gels*, 10, 811. <https://doi.org/10.3390/gels10120811>
- Pabón, S. E., Benítez, R., Sarria, R. A., & Gallo, J. A. (2020). Water contamination by heavy

- metals, analysis methods and removal technologies. A review. *Entre Ciencia e Ingeniería*, 14.
<https://doi.org/10.31908/19098367.0001>
- Peniche, H., Acosta, N., Aranaz, I., García, L., Bada, N., Heras, A., & Peniche, C. (2019). *Revista Cubana de Química*, 31(1), 2019. 1-24
- Phasuphan, W., Praphairaksit, N., & Imyim, A. (2019). Removal of ibuprofen, diclofenac, and naproxen from water using chitosan-modified waste tire crumb rubber. *Journal of Molecular Liquids*, 294, 111554.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111554>
- Pullano, S. A., Marcianò, G., Bianco, M. G., Oliva, G., Rania, V., Vocca, C., Cione, E., De Sarro, G., Gallelli, L., Romeo, P., La Gatta, A., & Fiorillo, A. S. (2022). FT-IR analysis of structural changes in ketoprofen lysine salt and KiOil caused by a pulsed magnetic field. *Bioengineering (Basel)*, 9(10), 503.
<https://doi.org/10.3390/bioengineering9100503>
- Rachmaniar, R., Tristiyanti, D., Hamdani, S., & Afifah. (2018). Solubility and dissolution improvement of ketoprofen by emulsification ionic gelation. *AIP Conf. Proc.* 1927, 030024.
<https://doi.org/10.1063/1.5021217>
- Soto, R., Svärd, M., Verma, V., Padrela, L., Ryan, K., & Rasmuson, Å. C. (2020). Solubility and thermodynamic analysis of ketoprofen in organic solvents. *International Journal of Pharmaceutics*, 588.
- <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119686>
- Suárez-Millán, M. C., & Betancourt-Arango, J. P. (2023). Computational chemistry as pedagogical mediation for learning inorganic concepts. *Educación Química*, 34(1).
<https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2023.1.77684>
- Taoufik, N., Boumya, W., Janani, F. Z., Elhalil, A., Mahjoubi, F. Z., & Barka, N. (2020). Removal of emerging pharmaceutical pollutants: A systematic mapping study review. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(5).
<https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104251>
- Urquhart, R. J., & Tuttle, T. (2024). Computational modeling of 4d and 5d transition metal catalysts, En: M. Yáñez, R. J. Boyd (Eds.), *Comprehensive computational chemistry* (pp. 601-621), Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821978-2.00065-9>
- Yousef, R., Qiblawey, H., & El-Naas, M. H. (2020). Adsorption as a process for produced water treatment: A review. *Processes*, 8, 1657. <https://doi.org/10.3390/pr8121657>