

Proceso de adsorción de ibuprofeno a diferentes temperaturas empleando método AM1 y modelación de Monte Carlo

Miguel Andrés Rojas Pabón¹; Billy Alberto Ávila Camacho¹; Norma Aurea Rangel Vázquez¹.

¹ TecNM/Instituto Tecnológico de Aguascalientes, Aguascalientes.

Área: Ciencias biológicas y ambientales

Resumen

Mediante la aplicación de la química computacional, se desarrolló el análisis informático de la adsorción de ibuprofeno (antiinflamatorios no esteroideos-AINEs) mediante hidrogeles de quitosano, en donde se empleó un método AM1 (Austin Model 1) con el objetivo de predecir el comportamiento del hidrogel en la adsorción. Se utilizó el método AM1 de mecánica cuántica para optimizar las estructuras y obtener un mecanismo de adsorción del ibuprofeno utilizando un hidrogel a base de quitosano, el cual se entrecruzó con glutaraldehído. Se determinaron propiedades termodinámicas y QSAR (relaciones cuantitativas estructura-actividad), los mapas de distribución electrónica y las vibraciones de FTIR (Espectro Infrarrojo con Transformada de Fourier) del ibuprofeno, hidrogel de quitosano y la adsorción ibuprofeno/hidrogel con la finalidad de determinar las interacciones intermoleculares presentes en las interacciones adsorbente-adsorbato. Además, se empleó la modelación de Monte Carlo a diferentes temperaturas, lo que indicó que la adsorción se lleva a cabo

independientemente del cambio de la temperatura.

Palabras clave: hidrogeles, quitosano, Monte Carlo, adsorción, ibuprofeno

Abstract

Through the application of computational chemistry, a computational analysis of ibuprofen (nonsteroidal anti-inflammatory drugs-NSAIDs) adsorption by chitosan hydrogels was developed. AM1 method (Austin Model 1) was used to predict the hydrogel's adsorption behavior. The AM1 quantum mechanical method was used to optimize the structures and obtain an ibuprofen adsorption mechanism using a chitosan-based hydrogel, which was crosslinked with glutaraldehyde. Thermodynamic and QSAR (quantitative structure-activity relationships) properties, electronic distribution maps and FTIR (Fourier Transform Infrared Spectrum) vibrations of ibuprofen, chitosan hydrogel and ibuprofen/hydrogel adsorption were determined to determine the intermolecular interactions present in the adsorbent-adsorbate interactions. In addition, Monte Carlo modeling was used at different temperatures, which indicated that

adsorption proceeds independently of temperature changes.

Keywords: hydrogels, chitosan, Monte Carlo, adsorption, ibuprofen.

Introducción

La contaminación del agua es un problema grave debido a la carencia de una gestión adecuada a nivel mundial lo que representa una amenaza potencial para la salud humana. Algunos de los principales contaminantes de agua vienen de industrias farmacéuticas, alimentarias, agrícolas, petroleras y químicas. Entre los contaminantes del agua están los metales pesados, antibióticos, residuos biológicos, contaminantes emergentes, entre otros (Cundy et al., 2022). Los fármacos se reconocen como contaminantes emergentes en el medio acuático, debido a su alta persistencia, poca biodegradabilidad y efectos nocivos sobre la salud humana, animal y la vida acuática (Taoufik et al., 2020).

Aunque existen diversos métodos para la remoción de contaminantes del agua como adsorción, lixiviación y osmosis. Estos consisten en que el contaminante sea adsorbido sobre la superficie porosa de un material adsorbente. La adsorción es un método económico, fácil de operación y sobre todo el material adsorbente puede ser regenerado. Una forma de realizar un proceso de adsorción de contaminantes del agua es mediante la simulación computacional, la cual permite predecir las interacciones moleculares y el cálculo de propiedades termodinámicas,

espectros de FTIR, mapas de distribución electrónica que permitan conocer el mecanismo de adsorción que se presenta.

Fundamentos teóricos

En las últimas décadas la industria farmacéutica es considerada como una de las industrias principales de contaminación del agua. Diversas 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). Contaminantes farmacéuticos de venta libre como los antiinflamatorios no esteroideos están presentes en todos los sistemas acuáticos, incluyendo aguas superficiales, ríos, lagos, etc. Entre los antiinflamatorios de venta libre más frecuentes en medios acuíferos está el ibuprofeno.

El ibuprofeno (ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico) es el tercer medicamento de venta libre, recetado y vendible del mundo. Su fórmula química es $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ y tiene un peso molecular de 296,148 g/mol. La toxicidad y la concentración del ibuprofeno en las plantas de tratamiento de aguas residuales aumenta cada día con el incremento de la tasa de consumo debido al crecimiento poblacional. Las principales causas del aumento de la concentración de este fármaco en el medio ambiente es la actividad

antropogénica, disposición inadecuada por parte de plantas de fabricación y tratamientos de ganado (Chopra & Kumar, 2020). Después del consumo de ibuprofeno existe una parte que no se metaboliza por completo y es excretada.

El ibuprofeno es metabolizado en varios metabolitos por las enzimas presentes en humanos y animales. El producto de excreción contiene tanto ibuprofeno como sus metabolitos. Sus metabolitos son más tóxicos que su molécula original. Después de la excreción, se genera una bioacumulación donde entra en las plantas de tratamiento de aguas residuales, ríos, lagos, océanos, suelos, aguas subterráneas, etc., además, es consumido por las plantas y los organismos acuáticos (Song et al., 2018).

Los procesos de adsorción involucran varios parámetros, incluidas las estructuras de los adsorbentes, las características del fluido, las estructuras de los contaminantes, las condiciones operativas y las configuraciones del sistema (Ghosh et al., 2022). La adsorción puede presentar complicaciones durante la práctica o el desarrollo experimental, debido a la complejidad que ocasionan las sustancias a remover, principalmente compuestos farmacéuticos cuya estructura química son cadenas muy grandes (Maurya et al., 2022). Para solucionar este inconveniente es necesario utilizar un modelo confiable que permita predecir el desempeño general de la adsorción. La adsorción puede ser de dos tipos, (a) fisisorción, en donde se presentan atracciones por puente de hidrógeno, pero el

material adsorbente puede ser recuperado y (b) quimisorción, en donde se tienen enlaces covalentes y requiere de mayor energía en el proceso (Rathi & Kumar, 2021).

La adsorción de productos farmacéuticos se efectúa mediante diversos adsorbentes como, grafeno, nanotubos de carbono, carbón activado, zeolitas, geles (hidrogeles, xerogeles), alúmina, entre otros. Los hidrogeles son estructuras tridimensionales que tienen la capacidad de absorber grandes cantidades de agua o fluido biológico sin disolverse (Shahrooie et al., 2015), lo cual permite su aplicación en sistemas de liberación controlada, medio ambiente, agricultura, ingeniería de tejidos (Lara-Rico et al., 2020). Los hidrogeles a base de quitosano son económicos, biocompatibles, biodegradables y no tóxicos debido a la estructura policationica y propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas que permiten diversas aplicaciones en medio ambiente para la remoción de contaminantes del agua (Sánchez et al., 2007; Rossainz et al., 2018). Por otro lado, el enfoque computacional permite un considerable ahorro de tiempo y recursos en comparación con los métodos experimentales tradicionales. De esta manera, la química computacional se convierte en una herramienta eficiente para explorar diferentes escenarios y condiciones experimentales. La química computacional es utilizada para modelar los procesos de adsorción cuyo principal objetivo es la reducción de costos permitiendo predecir el comportamiento entre las sustancias involucradas

y su afinidad (Gui et al., 2021). La química computacional se divide en mecánica cuántica (MC o métodos *Ab initio*) o de mecánica molecular. La mecánica cuántica (MC) se fundamenta en una analogía con la ley de Coulomb de Newton donde la interacción sólo depende de la distancia. Sin embargo, debido a que el electrón posee una pequeña masa, la ecuación de Newton debe sustituirse por la ecuación de Schrödinger. Esta ecuación permite el cálculo de las propiedades de una molécula de manera individual o en un sistema en función de sus electrones como, la energía libre de Gibbs y el momento dipolar que pueden describir de manera sencilla los procesos de adsorción.

Mediante las propiedades de relación cuantitativa de estructura – actividad (QSAR), se proporciona información de la actividad biológica y fisicoquímica de las moléculas a partir de cálculos matemáticos (Khaled et al., 2022). Además, se pueden simular nuevos materiales adsorbentes empleando diversos softwares computacionales para analizar la interacción molecular con la sustancia a adsorber. Los resultados computacionales obtenidos de estas interacciones evidencian que estos métodos de simulación *in silico* producen modelos fiables en el campo de la química física (Thorpe & Riemann, 2022).

La utilización de software HyperChem posibilita la obtención rápida y eficiente de predicciones acerca de las propiedades energéticas, QSAR, espectros vibracionales FTIR y mapas potenciales electrostáticos de los compuestos en estudio.

Estos cálculos permiten evaluar de manera ágil la capacidad de adsorción de los compuestos en el material adsorbente, lo que contribuye a un entendimiento más profundo de las interacciones moleculares involucradas.

Debido al análisis detallado de las interacciones moleculares que tienen lugar durante la adsorción es posible identificar las características estructurales más relevantes de dicho proceso. Esto, a su vez, permite el diseño y la optimización de compuestos con propiedades específicas, facilitando el desarrollo de moléculas con mayor capacidad de adsorción. Por lo tanto, es posible calcular propiedades QSAR y termodinámicas con química computacional en el estudio de procesos de adsorción de antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno) utilizando como material adsorbente quitosano entrecruzado con glutaraldehído.

El modelo AM1 (Austin model 1) es un método semiempírico el cual fue nombrado así en honor a la universidad de Austin y su principal ventaja es que predice enlaces de hidrógeno con una fuerza aproximadamente correcta. Además, es muy utilizado para realizar los cálculos de compuestos orgánicos con mayor precisión (Uzzaman et al., 2001). Mientras que, la simulación de Monte Carlo (MC) realiza análisis numéricos utilizando modelos estocásticos para determinar propiedades que son analíticamente incalculables mediante el estudio de números aleatorios basados en estimaciones de parámetros de sistemas estocásticos. Es un enfoque

estadístico que proporciona soluciones aproximadas a problemas de simulación u optimización matemáticamente complejos mediante el uso de secuencias aleatorias de números (Sokolović et al., 2017).

Por lo que, el objetivo de este trabajo fue estudiar la adsorción de ibuprofeno en un hidrogel de quitosano mediante simulación computacional mediante el cálculo de diversas propiedades termodinámicas, QSAR, espectro de FTIR y la distribución electrónica.

Material es y métodos

A través del software HyperChem profesional 8.0 se realizó el dibujo de cada estructura molecular (ibuprofeno, hidrogel, ibuprofeno-hidrogel). Inicialmente, fueron añadidos los átomos presentes en la molécula y en el menú Build, se seleccionó la opción add H & Model Buuild con el objetivo de completar los hidrógenos y organizar espacialmente cada molécula. Enseguida se determinó la geometría de optimización empleando el método AM1 para optimizar geométricamente las estructuras moleculares y describir la energía potencial de cada sistema utilizando el algoritmo Polak-Ribiere, una convergencia límite de 0.01, iteraciones de 450 para el ibuprofeno y 3015 para el hidrogel, además de un nivel de convergencia de 0.1 kcal/(mol Å).

El FTIR se obtuvo para cada molécula empleando Gaussian 09W por medio del programa GaussView 6.0, se dio clic en el menú Results,

opción Vibrations. Para obtener las propiedades QSAR y termodinámicas en cada adsorción a diferentes temperaturas (298.155 y 318.15 K), fue empleado el método de Monte Carlo incluido en el software HyperChem Profesional 8.0. En el menú Compute, se seleccionó la opción Monte Carlo, un run step de 20 para cada molécula. Además, se calculó el análisis vibracional FTIR.

Resultados y discusión

El método AM1 determinó las propiedades energéticas y QSAR para el ibuprofeno. Se obtuvieron valores negativos en la energía libre de Gibbs y calor de formación (ver Tabla 1) es decir que, la molécula es espontánea, exotérmica y estable.

Tabla 1. Propiedades del ibuprofeno.

Nota: Elaboración propia

Propiedades	Valor
Energía libre de Gibbs (kcal/mol)	- 58911
Calor de formación (kcal/mol)	- 103
Momento dipolar (Debyes)	1.73
Volumen (Å ³)	706
Área superficial (Å ²)	439
Log P	2.75
Polarizabilidad (Å ³)	24

Además de esto, el ibuprofeno presenta un momento dipolar de 1.733 D por la electronegatividad que tienen los oxígenos presentes en el grupo carboxilo de la molécula. El ibuprofeno presenta un valor positivo del

coeficiente de repartición que se traduce en un carácter hidrofóbico. El valor de polarizabilidad es de $24 \text{ \AA}^3$ y se debe a que el ibuprofeno es la molécula con estructura más sencilla pues contiene menos átomos y grupos en ella en comparación a los demás antiinflamatorios estudiados. El área superficial y volumen indican que es posible favorecer la adsorción y generación de interacciones con solventes polares.

En la Figura 1 se aprecia el mapa potencial electrostático del ibuprofeno en donde, los valores con carga negativa se representan de color rojo, carga neutra color verde y carga positiva de color azul. La carga negativa del ibuprofeno se encuentra en los oxígenos del grupo carboxilo con baja densidad electrónica y propensos a ataques electrofílicos. El grupo aromático de la molécula presenta una carga neutra y los hidrógenos se encuentran en la región positiva con alta densidad electrónica permitiendo ataques nucleofílicos.

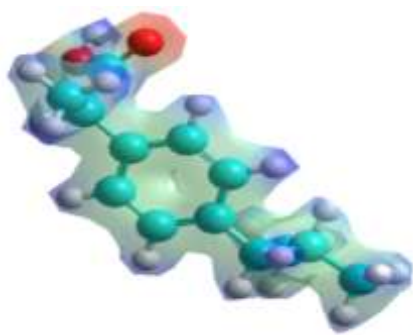


Figura 1. MEP ibuprofeno en donde el color: cyan-carbón, rojo-oxígeno, blanco-hidrógeno, respectivamente.

Nota: Elaboración propia

Para el espectro FTIR del ibuprofeno se observaron los sitios activos en el grupo C=O con

una vibración de tipo estiramiento a la frecuencia 2081 cm^{-1} y en el hidroxilo (OH) a 3427 cm^{-1} . En estos sitios es posible la interacción y adsorción del ibuprofeno con otras moléculas. Además, vibraciones para el CH₂ de tijereteo a 1384 cm^{-1} , estiramiento asimétrico del CH₃ a 3069 cm^{-1} y estiramientos simétricos a $3154 - 3156 \text{ cm}^{-1}$.

Adsorción de ibuprofeno

Las propiedades energéticas de la interacción ibuprofeno- hidrogel son mostradas en la Tabla 2. Se obtuvieron valores negativos de energía libre de Gibbs y calor de formación, lo que se traduce en un proceso de interacción espontáneo, estable y exotérmico de la mezcla.

Tabla 2. Propiedades de la adsorción ibuprofeno- hidrogel.

Nota: Elaboración propia

Propiedades	Valor
Energía libre de Gibbs (kcal/mol)	- 563399
Calor de formación (kcal/mol)	- 1734
Momento dipolar (Debyes)	10.16
Volumen ($\text{\AA}^3$)	3949
Área superficial ($\text{\AA}^2$)	1991
Log P	- 17.94
Polarizabilidad ($\text{\AA}^3$)	154

Se apreció un aumento en el volumen y área superficial, de acuerdo con las propiedades QSAR de la interacción ibuprofeno- hidrogel (ver Tabla 2), indicando que existió un proceso de adsorción. El coeficiente de partición observado fue el menor valor negativo comparado con las demás interacciones, determinando que las moléculas

hidrofílicas se pueden diluir en compuestos polares.

El incremento del momento dipolar es indicio de un aumento en la atracción debido a altas fuerzas electrostáticas y esto fue posible por la afinidad que existió entre los compuestos estudiados. Este momento dipolar se encontró entre los dos valores más pequeño de los antiinflamatorios no esteroideos estudiados. Sin embargo, cuando se comparó los grupos funcionales y la cantidad de átomos de cada antiinflamatorio no esteroideo, esta molécula tuvo la estructura más sencilla y con los oxígenos presentes en el grupo carboxilo, permitió una mayor interacción en un proceso de adsorción con el hidrogel (ver Figura 2).

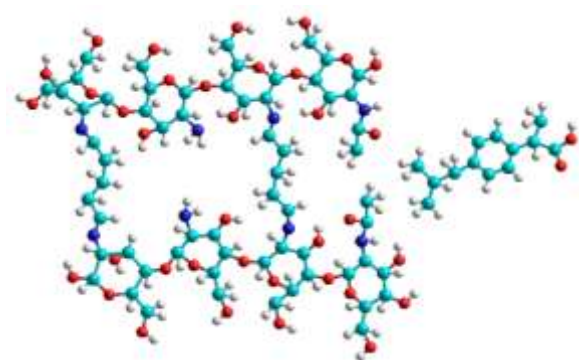


Figura 2. MEP ibuprofeno en donde el color: cyan-carbón, rojo-oxígeno, blanco-hidrógeno, respectivamente.

Nota: Elaboración propia

El mapa potencial electrostático de la interacción entre hidrogel-ibuprofeno (ver Figura 3) indico para el ibuprofeno que, la zona negativa de color rojo se observó en el oxígeno de hibridación sp^2 del grupo carboxilo, propensa a ataques electrofílicos. Existieron zonas neutras de color

verde en enlaces carbono-hidrógeno. Además, para el hidrogel se observó zonas positivas de color azul en hidrógenos unidos a oxígenos y carbonos a lo largo de la cadena, regiones donde propensas a ataques nucleofílicos. También, existió una región neutra de color verde conformada por átomos de carbono – carbono y sus respectivos hidrógenos. Por último, la zona negativa de color rojo donde puede recibir ataques electrofílicos varía desde grupos aminos e hidroxilos, átomos de nitrógeno, hidrógeno y oxígeno durante toda la cadena de la molécula del hidrogel.

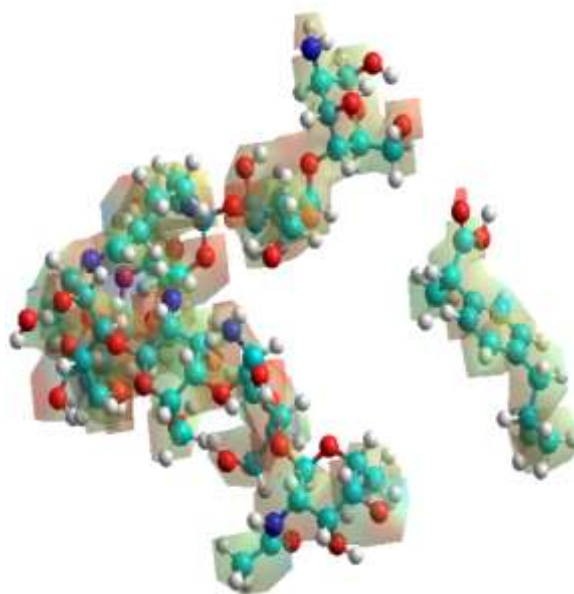


Figura 3. MEP interacción Q/GA con ibuprofeno.

Nota: Elaboración propia

El análisis FTIR reveló la presencia de diferentes vibraciones en las moléculas de hidrogel e ibuprofeno. En el hidrogel, se detectó la presencia del grupo funcional OH a través de vibraciones de estiramiento a 3487 y 3459 cm^{-1} , mientras que

para el enlace NH hubo una vibración de estiramiento a 3477 cm^{-1} y una vibración de estiramiento asimétrico del grupo NH_2 a 3391 cm^{-1} . Asimismo, se encontró una vibración de estiramiento simétrico para el grupo CH_3 a una frecuencia de 3151 cm^{-1} . Se ha detectado una vibración de estiramiento en el hidroxilo del hidrogel a una frecuencia de 2082 cm^{-1} . Además, el grupo carbonilo de ambas presentó una vibración de estiramiento en la frecuencia de 2082 cm^{-1} para el enlace del hidrogel y el grupo carboxilo en las frecuencias 2082, 1997 y 1980 cm^{-1} para el enlace del ibuprofeno. Estas observaciones sugieren la posibilidad de una adsorción entre las dos moléculas debido a sus grupos carboxilo y carbonilo, y una mayor fuerza de atracción intermolecular debido a la formación de puentes de hidrógeno entre el grupo OH del hidrogel y el grupo carboxilo del ibuprofeno. También se ha detectado una vibración de estiramiento en el enlace $\text{C}=\text{N}$ del hidrogel a una frecuencia de 1970 cm^{-1} , lo que sugiere la posibilidad de una adsorción con el ibuprofeno en este sitio activo. Además, se ha observado un estiramiento del grupo CO de la molécula hidrogel en la frecuencia de 1980 cm^{-1} , y una vibración de tijereteo del grupo NH_2 del ibuprofeno en la frecuencia de 1727 cm^{-1} .

La modelación de Monte Carlo determinó que, la energía libre de Gibbs (ver Tabla 3) presentó una pequeña variación y se consideró no significativa al ser un sistema molecular, lo que indicó estabilidad y un proceso de adsorción espontáneo

en la naturaleza a diferentes temperaturas. Se observó un aumento considerable en el momento dipolar debido a que el ibuprofeno tiene una estructura menos compleja en comparación con otros AINE's. Esto facilitó la atracción por fuerzas intermoleculares y favoreció el proceso de adsorción física a diferentes temperaturas. Además, el incremento del momento dipolar a 308 K en comparación con las demás temperaturas estudiadas fue debido a posibles cambios en la conformación molecular lo que generó una nueva distribución de las cargas eléctricas y alteraciones favorables en la atracción intermolecular.

Tabla 3. Propiedades de la adsorción ibuprofeno–hidrogel a diferentes temperaturas.

Nota: Elaboración propia

Propiedades	303 K	308 K	313 K
Energía libre de Gibbs (kal/mol)	- 563244	- 563243	- 563228
Momento dipolar (Debyes)	11.64	12.47	11.21
Volumen ($\text{\AA}^3$)	3951	3949	3952
Área superficial ($\text{\AA}^2$)	1993	1990	1991
Log P	- 17.94	- 17.94	- 17.94

Para las propiedades QSAR de volumen y área superficial presentaron cambios no significativos en sus valores, sin embargo, se observó un mayor

espacio lo que resultó favorable para la adsorción a diferentes temperaturas.

En el análisis vibracional de la adsorción de ibuprofeno en el hidrogel, se detectó una variación en las frecuencias de los grupos hidroxilo y carboxilo del ibuprofeno. Estos cambios indicaron la presencia de una interacción que conduce a la adsorción física y son ocasionados por alteraciones en las cargas eléctricas de las moléculas debido a la temperatura. Sin embargo, para una temperatura de 303 K, fue detectada la vibración de estiramiento del grupo carboxilo del ibuprofeno a 2043 cm^{-1} , y esta frecuencia está muy cerca de la vibración del grupo carbonilo del hidrogel, lo que confirmó una atracción intermolecular entre estos grupos y un proceso de adsorción por formación puentes de hidrógeno.

Adicionalmente, a una temperatura de 308 K, se observó la desaparición de la banda correspondiente al grupo carboxilo del ibuprofeno, y se presentó una vibración del grupo hidroxilo a 3439 cm^{-1} , es muy similar a la vibración del hidroxilo del hidrogel a una longitud de onda de 3420 cm^{-1} . Lo anterior indicó una posible interacción en esta región cercana, lo que respalda la existencia de una adsorción física ya que esta zona espectral con respecto a la posición correspondiente a los grupos hidroxilo se considera un sitio fuerte para la presencia de enlaces de hidrógeno (Cesteros-Iturbe, 2004). Aunque se observan variaciones en los espectros FTIR a estas dos temperaturas, la interacción

intermolecular y la formación de puentes de hidrógeno prevalecen, ya que no se observan nuevas vibraciones en todo el rango del espectro de cada temperatura.

Conclusiones

El mecanismo de adsorción entre los AINE que son un tipo de fármacos de la misma familia y el hidrogel, están presentes sus grupos funcionales de tipo carboxilo, carbonilo e imina y estos pueden formar enlaces de hidrógeno. El grupo carboxilo tiene un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno, mientras que el grupo imina tiene un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno. Tanto el oxígeno como el nitrógeno son muy electronegativos, por lo que pueden formar enlaces de hidrógeno con otros átomos electronegativos. Un grupo carboxilo puede formar un enlace de hidrógeno con otro grupo carboxilo y con un grupo imina. Como se observó en todos los casos de adsorción, existieron vibraciones de estos grupos donde se evidenció la interacción por puentes de hidrógeno, favoreciendo la adsorción del ibuprofeno en el hidrogel.

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

- Cesteros-Iturbe, L. C. (2004). Aplicaciones de la FTIR al estudio de las interacciones polímero-polímero. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(3), 111–132. <https://reviberpol.org/wp-content/uploads/2019/08/2004-cesteros.pdf>
- Chopra, S., & Kumar, D. (2020). Ibuprofen as an emerging organic contaminant in environment, distribution and remediation. *Heliyon*, 6(6), e04087. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04087>
- Cundy, A. B., Rowlands, F. M., Lu, G., & Wang, W.-X. (2022). A systematic review of emerging contaminants in the Greater Bay Area (GBA), China: Current baselines, knowledge gaps, and research and management priorities. *Environmental Science & Policy*, 131, 196–208. <https://doi.org/10.1016/j.envsci.2022.02.002>
- Ghosh, S., Falyouna, O., Malloum, A., Othmani, A., Bedair, H., Onyeaka, H., Al-sharify, Z. T., Oluwaseun, A., Miri, T., Osagie, C., & Ahmadi, S. (2022). A general review on the use of advance oxidation and adsorption processes for the removal of furfural from industrial effluents. *Microporous and Mesoporous Materials*, 331. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2021.11638>
- Gui, B., Xu, X., Zhang, S., Wang, Y., Li, C., Zhang, D., Su, L., & Zhao, Y. (2021). Prediction of organic compounds adsorbed by polyethylene and chlorinated polyethylene microplastics in freshwater using QSAR. *Environmental Research*, 197, 111001. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111001>
- Khaled, D. M., Elshakre, M. E., Noamaan, M. A., Butt, H., Abdel Fattah, M. M., & Gaber, D. A. (2022). A computational QSAR, molecular docking and in vitro cytotoxicity study of novel Thiouracil-based drugs with anticancer activity against human-DNA Topoisomerase II. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19). <https://doi.org/10.3390/ijms231911799>
- 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>
- Lara-Rico, R., Claudio-Rizo, J. A., Múzquiz-Ramos, E. M., López-Badillo, C. M. (2020). Hidrogeles de colágeno acoplados con hidroxiapatita para aplicaciones en ingeniería tisular. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 23, e.2020.0.224. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723>
- Maurya, A. K., Nagamani, M., Kang, S. W.,

- Yeom, J. T., Hong, J. K., Sung, H., Park, C. H., Uma Maheshwera Reddy, P., Reddy, N. S. (2022). Development of artificial neural networks software for arsenic adsorption from an aqueous environment. *Environmental Research*, 203, 111846. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111846>
- Rathi, B. S., Kumar, P. S. (2021). Application of adsorption process for effective removal of emerging contaminants from water and wastewater. *Environmental Pollution*, 280, 116995. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116995>
- Rossainz-Castro, L. G., De-La-Rosa-Gómez, I., Carreño-De León, M. C., Martínez-Gallegos, S. (2018). Chitosan hydrogels for recovery of organic and inorganic compounds present in water. *RIIIT. Revista Internacional de Investigación e Innovación Tecnológica*, 6(31), 1-9. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-97532018000100004&script=sci_arttext_plus&tlng=es
- Sánchez, A., Sibaja, M., Vega-Baudrit, J., Madrigal, S. (2007). Síntesis y caracterización de hidrogeles de quitosano obtenido a partir del camarón langostino (*Pleuroncodes planipes*) con potenciales aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 8(4), 241-267. <https://reviberpol.org/wp-content/uploads/2019/08/2007-sanchez.pdf>
- Shahrooie, B., Rajabi, L., Derakhshan, A. A., Keyhani, M. (2015). Fabrication, characterization and statistical investigation of a new starch-based hydrogel nanocomposite for ammonium adsorption. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 51, 201–215. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2015.01.010>
- Sokolović, D., Ranković, J., Stanković, V., Stefanović, R., Karaleić, S., Mekić, B., Milenković, V., Kocić, J., & Veselinović, A. M. (2017). QSAR study of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors based on the Monte Carlo method. *Medicinal Chemistry Research*, 26(4), 796–804. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1792-2>
- Song, Y., Chai, T., Yin, Z., Zhang, X., Zhang, W., Qian, Y., & Qiu, J. (2018). Stereoselective effects of ibuprofen in adult zebrafish (*Danio rerio*) using UPLC-TOF/MS-based metabolomics. *Environmental Pollution*, 241, 730–739. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.06.009>
- 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>

Thorpe, J., & Riemann, A. (2022). Combined DFT and molecular mechanics modeling of the adsorption of semiconducting molecules on an ionic substrate: PTCDA and CuPc on NaCl. *ACS Omega*, 7(5), 4095–4100. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05590>

Uzzaman, M., Hasan, M. K., Mahmud, S.,

Fatema, K., & Matin, M. M. (2021). Structure-based design of new diclofenac: Physicochemical, spectral, molecular docking, dynamics simulation and ADMET studies. *Informatics in Medicine Unlocked*, 25, 100677. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.10067>