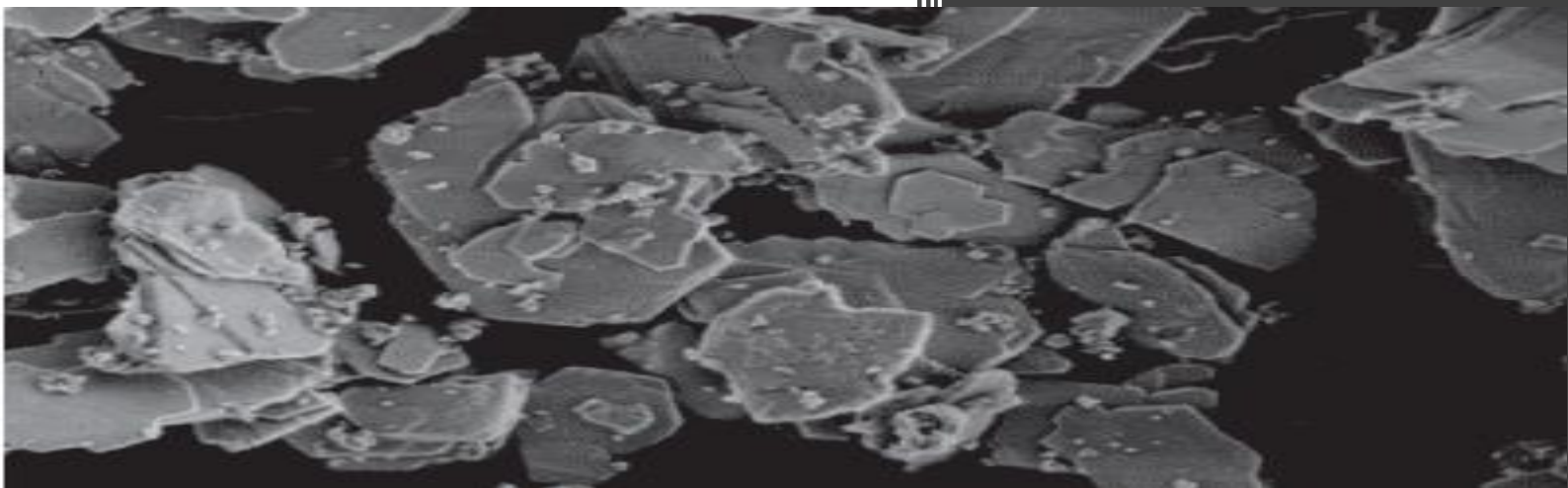




UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Facultad de Farmacia

Estudio de la capacidad de adsorción de propranolol e ibuprofeno en micas expansibles de alta carga órgano-funcionalizadas a diferentes porcentajes de su capacidad de intercambio catiónico (CIC)



Josimar Leandro Ortiz Pasquel



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Trabajo Fin de Máster

Especialización Profesional en Farmacia

Estudio de la capacidad de adsorción de propranolol e ibuprofeno en micras expansibles de alta carga órgano-funcionalizadas a diferentes porcentajes de su capacidad de intercambio catiónico (CIC)

Autor: Josimar Leandro Ortiz Pasquel

Tutores:

Dra. María Del Mar Orta Cuevas

Dr. Santiago Medina Carrasco



Facultad de Farmacia
Departamento de Química Analítica

Modalidad del trabajo: Trabajo Experimental

Sevilla, 12 de Julio de 2019



MARÍA DEL MAR ORTA CUEVAS, Profesor del Departamento de Química Analítica de la Universidad de Sevilla,

INFORMA, que el presente trabajo titulado **ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE ADSORCIÓN DE PROPRANOLOL E IBUPROFENO EN MICAS EXPANSIBLES DE ALTA CARGA Y ÓRGANO FUNCIONALIZADAS A DIFERENTES PORCENTAJES DE SU CAPACIDAD DE INTERCAMBIO CATIONICO (CIC)** ha sido realizado, bajo mi tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de **QUÍMICA ANALÍTICA** durante el curso académico 2017/18, constituyendo la memoria que presenta el Ldo. **JOSIMAR LEANDRO ORTIZ PASQUEL** como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, Especialidad Industria Farmacéutica, y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, 4 de julio de 2019

Fdo.: MARÍA DEL MAR ORTA CUEVAS

Vº Bº

Fdo.: FERNANDO DE PABLOS PONS

Director del Departamento

RESUMEN

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el uso de una mica sintética expansibles de alta carga Na-mica-4, y de ésta órgano-funcionalizadas a diferentes porcentajes de capacidad de intercambio catiónico (CIC) (C18-mica-4 (25%); C18-mica-4 (75%); C18-mica-4 (150%) y C18-mica-4 (250%) para la eliminación de propranolol, ibuprofeno y mezcla (Prop + Ibuf) de muestras acuosas. Para tal fin, se sintetizó Na-mica-4 mediante el método de fusión de NaCl.

El espacio interlaminar de la mica sintética de alta carga Na-mica-4 puede ser modificado por reacciones de intercambio catiónico que involucran el intercambio de cationes inorgánicos Na^+ por moléculas surfactantes (octadecilamina) lo que resulta en la formación de una mica órgano-funcionalizada (C18-mica-4). La caracterización fisicoquímica de los materiales sintéticos fue evaluada en detalle por técnicas convencionales por espectroscopia de emisión por plasma (ICP), difracción de rayos X (DRX) y potencial zeta (ζ) antes y después de los ensayos de adsorción. Los resultados se muestran a continuación: expansión interlaminar $d(001)$ medido por DRX (Na-mica-4 (12,05-12,21 Å); C18-mica-4_(25%) (47,25 – 47,96 Å); C18-mica-4_(75%) (47,62-48,80); C18-mica-4_(150%) (48,05 – 49,33 Å); C18-mica-4_(250%) (49,54 – 49,25 Å). Por último, las cargas superficiales de todos los materiales medida por potencial zeta estuvieron en un rango de (-20,11 a 55,43 mV).

Los estudios de adsorción de los contaminantes emergentes se llevaron a cabo por HPLC en muestras de agua dopadas con 10 mg L^{-1} de propranolol, de ibuprofeno o con mezcla de ambos fármacos (Prop + Ibu). Las tasas de eliminación de contaminantes fueron: Ibuprofeno –C18-mica-4_(250%) (93%); propranolol – Na-mica-4 (70%) y ibuprofeno en mezcla –C18-mica-4_(250%) (96%) a pH 6, después de 24 h. El presente estudio, demostró la excelente disponibilidad de la mica sintética de alta carga (Na-mica-4) para ser órgano-funcionalizada, alta correlación entre el log Kow (coeficiente de distribución) de los contaminantes emergentes y afinidad de adsorción de los materiales hacia el fármaco. Finalmente, la organomica C18-mica-4_(250%) fue considerada como la más eficiente en la remoción de ibuprofeno a partir tanto de la disolución conteniendo sólo ibuprofeno como de la disolución conteniendo mezcla de ambos fármacos. El propranolol fue

fundamentalmente eliminado con la Na-mica-4 a partir de la disolución sólo con propranolol.

Palabras clave: Capacidad de Intercambio Catiónico, Organofuncionalización, Expansión Interlaminar, Contaminantes Emergentes.

ABSTRACT

The aim objective of this study was to assess for the use of two high-charge swelling micas, Na-Mica-4 and organo-highly charged micas with different percentages of cation exchange capacity (C18-mica-4 (25%); C18-mica-4 (75%); C18-mica-4 (150%) y C18-mica-4 (250%) for the removal of propranolol, ibuprofen and mix (Prop + Ibu) from aqueous samples. To this end, Na-Mica-4 was synthesized by the NaCl melt method.

The interlayer space of the highly charged synthetic mica Na-mica-4 can be modified by ion-exchange reactions involving the exchange of inorganic Na⁺ cations by surfactant molecules (octadecylamine) which results in the formation of an organomica (C18-mica-4). The physicochemical characterization of the synthetic materials was evaluated in detail by conventional techniques by plasma emission spectroscopy technique (ICP), X-ray diffraction (XRD) and Zeta potential (ζ) before and after the adsorption experiments. The range of interlaminar expansion $d(001)$ measured by XRD: (Na-mica-4 (12,05-12,21 Å); C18-mica-4_(25%) (47,25 – 47,96 Å); C18-mica-4_(75%) (47,62-48,80); C18-mica-4_(150%) (48,05 – 49,33 Å); C18-mica-4_(250%) (49,54 – 49,25 Å). By last, surface loading of all materials measured by zeta potential in a range (-20,11 – 55,43 mV).

The adsorption studies of the emerging contaminants were carried out by HPLC in water samples enriched with 10 mg L⁻¹ of propranolol, ibuprofene or with a mixture of both drugs (prop + ibu). The pollutant removal rates were: Ibuprofene –C18-mica-4 (250%) (93%); Propranolol – Na-mica-4 (70%) and ibuprofene in mix–C18-mica-4 (250%) (96%) a pH 6, after 24 h. The present study, showed an excellent availability of synthetic highly charged mica (Na-Mica-4) to be organofunctionalized, high correlation between the log Kow (distribution coefficient) of the emerging pollutant and the adsorption affinity of the materials towards the drug. Finally, organomica C18-mica-4 (250%) was considered the most efficient in the removal of ibuprofen from both the solution containing only ibuprofen and the solution containing a mixture of both drugs. Propranolol was essentially eliminated with Na-mica-4 from the solution with propranolol alone.

Keywords: Cationic Exchange Capacity, Organofunctionalization, Interlaminar Expansion, Emerging Contaminants.

ÍNDICE

1. Introducción y antecedentes.....	9
2. Objetivos.....	20
3. Material y métodos.....	21
3.1. Equipos.....	21
3.1.1. Aparatos	21
3.1.2. Instrumentos.....	24
3.2. Preparación de materiales	29
Preparación de curva de calibración.	30
3.2.2. Síntesis de mica sódica de alta carga (na-mica-4).....	31
3.2. Síntesis de organomicas en diferentes porcentajes de su capacidad de intercambios catiónicos (CIC).....	32
3.3. Ensayos de adsorción.....	33
3.4. Ensayos de caracterización.....	34
3.4.1. Caracterización del sobrenadante.....	34
3.4.2. Caracterización del sólido.....	35
3.4.2.1. Difracción de rayos x.....	35
3.4.2.2. Espectrómetro de emisión atómica por plasma (icp).....	36
4. Resultados y discusión	36
4.1. Ensayos del sobrenadante	37
4.2. Caracterización del solido	43
5. Conclusiones.....	56
6. Bibliografía.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del Ibuprofeno (Leticia & Ponce, 2013).....	11
Figura 2. Estructura del isómero (R/S) del propranolol (Caballero, 1998).	12
Figura 3. Representación gráfica espacio interlaminar Vs carga laminar (filosilicatos naturales) (Lobato et al., 2017).	13
Figura 4. Conformación estructural tetraédrica (A) octaédrica (B) de las arcillas. (Murray, 2006; Urquiza y Maspocho, 2009).....	15
Figura 5. Estructura mineral de arcilla tipo 2:1 e intercambio catiónico de la lámina (Carriazo et al., 2012).....	16
Figura 6. Esquema de C18-mica-4 (Alba et al., 2011).	18
Figura 7. Agitador con control de temperatura con termopark.....	21
Figura 8. Horno Mufla Carbolite	22
Figura 9. Equipo de vacío.	22
Figura 10. Bomba de vacío Charles Austen Pumps LDT modelo B100 SE.....	23
Figura 11. Nevera Daewo-Nofrost.	23
Figura 12. Centrifuga Eppendorf 5430 R.....	24
Figura 13. pHmetro Crison GLP 21.....	25
Figura 14. Balanza Mettler AT200.....	25
Figura 15. LC-QqQ-MS de HPLC.	26
Figura 16. Difractómetro de polvo θ : θ marca Bruker (modelo D8 Advance A25).	27
Figura 17. Espectrómetro de Emisión Atómica por Plasma ICP.	28
Figura 18. Analizador de Potencial Z (Zetasizer Nano ZS).....	28
Figura 20. Cromatogramas del propranolol, A) Sin Organomicas, B) con Organomicas, C) espectro de masa, identificación de fragmentos m/Q.....	37
Figura 21. Cromatogramas del ibuprofeno, A) Sin Organomicas, B) con Organomicas, C) espectro de masa, identificación de fragmentos m/Q.....	38
Figura 22. Recta de calibrado del ibuprofeno.....	39
Figura 23. Recta de calibración del propranolol.....	40
Figura 24. Porcentajes de adsorción del ibuprofeno.....	41
Figura 25. Porcentajes de adsorción del propranolol.....	41
Figura 26. Porcentajes de adsorción de la mezcla Ibu +Prop (Recta de Ibuprofeno).....	42

Figura 27. Porcentajes de adsorción de la mezcla Ibu +Prop (Recta de Propranolol).....	42
Figura 28. Cantidad de catión sodio en el espacio interlámina de los materiales.	44
Figura 29. Potencial Z de los materiales antes y después de la adsorción con propranolol.	46
Figura 30. Potencial Z de los materiales antes y después de la adsorción con ibuprofeno.	46
Figura 31. Potencial Z de los materiales antes y después de la adsorción con Prop + Ibu.	47
Figura 32. Difractograma de mica expansible de alta carga (Na-mica-4).....	49
Figura 33. Organomicas a diferentes porcentajes de intercambio catiónico.....	50
Figura 34. Difractograma de la mica sintética y organomica con porcentaje intercambio catiónico de 250%.....	51
Figura 35. Difractograma de (Na-mica-4 después de la adsorción).....	53
Figura 36. Difractograma de (C18-mica-4) _(25%) después de la adsorción.	54
Figura 37. Difractograma de (C18-mica-4) _(75%) después de la adsorción.	54
Figura 38. Difractograma de (C18-mica-4) _(150%) después de la adsorción).....	54
Figura 39. Difractograma de C18-mica-4 _(250%) después de la adsorción.....	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Niveles de concentración de la curva.....	30
Tabla 2. Organofuncionalización de la mica sódica de alta carga.	32
Tabla 3. Recta de calibración ibuprofeno y propranolol.	39
Tabla 4. Resultados de difracción por Rayos X antes de la adsorción.....	48
Tabla 5. Resultados de difracción de Rayos X después de la adsorción.....	52

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las múltiples actividades de tipo industrial, ganadera, agrícola y urbana, liberan constantemente sustancias tóxicas al medio ambiente como pesticidas, productos petroquímicos, subproductos de desinfección de aguas, percloratos, sustancias de pinturas antiincrustantes, metales pesados, productos farmacéuticos y sus metabolitos (Becerril, 2009; Richardson & Ternes, 2014; García & González, 2015). Una vez que se encuentran en el ecosistema, estas sustancias pueden sufrir diversos procesos que van a determinar su presencia y permanencia en un lugar determinado u otro. Podrían sufrir procesos de transferencia como adsorción, desorción, lixiviación, esorrentía, volatilización o absorción, manteniéndose la actividad contaminante en el medio. Transformaciones como la degradación química, la biodegradación y la fotodegradación, juegan un papel importante en el compartimiento del contaminante, generando problemas medio ambientales, principalmente en suelos y fuentes hídricas tanto superficiales como subterráneas (Guzmán Alcalá, 2007).

Los contaminantes emergentes son un tipo de compuestos cuya presencia en el medio ambiente, en alimentos, en cualquier producto natural o artificial, o en cualquier ser vivo, no es necesariamente nueva pero sí lo son las posibles consecuencias perjudiciales de su existencia (Castillo, 2010). Entre ellos, se encuentran algunos fármacos, y son sustancias químicas de estructuras conocidas, diferente de un nutriente o un componente alimentario esencial, que produce un efecto biológico cuando se administra a un ser vivo. Normalmente son conocidos como principios activos farmacéuticos (fármacos, productos fitoterapéuticos y productos biotecnológicos) se encuentran presentes en una variedad de compuestos, con características diferentes, ionizables en la mayoría de los casos e incorporados en matrices complejas para asegurar su estabilidad y conservar su actividad biológica (Jiménez, 2011).

Son productos de síntesis orgánica y su paso por los sistemas biológicos no garantiza su total biotransformación. Es decir, la mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado y otros son desechados al medio ambiente casi en su totalidad, generando alteraciones ambientales o de bioacumulación en algunos niveles de la cadena trófica. Una vez en el

medio los productos farmacéuticos van a interactuar con la materia orgánica del ecosistema, esto es posible porque presentan formulaciones muy complejas, además al estar incorporados a excipientes, estos también sufrirán procesos de transformación, originando sustancias potencialmente tóxicas, con propiedades aún más recalcitrantes e incluso más bioacumulables (Jiménez, 2011; Lahti, 2012).

Cabe aclarar que los productos farmacéuticos no eran considerados contaminantes ambientales dado que se desconocía su acumulación o la de sus productos de transformación en suelos, aguas, aire, tejidos vegetales y tejidos animales. Por lo anterior, la concentración de estos en matrices ambientales y en especial en el agua era indeterminada, y sólo a partir de los años noventa se empezaron a cuantificar en aguas, concentraciones entre partes por billón (ppb) y partes por trillón (ppt). En publicaciones recientes, se reporta que, en países como España, Italia, Alemania, Canadá, Brasil, Grecia y Francia hay descargas al agua de aproximadamente 500 toneladas de analgésicos por año, en donde el ácido salicílico y el diclofenaco han alcanzado concentraciones de 0,22 µg/L y 3,02 µg/L (Heberer, 2002; Jiménez, 2011). Sin embargo, no se tiene mucha información al respecto de los efectos crónicos de estos fármacos en el ambiente, aunque algunos ensayos ecotoxicológicos alertan del gran problema, por lo que han sido catalogados como contaminantes emergentes (Boudou & Ribeyre, 1997).

En este estudio se eligió utilizar el ibuprofeno y propranolol, teniendo en cuenta que estos presenta un amplio uso hospitalario, veterinario y doméstico, los que aumenta sus descargas y la de sus productos de transformación en el ambiente (Jiménez, 2011).

El ibuprofeno (IB), también denominado α -metil-4-(2-metilpropil) ácido benzenoacético (Figura 1) está en el grupo de los analgésicos, es muy importante en el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis y artritis juvenil, es un tratamiento usado con éxito por más de dos décadas (Cossio et al., 2007).

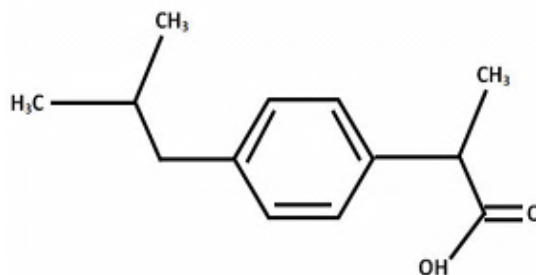


Figura 1. Estructura del Ibuprofeno (Leticia & Ponce, 2013).

Es un derivado estructuralmente simple, proviene del ácido fenil propiónico de fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$ y peso molecular de 206,28 g/mol. Tiene presentación en forma de polvo blanquecino, cristalino y de olor y sabor característicos, con punto de fusión cerca de los 75 °C, pKa de 5,2, es ligeramente soluble en agua y completamente soluble en alcohol u otros solventes orgánicos (Leticia y Ponce, 2013).

El ibuprofeno al ser sensible a la oxidación y fotodegradación, presenta trece tipos de productos de degradación, siete de los cuales han sido reportados en la literatura:

ácido hidrático, 4-etilbenzaldehído, ácido 4-(1-carboxietil) benzoico, 1-(4-isobutilfenil)-1-etanol, ácido 2-[4-(1-hidroxi-2- metilpropil)fenil]propanoico, 1-isobutil-4-vinilbenceno, 4-isobutilfenol (Caviglioli et al., 2002).

Estudios realizados en la Universidad de Santiago de Compostela confirmaron la presencia de ibuprofeno en aguas residuales con concentraciones entre 0,6 y 6,6 $\mu\text{g/L}$ (Westerhoff et al., 2007).

En cuanto al propranolol es un beta-bloqueante adrenérgico muy utilizado en tratamientos clínicos. Este medicamento se une competitivamente a los adrenorreceptores, disminuye la eficacia de los β -agonistas y consecuentemente la presión sanguínea, el impulso y la fuerza de contracción cardíaca. Su nomenclatura química es 1-[(1-metiletil (amino))]-3-(-1-naftaleniloxi)-2-propanol, su fórmula empírica es $C_{16}H_{22}ClNO_2$ con un peso molecular de 295,81 g/mol y un punto de fusión entre 162-165 °C (Caballero, 1998). Al presentar en su estructura un centro quiral da paso a la formación de dos isómeros (R/S) (Figura 2).

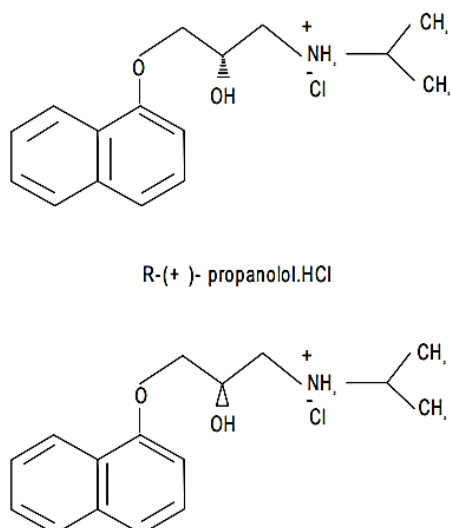


Figura 2. Estructura del isómero (R/S) del propranolol (Caballero, 1998).

Este compuesto es un polvo blanquecino, soluble en agua y alcohol, ligeramente insoluble en cloroformo y prácticamente insoluble en éter. En soluciones acuosas el propranolol se descompone con oxidación de la cadena de isopropilamina, acompañada por una disminución del pH y decoloración de la solución (Cossio et al., 2007). Las soluciones son más estables a pH=3 y se descomponen rápidamente a pH alcalino. El valor del pka es 9,45 (Caballero, 1998).

La gran capacidad tecnológica actual, permite la suficiente sensibilidad para determinar contaminantes emergentes a nivel de trazas. Esto implica, el desarrollo de nuevas metodologías selectivas y eficientes, capaces de monitorear en un sistema ambiental los efectos de estos contaminantes con el paso del tiempo. Actualmente existen métodos de remediación como matrices de lechos biológicos de microorganismos u hongos, la fitorremediación, la fotocatalisis, la solarización y el uso de arcillas (Garrido, 2016).

Nos centraremos en el uso de filosilicatos como posible solución al impacto ambiental, provocado por los contaminantes. Teniendo en cuenta, para la selección del material factores como, costes, facilidad de síntesis, propiedades fisicoquímicas y eficacia del material (Franklin y Lee, 1996; Jena, 2007).

En la naturaleza existen filosilicatos que pueden presentar diferentes estructuras (1:1, 2:1, 2:1:1), las diferencias entre estos tipos de filosilicatos radican en la formación o apilamiento de sus capas (tetraédricas y octaédricas). Siendo el tipo 2:1 de gran interés para el desarrollo de esta investigación. Dentro de esta clase se encuentran los talcos, pirofilitas, esmectitas, vermiculitas, micas y micas frágiles (Grim, 1953). Normalmente, estos filosilicatos naturales expansibles presentan una carga laminar que oscila entre 0,4 y 1,8 unidades para los grupos formados por esmectitas y vermiculitas y entre 2 y 4 para micas y micas frágiles (Figura 3).

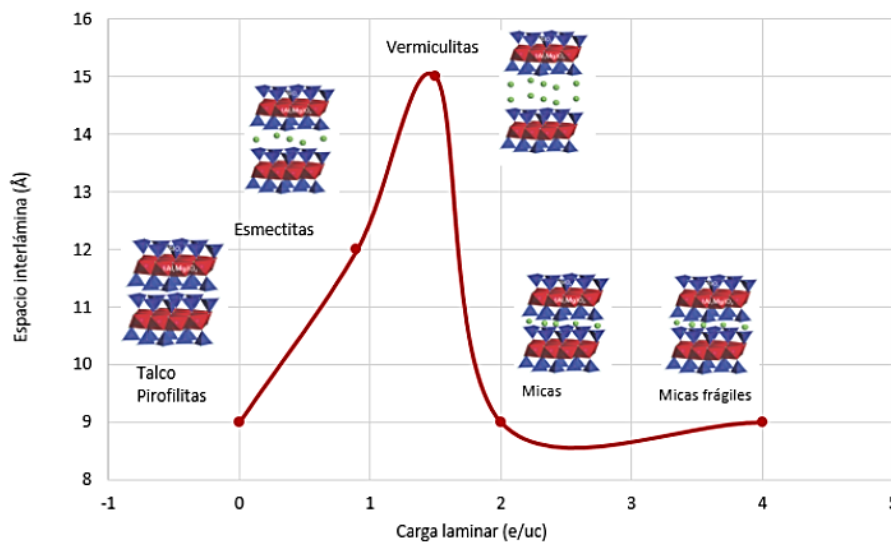


Figura 3. Representación gráfica espacio interlaminar Vs carga laminar (filosilicatos naturales) (R. Lobato Gómez et al., 2017).

La máxima reactividad de adsorción que pueden presentar estos filosilicatos se logra cuando existe una alta capacidad de expansión y elevada carga laminar, característico de los filosilicatos naturales. Sin embargo, es posible aumentar la reactividad de adsorción con las síntesis de nuevos materiales más reactivos que los que se encuentran en la naturaleza. Existen estudios sobre la síntesis de un tipo de filosilicato 2:1 con alta carga laminar (2 y 4) y alta capacidad de expansión laminar, denominada mica

expansible de alta carga que es el actual material de este estudio (Alba et al., 2006; Pavón, 2011).

El mecanismo de acción de este tipo de filosilicato es mediante procesos de adsorción. Es un fenómeno subsuperficial que ocurre generalmente entre el soluto presente en fase acuosa y una fase normalmente sólida. El soluto de la fase acuosa se extrae de ésta y se concentra sobre la superficie de la fase sólida. Esto se debe a la repulsión del sólido por la fase acuosa y/o la atracción del soluto hacia el sólido. El soluto que se extrae se denomina adsorbato que es la fase que se adsorbe, siendo la fase sólida sobre la que se concentra el soluto la fase adsorbente (Cornejo, 1996).

La mica presenta una estructura molecular basada en el apilamiento de capas. La primera capa está conformada por cristales regulares cuya unidad básica es el tetraedro de silicio y oxígeno (Figura 4). A nivel estructural las arcillas presentan planos de átomos como oxígeno (O^{-2}), grupos hidroxilo (OH^{-}), metales como silicio (Si^{+4}), aluminio (Al^{+3}), magnesio (Mg^{+2}), y en ocasiones hierro (Fe^{+2} , Fe^{+3}). Estos átomos presentan múltiples interacciones lo que ocasiona combinaciones que dan como resultados nuevas estructuras con conformación tetraédricas (SiO_4)⁴⁻. Estos tetraedros se unen compartiendo tres de sus cuatro oxígenos con otros tetraedros vecinos formando capas de extensión infinita, que constituye la unidad fundamental de los filosilicatos (Si_2O_5)²⁻. La unión es posible debido a la geometría espacial de los átomos de oxígenos, teniendo aproximadamente la misma distancia respectivamente (O-O ~ 0,27 nm) (Grim, 1953; Murray, 2006; Pusch, 2006).

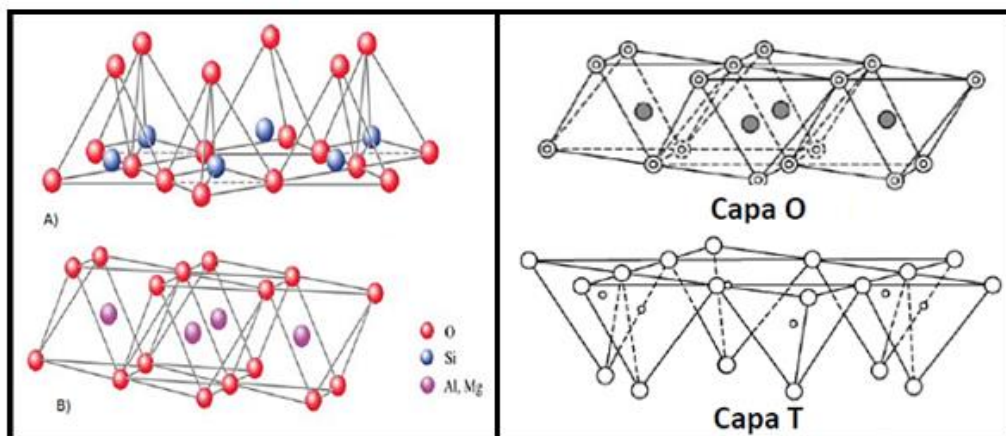


Figura 4. Conformación estructural tetraédrica (A) octaédrica (B) de las arcillas. (Murray, 2006; Urquiza y Maspoch, 2009).

El tetraedro se encuentra eléctricamente descompensado, ya que el silicio aporta cuatro cargas positivas (Si^{4+}) frente a las ocho cargas negativas de los cuatro oxígenos presentes en los vértices, por lo que debe unirse a otros cationes para neutralizar sus cargas. Para ello, cada vértice de la cara basal pertenece a dos tetraedros vecinos, ya que cada oxígeno está en coordinación con dos silicios, formando capas tetraédricas que se distribuyen bajo la configuración de hexágonos (Urquiza y Maspoch, 2009).

La segunda capa está formada por unidades octaédricas, compuestas por aluminio (Al^{3+}) o magnesio (Mg^{2+}) unido a oxígenos correspondientes en los vértices del octaedro. Cabe aclarar que esta unión se encuentra descompensada. Al presentar en la estructura aluminio este aporta tres cargas. Por otra parte, el magnesio aporta dos cargas positivas, frente a doce aportadas por los seis oxígenos de los vértices. Para neutralizarse los octaedros se unen entre sí compartiendo sus vértices. La unión de una capa tetraédrica con una capa octaédrica se obtiene mediante fuerzas de Van der Waals entre los oxígenos de las capas vecinas. Como se observa en la Figura 4. (Murray, 2006; Urquiza y Maspoch, 2009).

Como consecuencia la lámina suele presentar una carga global negativa debido a las sustituciones isomórficas de iones de mayor carga por otros de menor carga (Figura 5), lo que origina la aparición de cargas en las láminas y que cationes se encuentren débilmente ligados en el espacio laminar (Grim, 1953; Bergaya et al., 2006).

En el espacio interlaminar de los filosilicatos tipo 2:1 normalmente se alojan cationes inorgánicos como sodio (Na^+), potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) y magnesio (Mg^{2+}) para compensar la carga negativa de la lámina. Estos cationes pueden ser intercambiados de manera natural o sintéticamente por otras sustancias, este proceso es favorecido en arcillas con mayor carga laminar debido a la mayor reactividad de las mismas (Urquiza y Maspoch, 2009; Lee y Tiwari, 2012). Los cationes inorgánicos principalmente son monovalentes, el catión óptimo es el sodio, éste forma una esfera de solvatación de aproximadamente seis moléculas de agua, con una distancia Na^+/O de 2.40 Å (Ohtaki y Radnai, 1993) y una entalpia de hidratación del orden de -390KJ/mol (Alba et al., 2011; Pavón, 2011). Además, los filosilicatos tipo 2:1 como las micas tienen la tendencia de incorporar en su espacio interlaminar moléculas de agua (Figura 5), esto produce naturalmente un aumento del espaciado original, dando lugar a un hinchamiento (capacidad de expansión); por lo tanto, este fenómeno está relacionado con la naturaleza del catión ubicado en el espacio interlaminar y a la carga neta interlaminar (Sposito y Prost, 1982; Sposito et al., 1999).

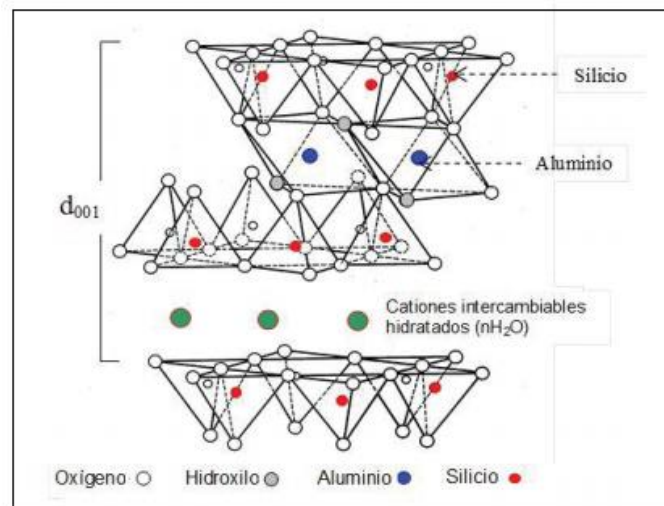


Figura 5. Estructura mineral de arcilla tipo 2:1 e intercambio catiónico de la lámina (Carriazo et al., 2012).

La débil interacción de la esfera de solvatación nos enseña que el comportamiento del catión sodio está afectado por la carga que presenta las láminas del filosilicato, así como de su interacción con las moléculas de agua presentes en el espacio interlaminar. De hecho, existen muchas simulaciones donde sugieren que el catión sodio prefiere formar complejos de esfera interna adyacente a cargas laminares tetraédricas y un complejo de esfera externa cuando el déficit de carga proviene de sustituciones octaédricas y por tanto se encuentra menos apantallado (Delville, 1992; Skipper, 1995; Katti et al., 2015)

Los filosilicatos tipo 2:1, han demostrado presentar una fascinante conformación estructural. Debido a su extraordinaria versatilidad y fácil modificación estructural es posible la obtención de nuevos materiales sintéticos con rendimientos elevados en la depuración de contaminantes en comparación con sus correspondientes análogos presentes en la naturaleza (Figura 3). Es decir, tendrán estos nuevos materiales una mayor reactividad de adsorción (Pazos et al., 2012; Orta et al., 2018).

En la búsqueda de potencializar las propiedades de adsorción de este material arcilloso, se realizaron varios estudios en micas sintéticas expansibles de alta carga. Alba y colaboradores (Alba et al., 2006) estudiaron la micas sintéticas con diferentes cargas interlaminar (2, 3 y 4), llegando a la conclusión que la mica con máxima carga tendrá una mayor adsorción debido a que presenta una mayor capacidad de intercambio catiónico. Este estudio resulta muy útil en la remoción de cationes radiactivos, metales pesados, compuestos orgánicos y biomoléculas (Pazos et al., 2017; Orta et al., 2018).

Sin embargo, la capacidad de adsorción que presenta este material es muy limitada hacia cierto tipo de contaminantes, por el carácter hidrofílico de su estructura, convirtiéndose en un material muy selectivo a contaminantes con la misma naturaleza hidrofílica. Para solucionar esta limitación, es necesario potencializar la estructura de esta mica por medio de reacciones de intercambio catiónico, lo que origina, que los iones intercambiables inorgánicos enlazados débilmente en el espacio interlaminar puedan ser sustituidos por cationes orgánicos, cambiando el comportamiento de hidrofílico a organofílico. Como resultado, se obtiene organomicas con alta selectividad y eficaz capacidad de adsorción de contaminantes hidrofóbicos, ya que los cationes inorgánicos que le conferían las características hidrofílicas han sido sustituidos por

compuestos orgánicos, permitiendo la adsorción de moléculas que anteriormente era imposible (Yapar & Yilmaz, 2005; Lee & Tiwari, 2012; Alba et al., 2017)

Estudios anteriores profundizaron este tema al incorporarle a la mica sintética expansibles de alta carga, diferentes longitudes de cadenas de alquilamonio (12, 14, 16 y 18 átomos de carbono) llegando a la conclusión de que estas últimas son las más reactivas para realizar el proceso de órgano-funcionalización de las micas (Figura 6), esto se logra porque se produce un intercambio catiónico mucho mayor que con los casos anteriores donde se tiene cadenas mucho más cortas. Por tanto, a mayor número de grupos metilenos (-CH₂) mayor expansión interlaminar, debido a las interacciones hidrofóbicas (Alba et al., 2009; Alba et al., 2011).

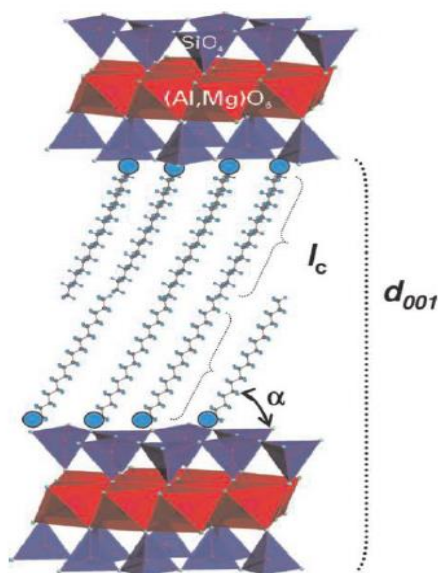


Figura 6. Esquema de C18-mica-4 (Alba et al., 2011).

Estructuralmente la disposición de las cadenas de alquilamonio en la interlámina no es al azar, presenta una distribución o conformación (trans) muy estable, formando una bicapa al enlazarse con las colas apolares, quedando libres las cabezas polares, enlazándose a las láminas tetraédricas que presenta carga negativa, y así compensar la carga negativa global (Figura 6). La inclinación que presenta esta bicapa es un ángulo de 53°, esto se explica por la incorporación del grupo amino protonado (NH₃⁺) en la capa

tetraédrica, desplazando al silicio y uniéndose a tres átomos de oxígeno de la superficie (Pavón et al., 2013). La longitud de la cadena alquilamónio incorporada es clave para aumentar el espacio interlaminar de la mica, atribuyéndole a la organomica resultante mayor expansión y tanto mayor reactividad de adsorción (Pazos et al., 2012).

En este estudio se contempló el uso de mica expansible de alta carga y organomicas con diferentes porcentajes de intercambio catiónico como materiales depuradores de contaminantes emergentes como propranolol e ibuprofeno en medio acuoso. La elección de estos fármacos se debe al gran uso hospitalario, veterinario y doméstico lo que implica gran acumulación de estos principios activos en sistemas acuáticos.

Los materiales sintéticos de este estudio han demostrado ser una excelente alternativa en la depuración de contaminantes emergentes. Por lo tanto, una posible solución al impacto ambiental actual.

2. OBJETIVOS

Estudiar la capacidad de retención de los principios activos propranolol e ibuprofeno por una mica sintética expansible de alta carga órgano-funcionalizada a diferentes proporciones de su capacidad de intercambio catiónicos (CIC).

Estudiar los cambios estructurales producidos en los materiales de partidas tras los ensayos realizados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Equipos

3.1.1. Aparatos

Los aparatos que se usaron en la preparación de los materiales y la realización del ensayo de adsorción fueron:

Agitador con control de temperatura con termopark, mostrado en la Figura 7, de la marca Selecta. El motor alcanza 1500 rpm y la temperatura es regulable.



Figura 7. Agitador con control de temperatura con termopark.

Mufla Carbolite (Figura 8), alcanza temperaturas de hasta 1200°, tiene controlador de sobre temperatura ajustable. La atmósfera puede ser de gases inertes u oxidantes, aunque no es hermético por lo que puede presentar oxígeno residual.



Figura 8. Horno Mufla Carbolite

Equipo de filtración al vacío está compuesto por una bomba de vacío Charles Austen Pumps LDT modelo B100 SE, con un embudo Büchner 127C HaldenWanger, un filtro de citrato de celulosa de diámetro de poro 0.2 μm de Sartorius Stedim, un kitasato y un cono de goma ajustador. Dentro del kitasato se coloca un vial de vidrio Tekmar para la recogida del filtrado (Figura 9).



Figura 9. Equipo de vacío.



Figura 10. Bomba de vacío Charles Austen Pumps LDT modelo B100 SE.

Nevera Daewo Nofrost regulada a 2 °C (Figura 11).



Figura 11. Nevera Daewo-Nofrost.

Centrífuga.

La centrífuga Eppendorf 5430 R, utiliza dos rotores, con puertos para tubos y tiras PCR. El programa incluye rotores de 48 posiciones (1,5/2,0 mL), un rotor de 16 posiciones para tubos[®] Eppendorf de 5.0 mL y un rotor de amortiguación (24 × 1,5/2,0 mL) (Figura 12).



Figura 12. Centrífuga Eppendorf 5430 R.

3.1.2. Instrumentos

Los instrumentos presentados a continuación fueron los usados en las mediciones del sobrenadante y del sólido:

pHmetro Crison GLP 21, la resolución es seleccionable entre 0,1, 0,01 y 0,001, permite tres modos de medida siendo la escogida por estabilidad y la calibración seleccionada por uso de disoluciones tampones patrón. Presenta agitador magnético. Almacena las últimas 400 medidas, los datos de calibración y el historial del electrodo (Figura 13).



Figura 13. pHmetro Crison GLP 21.

Balanza Mettler AT200 de precisión, autocalibrable, con una precisión de 0,1 g reproducibilidad de 0,07 mg hasta los 200 g y el campo de pesada alcanza los 205 g. (Figura 14).



Figura 14. Balanza Mettler AT200.

LC-QqQ-MS de HPLC

Presenta:

- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con bomba binaria de alta presión, inyector automático y compartimento termostatzado para la columna (Figura 15).
 - Columna Zorbax Eclipse XDB C-18 Rapid Resolución (50 x 4,6 mm y 1,8 μm de tamaño de partícula).
 - Detector de espectrometría de masas de triple cuádruplo (QqQ-MS) equipado con fuente de ionización por electrospray.
- Fase móvil A de acetonitrilo (0,1 % ácido fórmico v/v).
 - Fase móvil B de una disolución de formiato amónico 5 mM



Figura 15. LC-QqQ-MS de HPLC.

Difractómetro

Difractómetro de polvo $\theta:\theta$ marca Bruker (modelo D8 Advance A25) de anticátodo de Cu, juego de rendijas incidentes variable o fijas, rendijas soller, filtro de Ni en el haz difractado, detector lineal, opción de giro de la muestra durante el análisis e intercambiador de muestras automático de 90 posiciones (Figura 16).

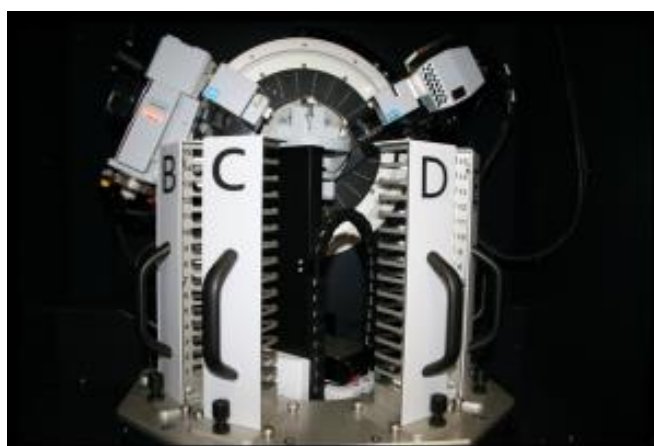


Figura 16. Difractómetro de polvo $\theta:\theta$ marca Bruker (modelo D8 Advance A25).

Espectrómetro de Emisión Atómica por Plasma ICP (Horiba Jobin Yvon)

Espectrómetro ICP-OES de altas prestaciones, con detector CCD de alta calidad científica espectroscópica, adaptado a la vista completa del plasma con un rango espectral de 160-800 nm. Permite el análisis semi-cuantitativo de todos los elementos, se realiza mediante la adquisición del espectro completo para el cálculo de la concentración, la presentación y el procesamiento de los datos. Las particularidades de los equipos de HORIBA Scientific son: CCD de bajo ruido, redes holográficas, resolución constante en todo el rango espectral, vista completa del plasma basado en una antorcha vertical, gas de vaina y bajo consumo de argón (Figura 17).



Figura 17. Espectrómetro de Emisión Atómica por Plasma ICP.

Analizador de Potencial Z (Zetasizer Nano ZS)

Zetasizer es un equipo de alta sensibilidad que mide el potencial Z. Requiere un tamaño de partícula de 5 nm a 10 μm . El rango de medida del peso molecular es de 1×10^3 a 2×10^7 Daltons. El principio de la técnica de medida del tamaño de partícula se realiza mediante el proceso llamado “Dynamic Light Scattering”, la técnica del potencial Z mediante el “Laser Doppler Microelectrophoresis” y del peso molecular por “Static Light Scattering”. El equipo cuenta con un software (SOP) de control que permite crear un entorno de trabajo personalizado donde se definen las variables de control (presión de aire en bar, % vibración de la bandeja, etc.) para cada tipo de ensayo (Figura 18).



Figura 18. Analizador de Potencial Z (Zetasizer Nano ZS).

3.2. PREPARACIÓN DE MATERIALES

En este apartado se indica la metodología utilizada para la preparación de las disoluciones, síntesis de la mica inorgánica de alta carga y órgano-funcionalización de esta, utilizando alquilamonio en diferentes porcentajes de intercambio catiónico.

3.2.1. Preparación de Disoluciones.

Ácido clorhídrico (HCl) 0,1 M

Se midió 50 mL de la disolución stock de ácido clorhídrico 1 M, se transfirió a un balón volumétrico de 500 mL y se aforó con agua Milli-Q. La disolución preparada presentó una concentración de 10 ppm.

Preparación de mezcla agua + etanol (1:1 v/v)

Se midió 150 mL de etanol absoluto y 150 mL de agua Milli-Q y se transfirió a un matraz Erlenmeyer.

Disolución de 10 ppm de ibuprofeno

Se midió 1,49 mL de la disolución stock de ibuprofeno de 1003 ppm, se transfirió a un matraz volumétrico de 150 mL y se aforó con agua Milli-Q. La disolución preparada presentó una concentración de 10 ppm.

Disolución de 10 ppm de propranolol

Se midió 1,49 mL de la disolución stock de propranolol de 1004 ppm, se transfirió a un matraz volumétrico de 150 mL y se aforó con agua Milli-Q. La disolución preparada presentó una concentración de 10 ppm.

Preparación de mezcla propranolol + ibuprofeno de 10 ppm

Se midió 1,49 mL de la disolución stock de ibuprofeno de 1003 ppm y 1,49 mL de la disolución de propranolol de 1004 ppm, se transfirió ambas mediciones a un matraz volumétrico de 150 mL y se aforó con agua Milli-Q. La disolución preparada presentó una concentración de 10 ppm. Finalmente, cada una de las disoluciones se agitó y se midió el pH.

Todas las disoluciones se preservaron en la nevera a 2°C (Figura 11)

Preparación de curva de calibración.

Se prepararon los patrones de curva de calibración midiendo los volúmenes de una mezcla de propranolol e ibuprofeno de concentración 10 ppm con los valores indicados (Tabla 1). Se llevaron en todos los casos a un volumen final de 1 mL con agua Milli-Q.

Tabla 1. Niveles de concentración de la curva.

Concentración Patrón (ppm)	Ibu + Prop 10 ppm (mL)
0,01	0,01
0,05	0,05
0,1	0,1
0,5	0,5
1	0,1
2	0,2
5	0,5
10	1

3.2.2. Síntesis de mica sódica de alta carga (Na-Mica-4)

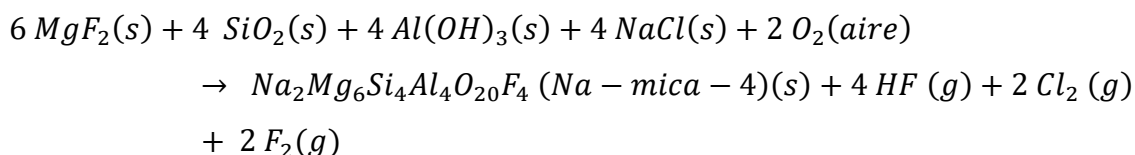
La mica sódica de alta carga sintetizada corresponde a la Na-Mica-4 y su fórmula química es $Na_4[Si_4Al_4]Mg_6O_{20}F_4 \cdot 3 \cdot nH_2O$ donde n son las moléculas de agua. La síntesis se llevó a cabo por la vía cloruro sódico “fundido” (Park et al., 2002; Alba et al., 2006).

Los reactivos utilizados fueron:

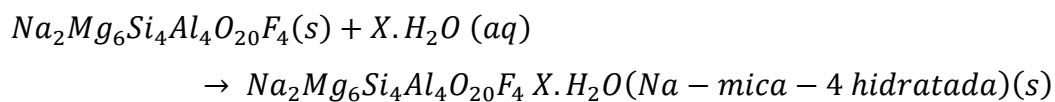
- Dióxido de silicio (SiO_2) (*Sigma*; CAS no. 112945-52-5, 99,8% de pureza)
- Hidróxido de aluminio ($Al(OH)_3$) (*Riedel-de Haën*; CAS no. 21645-51-2, 99% de pureza)
- Fluoruro de magnesio (MgF_2) (*Aldrich*; CAS no. 20831-0, 98% de pureza)
- Cloruro sódico ($NaCl$) (*Panreac*; CAS no. 131659, 99,5% de pureza)

Las relaciones estequiométricas de los diferentes compuestos implicados en la síntesis fueron:

Reacción 1. Síntesis de mica sódica de alta carga (Na-mica-4).



Reacción 2. Hidratación de mica sódica de alta carga (Na-mica-4).



Cabe aclarar que la cantidad de cloruro sódico debe ser la suficiente para neutralizar el exceso de carga negativa en la interlámina.

Los reactivos utilizados fueron pesados (Figura 14), macerado y mezclados energéticamente en un mortero de ágata

Posteriormente, se calentaron en un crisol de platino en la mufla (Figura 8) a 900°C grados durante 15 horas, con una rampa de calentamiento de 10 °C/min.

El producto obtenido se lavó varias veces con agua destilada y el sólido se separó por filtración (Figura 9 y 10). Por último, se dejó secar a temperatura ambiente.

3.2.3. Síntesis de organomicas en diferentes porcentajes de intercambios catiónicos (CIC).

Las organomicas se sintetizaron por reacciones de intercambio catiónico, se pesó 0,6 g/mol de mica sódica en todos los casos y los gramos de alquilamonio de 18 átomos de carbono, teniendo en cuenta la capacidad de intercambio catiónico (CIC) de la mica sintética (Tabla 2). Esta reacción tiene lugar debido a que los cationes sódicos que ocupan el espacio interlamilar son sustituidos por moléculas orgánicas de alquilamonio (Alba et al., 2011; Pazos et al., 2012).

Tabla 2. Organofuncionalización de la mica sódica de alta carga.

CIC Teórica (4,68 Meq/100 g Mica) -Organomicas

Muestras	Amina (g)	HCl 0,1 M (mL)	Agua: Etanol (1:1) (mL)
<i>Na-mica-4</i>	---	---	---
<i>(C18-mica-4)</i> _{25%}	0,1888	70,42	50
<i>(C18-mica-4)</i> _{75%}	0,5665	70,42	50
<i>(C18-mica-4)</i> _{150%}	1,8885	70,42	50
<i>(C18-mica-4)</i> _{250%}	3,1475	70,42	50

Se disolvió n-octadecilamonio en HCl 0,1 M (agitando siempre la disolución de HCl antes de usarla) (ver Tabla 2), utilizando frascos iso de tapa azul, posteriormente se agitó durante 3 h a 80 °C controlando la temperatura con el termopark con agitación magnética (Figura 7).

A continuación, a la disolución obtenida se le adicionó 0,6 g de mica sódica de alta carga en el mismo frasco y se agitó a las mismas condiciones 3h a 80 °C.

Posteriormente, se añadió agua caliente desionizada, se agitó la mezcla durante 30 min a 50 °C.

Luego la disolución se centrifugó a 7800 rpm a 4 °C durante 30 minutos (Figura 12) y se desechó el sobrenadante.

El sólido obtenido se mezcló con 50 mL de una mezcla de agua: etanol (1:1 v/v) a 50 °C controlando la temperatura con el termopark con agitación magnética durante toda la noche (Figura 7).

Finalmente se centrifugo a 7800 rpm a 4 °C por 30 min, se eliminó el sobrenadante y se dejó secar a temperatura ambiente.

El procedimiento descrito anteriormente, fue utilizado para la síntesis de organomicas a partir de la mica sódica de alta carga a diferentes porcentajes de capacidad de intercambios catiónicos de n-octadecilamonio (25%, 75%, 150% y 250%) (Tabla 2).

3.3. ENSAYOS DE ADSORCIÓN

En el presente apartado se expone el procedimiento empleado para los ensayos de adsorción de la mica sintética inorgánica y con la organomicas a los diferentes porcentajes de intercambio catiónico.

Se realizaron 42 ensayos de adsorción en total, utilizando propranolol, ibuprofeno y mezcla propranolol- ibuprofeno sobre las organomicas (25%, 75%, 150% y 250%), se realizaron por duplicado para cada una de las concentraciones ensayadas (propranolol 10 ppm, ibuprofeno 10 ppm y mezcla propranolol + ibuprofeno 10 ppm). Según protocolo descrito a continuación:

Se pesaron 20 mg de la organomica en la balanza de precisión (Figura 14) para cada ensayo y se añadieron a un vial de vidrio Tekmar.

A cada vial con los 20 mg de organomica se le adicionó 10 mL de una de las disoluciones de propranolol, ibuprofeno y propranolol+ ibuprofeno.

Las diferentes mezclas se agitaron, en el agitador magnético (Figura 7), durante 24 horas a 700 rpm. Los viales se taparon con parafilm para evitar la evaporación. Para la toma de muestra se detuvo la agitación de las disoluciones, y se centrifugó en condiciones de 10 min a 7800 rpm con el equipo (Figura 12), se midió la cantidad necesaria del sobrenadante de cada vial con una micropipeta Gilson de 200 µl y se transfirió a viales topacio de HPLC de 2 mL, referencia SVP2-A02-100 y tapones SC0₂-W02-100, ambas marcas Labbax, para su posterior inyección de 150 µL (Figura 15).

Finalmente, los sólidos fueron recuperados para su posterior caracterización, tras ser secados a temperatura ambiente.

3.4. ENSAYOS DE CARACTERIZACIÓN

3.4.1. Caracterización del sobrenadante

Para la caracterización del sobrenadante se utilizó la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Definición (HPLC), como se describe a continuación:

3.4.1.1. Análisis cromatográfico

Las alícuotas recogidas durante el ensayo se inyectaron en el HPLC para la separación cromatográfica de cada uno de los componentes y su cuantificación posterior, la cual se realizó mediante curva de calibrado calculada por la técnica de patrón externo.

Los analitos se separaron utilizando un sistema de cromatografía líquida (LC) cuyo gradiente de elución se realizó con la fase móvil A (acetonitrilo) y la fase móvil B (disolución de formiato amónico 5 mM) y una fase estacionaria C18 octadecilsilano. Se siguió un programa de elución isocrática como se describe a continuación:

- Gradiente de fase móvil propranolol (agua-acetonitrilo 50:50 agua-acetonitrilo)
- Gradiente de fase móvil ibuprofeno (agua-acetonitrilo 17:83 agua-acetonitrilo)
- Flujo utilizado 0,6 mL·min⁻¹.
- Volumen de inyección 150 µL.

Para confirmar la presencia de los analitos propranolol e ibuprofeno, se utilizó un detector de espectrometría de masas de triple cuádruplo (QqQ-MS) (ionización positiva) equipado con fuente de ionización por electrospray.

Los datos obtenidos se registraron con el Agilent Mass Hunter Data Acquisition (versión B.04.00) y se procesaron con el software Agilent Mass Hunter Qualitative Analysis (versión B.04.00).

3.4.2. Caracterización del sólido

Después de 24 horas de ensayo, tras centrifugación (Figura 12) y posterior secado del sólido recuperado a temperatura ambiente, se recogió y conservó para su posterior caracterización en el Centro de Investigación de la Universidad de Sevilla (CITIUS) a través de diferentes técnicas descritas a continuación:

3.4.2.1. Difracción de Rayos X

Es una técnica analítica que usa rayos X que inciden en una muestra sólida, siendo herramienta fundamental para la determinación y el estudio de materiales sólidos cristalinos. El fundamento de esta técnica se basa en la repetitividad de átomos en las tres direcciones del espacio (planos repetitivos paralelos) en un sólido. Cuando los rayos X inciden sobre la muestra, se producirá interferencia constructiva si se satisface la ley de Bragg, de lo contrario ocurriría una interferencia destructiva. La intensidad de radiación total emitida por la muestra se calcula como 2θ (ángulo θ incidente + ángulo θ emitido) (Hillier, 1999). Al medir los ángulos de 2θ cuando se produce una interferencia constructiva, se puede obtener el espaciado basal (d) usando la ley de Braggs, $n\lambda=2d \sin \theta$, donde n es el orden de reflexión, λ es la longitud de onda de la radiación, d es el espacio basal y θ es el ángulo de incidencia en la muestra. Para este

estudio las condiciones del ensayo de difracción fueron: rango de medida desde 1° a 70° en 2θ , paso de $0,03^\circ$ en 2θ , tiempo por paso 0,1 s (Figura 16).

3.4.2.2. Espectrómetro de Emisión Atómica por Plasma (ICP)

Esta técnica está basada en la emisión espontánea de fotones desde los iones y átomos que han sido excitados. La muestra puede ser introducida directamente al instrumento si se trata de algún líquido o gas, en el caso de ser sólida debe ser preparada de tal forma de que se presente en forma de solución. La solución de muestra es convertida en un aerosol y se dirige al canal central del plasma. En su núcleo, el plasma acoplado inductivamente (ICP) mantiene temperaturas de aproximadamente 10000K lo que produce que el aerosol sea llevado a estado plasmático. Los elementos para analizar son liberados como átomos libres, promoviéndolos a estados excitados para luego emitir fotones y volver a su estado base. Las longitudes de onda de los fotones se utilizan para determinar los elementos de los cuales fueron originados (Figura 17). El número total de fotones es directamente proporcional a la concentración del elemento que los originó en la muestra (Contreras, 2015).

3.4.2.3. Potencial Zeta (ζ)

Las propiedades y el comportamiento de cualquier material pueden verse altamente afectado por la carga en su superficie. El potencial Zeta (ζ) es un importante indicador de la carga superficial y su medición proporciona una información clara para el entendimiento y control de los fenómenos relacionados con dicha carga (Figura 18). Debido a que la adsorción de cualquier ion depende de su estructura química, de su concentración en disolución, así como de la estructura superficial del sólido (Aranberri y Bismarck, 2007).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se muestran los resultados de los ensayos de adsorción en primer lugar y de la caracterización de los adsorbentes a continuación.

4.1. Ensayos del sobrenadante

4.1.1. Análisis cromatográfico

En el análisis cromatográfico por HPLC del sobrenadante con el equipo LC-QqQ-MS (Figura 15) se procedió a la identificación del pico correspondiente al propranolol (Figura 19)

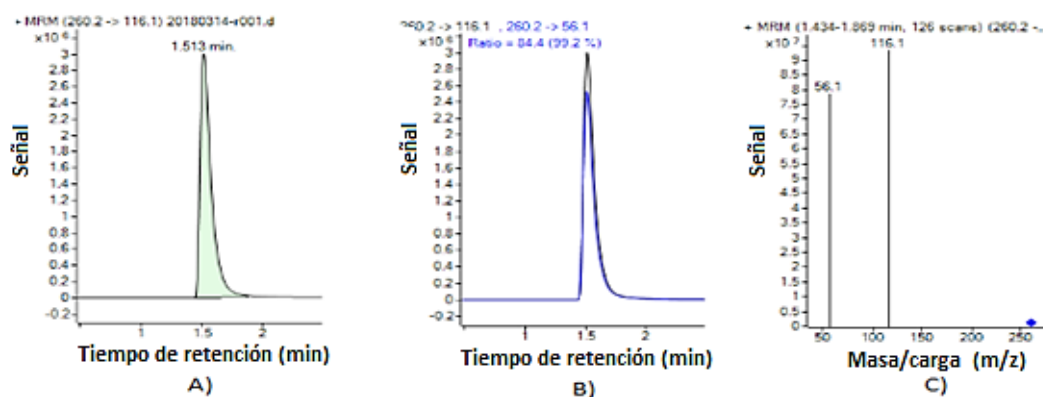


Figura 19. Cromatogramas del propranolol, A) Sin Organomias, B) con Organomias, C) espectro de masa, identificación de fragmentos m/Q.

El cromatograma del propranolol muestra los parámetros relevantes para el análisis cualitativo y cuantitativo de la muestra. Utilizando como primer parámetro el tiempo de retención (1,513 min), permitiendo una identificación inequívoca del analito. Además, se utilizó un detector de espectrometría de masas de triple cuádruplo (QqQ-MS) equipado con fuente de ionización por electrospray, que obtuvo como resultados dos fragmentos masa/carga característicos del propranolol (116,1 y 56,1 m/Q), lo que confirma sin margen de error su existencia (Figura 19c). Esto permitió hacer uso del segundo parámetro para el análisis cuantitativo del analito (área del pico), el cual depende de la concentración del analito presente en la muestra, lo que permite su cuantificación (Figura 19 A y B).

El análisis cualitativo y cuantitativo del ibuprofeno, se realizó de forma análoga al análisis del propranolol utilizando las mismas técnicas analíticas, obteniendo como resultados cromatográficos un pico de tiempo de retención de 1,365 min y dos fragmentos masa/carga característicos del analito 161 y 119 m/Q (Figura 20). Lo cual confirmó la presencia de este analito y permitió su cuantificación.

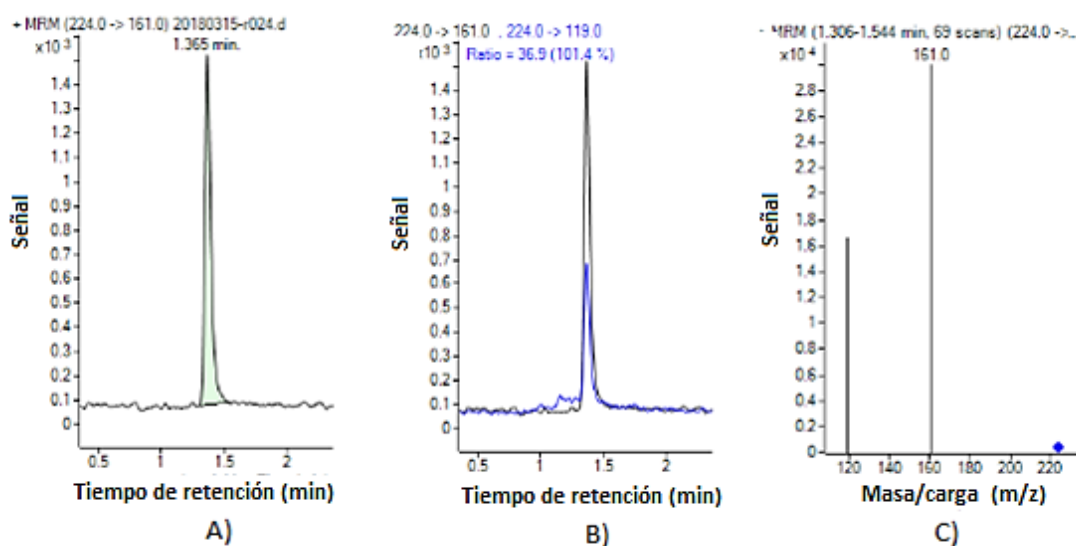


Figura 20. Cromatogramas del ibuprofeno, A) Sin Organomias, B) con Organomias, C) espectro de masa, identificación de fragmentos m/Q

Para relacionar los datos de área y concentración, se realizaron dos rectas de calibración por el método del patrón externo. Para ello, se analizaron disoluciones de ibuprofeno y propranolol sin organomias de 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0,5 ppm, 0,1 ppm, 0,05 ppm y 0,01 ppm en agua destilada. Las áreas de los picos de las disoluciones con sus correspondientes concentraciones se recogen en la (Tabla 3).

Tabla 3. Recta de calibración ibuprofeno y propranolol.

Concentración (ppm)	Ibuprofeno (Área)	Propranolol (Área)
10	246910	37451407
5	160178	22772478
2	83775	12482723
1	49402	7422005
0,5	37613	4629522
0,1	7040	1982541
0,05	2998	922678
0,01	541	110231

Con los datos (Tabla 3) se elaboró las rectas de calibrado, donde se representa el área frente la concentración del ibuprofeno (Figura 21) y propranolol (Figura 22).

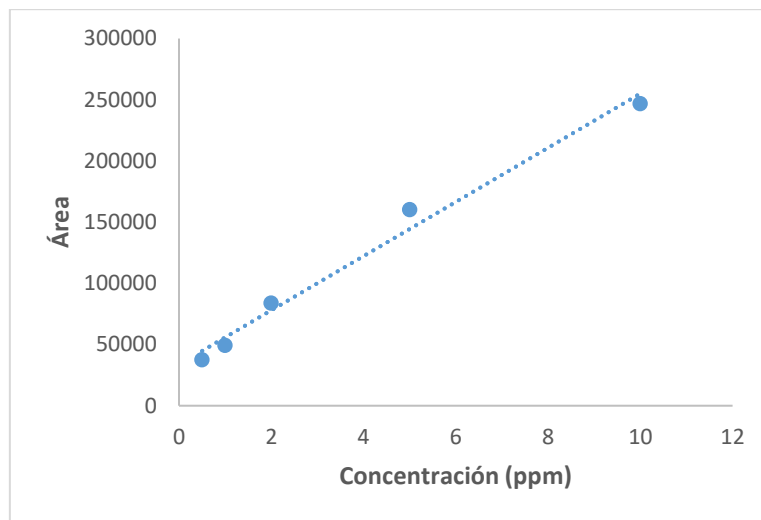


Figura 21. Recta de calibrado del ibuprofeno.

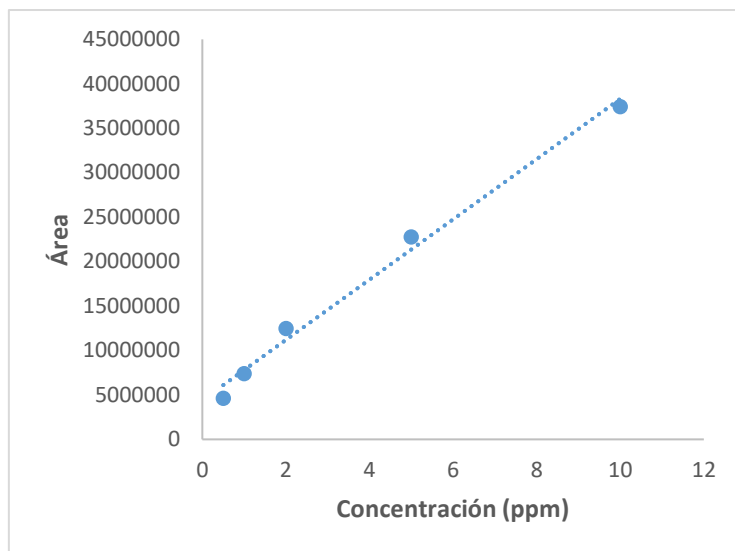


Figura 22. Recta de calibración del propranolol.

La ecuación de la recta de calibración obtenidas fueron:

$y = 22129x + 33697$, para el ibuprofeno, y

$y = 5 \times 10^6 x + 2 \times 10^6$, para el propranolol

Donde, **y** es el área del pico correspondiente al valor de la señal medida por HPLC, y **x** es la concentración. Las cuales se usaron para determinar las concentraciones y porcentajes del ensayo de adsorción de los fármacos.

En las Figuras 23, 24, 25 y 26, se representan los resultados de adsorción de ibuprofeno y propranolol a partir de disoluciones de 10 mg L^{-1} de Ibuprofeno, de propranolol y de mezcla de ambos principios activos en una mica sintética de alta carga y organomicas a diferentes porcentajes de su capacidad de intercambio catiónico (25%, 75%, 150% y 250%) después de 24 h.

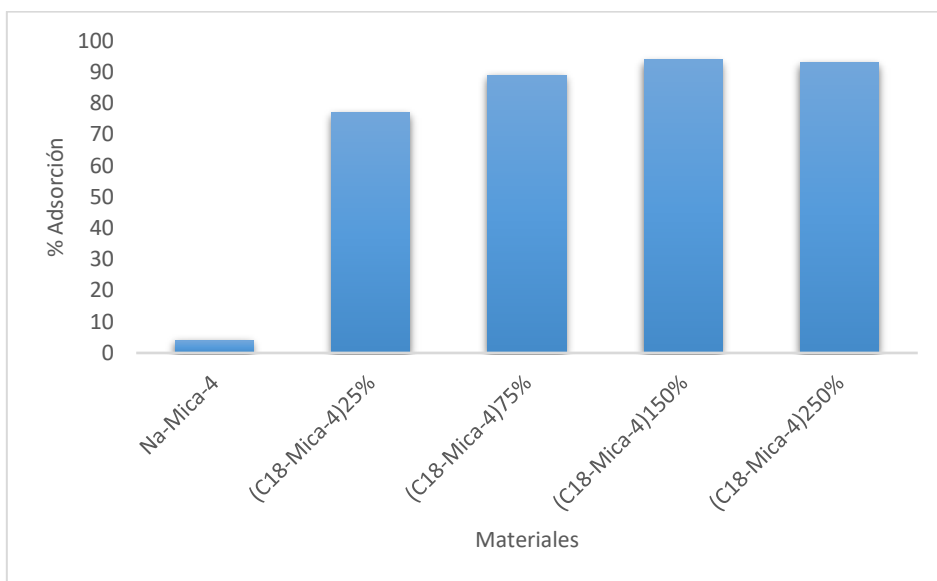


Figura 23. Porcentajes de adsorción del ibuprofeno.

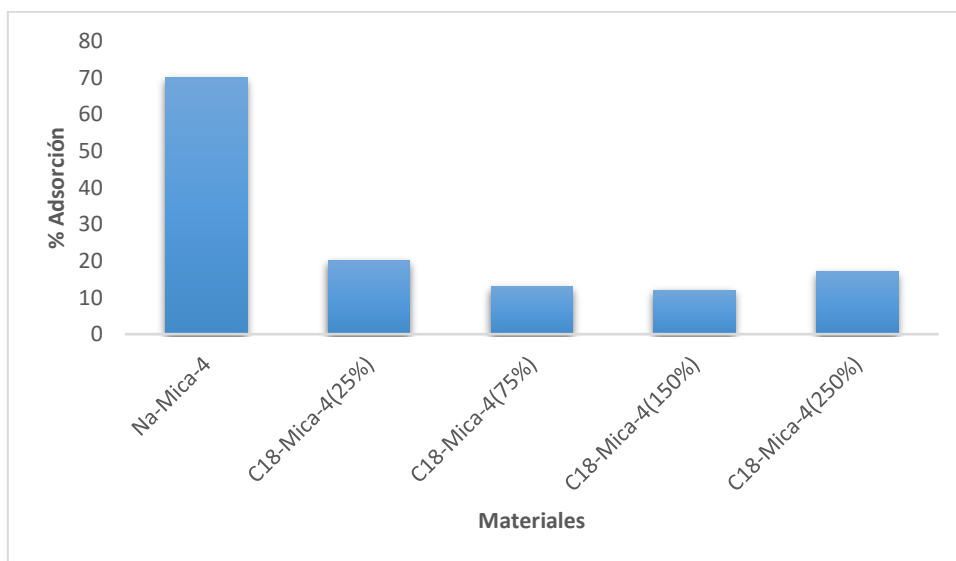


Figura 24. Porcentajes de adsorción del propranolol.

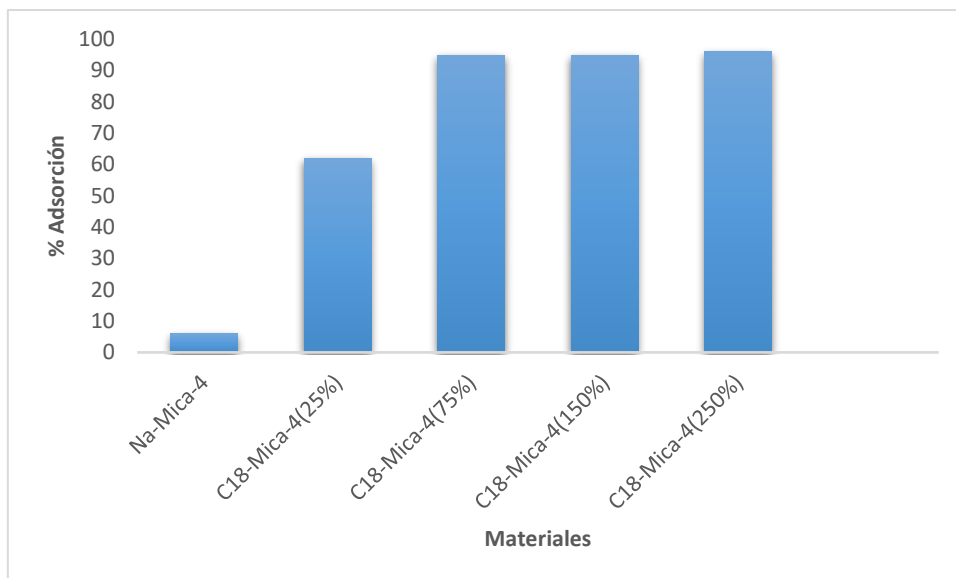


Figura 25. Porcentajes de adsorción de la mezcla Ibu +Prop (Recta de Ibuprofeno).

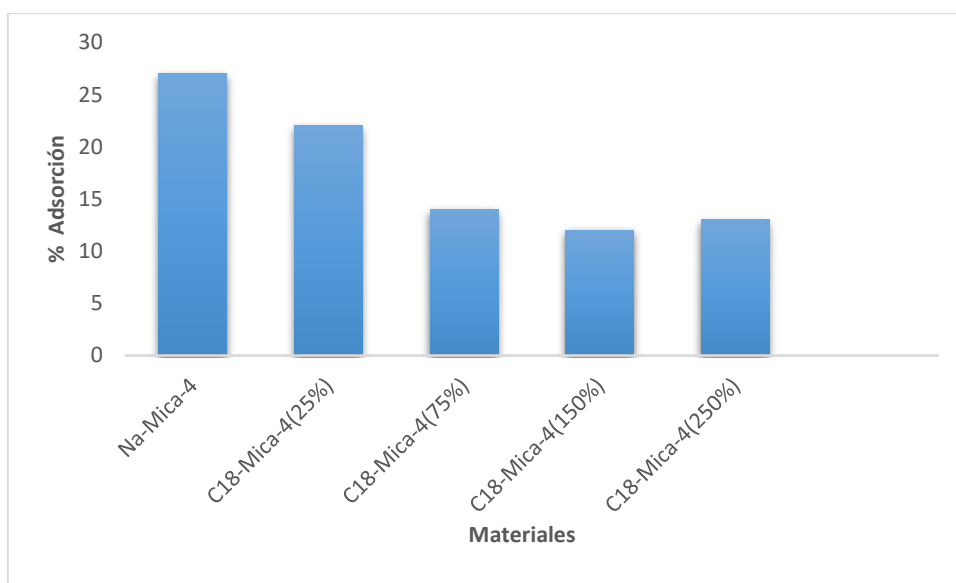


Figura 26. Porcentajes de adsorción de la mezcla Ibu +Prop (Recta de Propranolol).

En las Figuras 23 y 25, se muestra los porcentajes de adsorción del ibuprofeno encontrándose en el rango de 77-93% y 62-96% respectivamente para la organoarcillas. Cabe aclarar, que la gran afinidad de adsorción que presentó el ibuprofeno en las organomarcillas es atribuida al carácter hidrofóbico de ambos. Donde el grado de ionización (pH y pKa) y el coeficiente de distribución (log Kow) juegan un papel importante en la

adsorción de los contaminantes (Ibuprofeno, $pK_a=4,4$; $\log K_{ow}= 3,8$ y propranolol, $pK_a= 9,5$; $\log K_{ow}= 0,7$). Estudios anteriores, demostraron que fármacos o compuestos con valores de $\log K_{ow}$ mayores a 2,5 tienen la tendencia de ser apolares y con altos pesos moleculares, presentándose una afinidad entre organomica y el fármaco, convirtiendo así a la organomica en un material idóneo para remoción de contaminantes de carácter hidrofóbico (Martín et al., 2018). Por otra parte, los porcentajes de adsorción obtenidos para ibuprofeno en mica sintética fueron del 4% y 6%. Esta débil retención del fármaco se explica, por la fuerte solvatación de los cationes sódicos sumado al carácter hidrofílico de los grupos polares Si-O en la superficie laminar de la mica, generan como consecuencia una arcilla ineficaz para adsorber sustancias ligeramente solubles en agua como el ibuprofeno. No se observa influencia de la presencia de propranolol en la adsorción del ibuprofeno.

En las Figuras 24 y 26 se puede ver la pobre retención del propranolol en organomicas, con porcentajes entre aproximadamente 12-20% tanto a partir de la disolución del propranolol sólo como de la disolución con mezcla de propranolol e ibuprofeno, esto se atribuye al carácter hidrofílico del fármaco (hidrofobicidad, polaridad y $\log K_{ow} < 2,5$) y a las principales fuerzas que controla la adsorción como son fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno e interacciones estéricas o interacciones dipolo inducido (Alba et al., 2011; Pazos et al., 2012; Martín et al., 2018). Generando como consecuencia una incompatibilidad en la retención del propranolol, lo que repercute en un bajo rendimientos de adsorción.

Finalmente, las interacciones de adsorción de propranolol en Na-mica-4 representadas en las Figuras 24 y 26 mostraron una remoción con porcentajes en un rango del 70% en las disoluciones de propranolol solo y del 26% en la mezcla de propranolol e ibuprofeno, pudiendo deberse esta diferencia a un posible efecto matriz.

4.2. Caracterización del sólido

Una vez sintetizados los materiales requeridos en este trabajo se realizó la caracterización por ICP, Potencial Zeta y DRX. Las técnicas mencionadas confirmaron la correcta síntesis de los materiales, el grado de intercambio catiónico, la carga superficial y el espaciado interlaminar (reflexión basal d (001)).

4.2.1. Cuantificación de cationes sódicos en el espacio interlaminar por ICP

Una de las propiedades características de los filosilicatos arcillosos, independientemente de su origen natural o sintético, es la capacidad de intercambio catiónico (CIC). Esta característica, cuantifica el grado en que el material puede intercambiar ciertos cationes inorgánicos retenidos en la interlámina de manera reversible por unidad de masa (meq / 100 g de sólido) (Bravo, 2015). La medición por ICP permite monitorear la cantidad de cationes inorgánicos antes y después de someter el material a intercambio catiónico.

En la Figura 27, se puede apreciar la disminución del porcentaje de ocupación de Na^+ en el espacio interlaminar de la Na-mica-4 tras el intercambio catiónico con cadenas de octadecilamonio a diferentes porcentajes de su capacidad de intercambio catiónico.

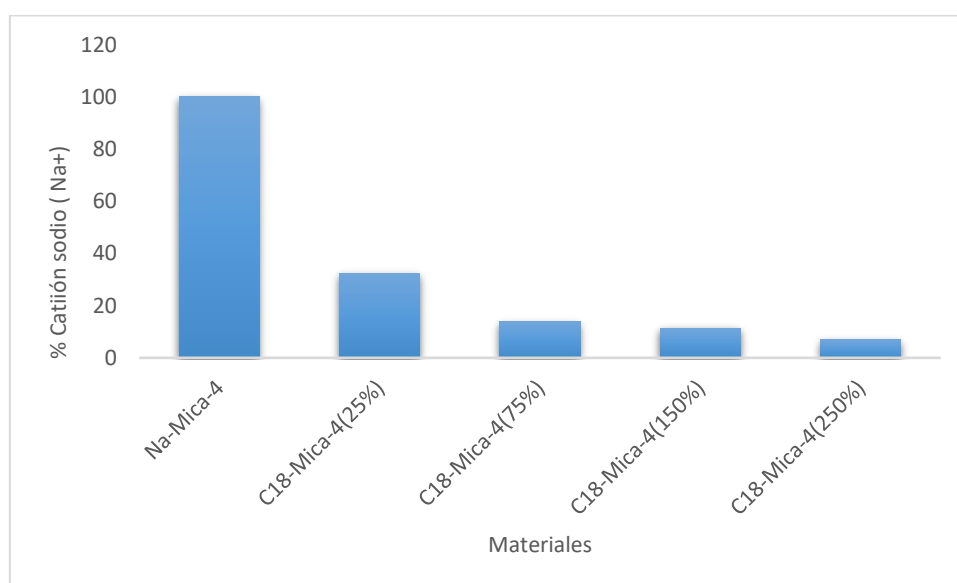


Figura 27. Cantidad de catión sodio en el espacio interlámina de los materiales.

La caracterización de los materiales por la técnica de ICP muestra claramente como la mica sintética expansible de alta carga, la cual presenta cationes sódicos unidos débilmente por fuerzas electrostáticas al espacio interlaminar, se ve modificada al organofuncionalizarse. Esto implica, una disminución progresiva de los cationes sódicos

presentes en la interlámina y aumento de manera exponencial de iones alquilamonio al incrementar el porcentaje de intercambio catiónico. Como se puede evidenciar, los resultados obtenidos muestran el éxito que tuvo este estudio. Demostrando una vez más, la excelente disposición que tiene la mica sintética de sustituir los cationes inorgánicos por iones orgánicos de cadenas largas (octadecilamonio) dentro de su espacio interlaminar (Alba et al., 2011; Pazos et al., 2012; R. Lobato Gómez et al., 2017). Sin embargo, nunca se completa el 100% del CIC (Figura 27), esto se explica por los impedimentos estéricos entre cadenas alquílicas (Pazos et al., 2012).

4.2.2. Potencial Zeta

El potencial Z se midió con el fin de comprobar el comportamiento electrostático de la superficie laminar de los sólidos en medio acuoso, es una técnica que permite caracterizar y cuantificar cargas en la superficie de los materiales.

En las Figuras 28, 29 y 30 se muestra los potenciales Zeta obtenidos a partir del movimiento de las partículas usando la ecuación de Smoluchowski (Smoluchowski, 1941) antes y después de los ensayos de adsorción. Las micas sintéticas expansibles de alta carga y organómicas fueron suspendidas en agua (1g L^{-1}) y los potenciales zeta fueron medidos en el sistema Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Southborough, MA). El pH de la solución fue medido con Crison GLP 21 pH meter (Figura 13). Obteniéndose los siguientes resultados:

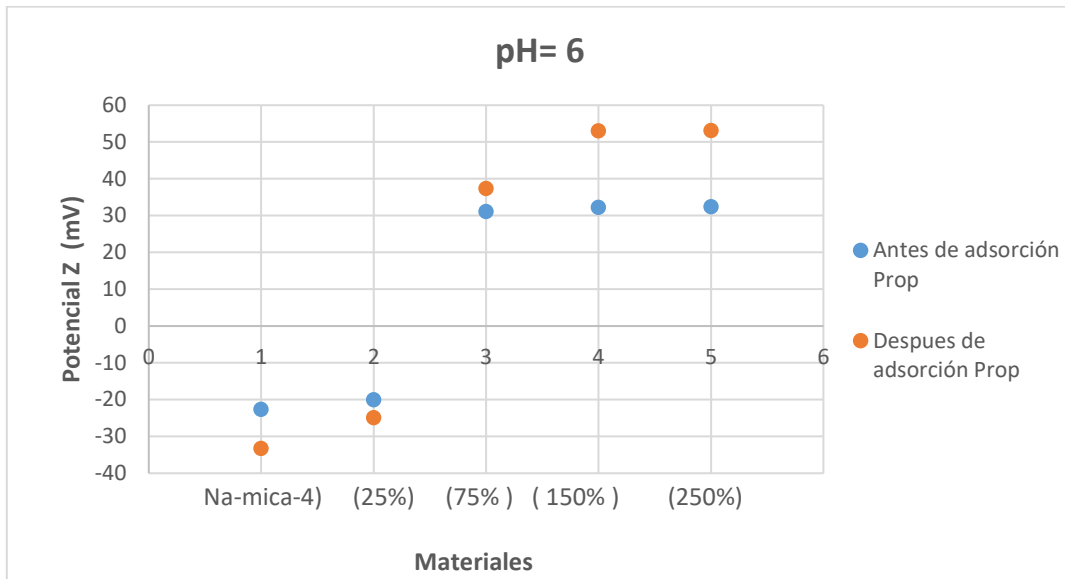


Figura 28. Potencial Z de los materiales antes y después de la adsorción con propranolol.

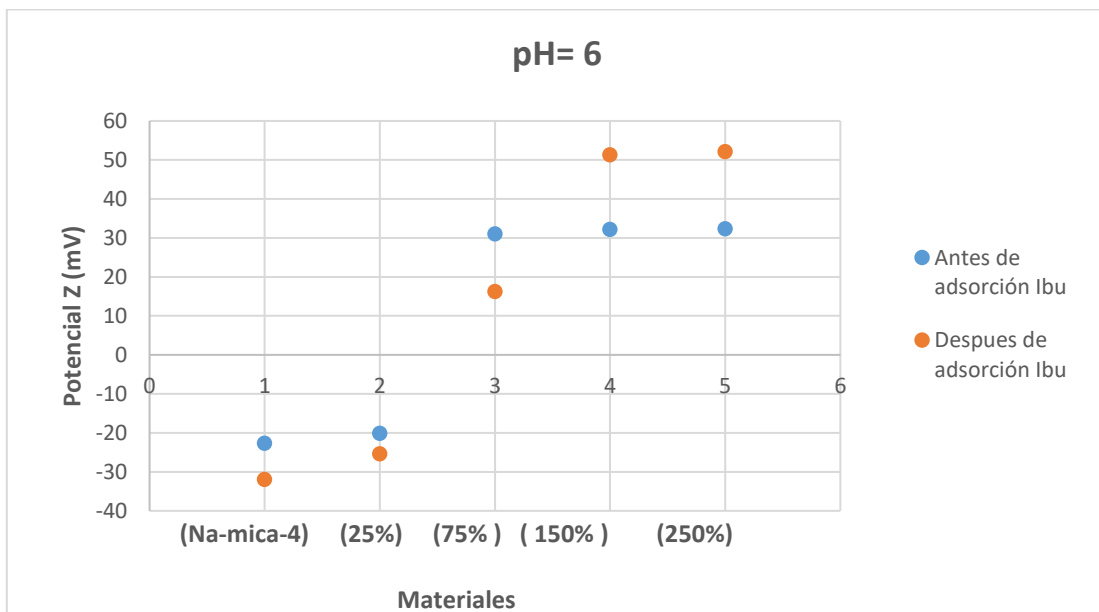


Figura 29. Potencial Z de los materiales antes y después de la adsorción con ibuprofeno.

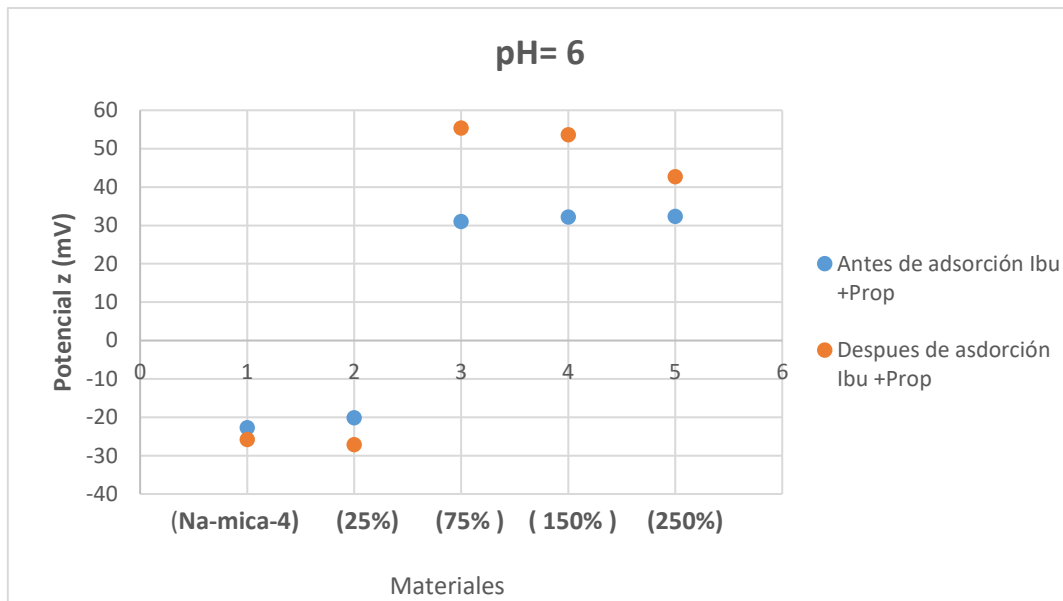


Figura 30. Potencial Z de los materiales antes y después de la adsorción con Prop + Ibu.

La evaluación del potencial zeta (ζ) de los materiales antes y después de la adsorción, demostró que a un pH 6, existe variación de cargas en la superficie de los filosilicatos (Figuras 28, 29 y 30). La mica sintética (Na-mica-4) pasó de presentar una carga total negativa a una carga global positiva (C18-mica-4) durante el proceso de organofuncionalización.

Por otra parte, tras los ensayos de adsorción se observaron variaciones en las medidas del potencial Z en todos los casos, esto se atribuye a las interacciones superficiales entre los contaminantes y las arcillas (adsorción superficial). En conclusión, en todos los ensayos experimentales hubo adsorción a nivel superficial.

4.2.3. Difracción de rayos X

El estudio de la expansión interlaminar de los materiales, se llevó a cabo mediante el estudio de las reflexiones 001, característico de las estructuras monoclinicas con una única monocapa de agua en su espacio interlaminar (Alba et al., 2011).

Es evidente que las moléculas de alquilamonio en el espacio interlaminar no pueden formar láminas paralelas, por lo que sufren arreglos dentro del espacio interlaminar de la mica, esto es atribuido al efecto estérico y carácter hidrofílico entre las cargas

positivas de las cabezas del alquilamonio y las cargas negativas de las láminas y a las interacciones de carácter hidrofóbico, entre cadenas del alquilo (Figura 6).

El espacio basal ($d(001)$) en muchos de los casos dependerá directamente de la longitud de las cadenas de alquilamonio ($n_c = 18$) y el ángulo de inclinación (α) de las mismas (Tabla 4), por lo que puede ser calculado a partir de datos experimentales (Alba et al., 2011; Orta et al., 2018; Martín et al., 2018). Usando la siguiente ecuación:

$$d_{(001)} = 2[(n_c - 1) 0,126 + 0,131] \sin \alpha + 0,94 \text{ (nm)} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde, $d_{(001)}$ es el espacio interlaminar en nm, n_c el número de átomos de carbono de cadena de alquilamonio y α el ángulo de inclinación de las cadenas de alquilamonio.

En la Tabla 4, se muestran los resultados obtenidos de expansión laminar $d(001)$ (Å) ($1 \text{ Å} = 0,1 \text{ nm}$), ángulo (2θ) y ángulo alfa (α), al aplicar difracción de rayos X a todos los materiales antes de la adsorción de los contaminantes.

Tabla 4. Resultados de difracción por Rayos X antes de la adsorción.

Sólidos	$d(001)$ (Å)	2θ (°)	Ángulo α (°)
<i>Na-mica-4</i>	12,05	7,325	-----
<i>(C18-mica-4)</i> _{25%}	47,25	1,868	56.37
<i>(C18-mica-4)</i> _{75%}	47,62	1.854	57.22
<i>(C18-mica-4)</i> _{150%}	48,05	1.837	58.23
<i>(C18-mica-4)</i> _{250%}	49,54	1.782	62.00

Es evidente que la tendencia del silicato laminar antes del estudio adsorción fue de aumentar su espacio interlaminar, producto del incremento del porcentaje de capacidad de intercambio catiónico (CIC). Las diferencias en los espacios interlaminares se explican por la variación del ángulo de inclinación (α) entre el alquilamonio y la superficie sólida de la lámina.

En las Figuras 31 y 32, se muestra paso a paso los cambios sufridos por las estructuras al ir aumentando progresivamente el porcentaje de octadecilamina respecto a su CIC.

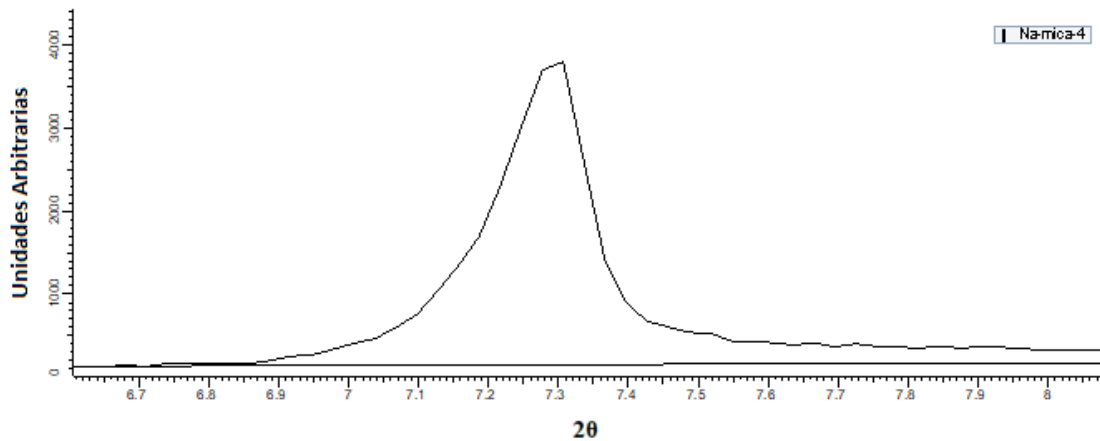


Figura 31. Difractograma de mica expansible de alta carga (Na-mica-4).

Como resultado la mica sintética (Na-Mica-4) (Figura 31) presentó una reflexión $d_{(001)}$ a un ángulo de $7,32 \theta$ que corresponde con un espaciado basal interlaminar de 12 \AA (Alba et al., 2011), que se asocia con la presencia de cationes sodio (Na^+) ubicados en los espacios di trigonales entre las capas tetraédricas con una monocapa de agua al interior de la interlámina (Bravo, 2015). Cabe aclarar, que los difractogramas fueron ajustados por medio de la función Pseudovoight (Pavon, 2011), este método asegura con exactitud la posición, intensidad y anchura del pico (Bruker, 2015).

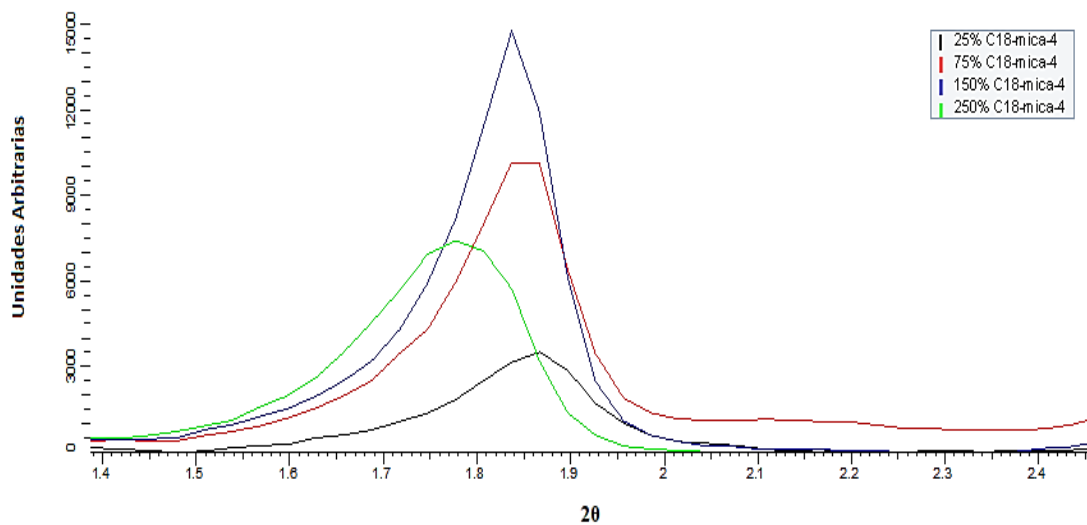


Figura 32. Organomicas a diferentes porcentajes de intercambio catiónico.

En la Figura 32, se observa las reflexiones del pico principal (d_{001}) de las organomicas antes de los ensayos de adsorción, comparando la zona de interés de los difractogramas obtenidos, desde ángulos de 0 a 10° en 2θ , correspondiente a cada organomica. Como resultado se obtuvo que el pico principal (d_{001}) fue desplazado hacia ángulos 2θ ($1/d$) menores, lo que indica un aumento del espacio interlaminar (Tabla 4).

Es interesante mencionar, que tan solo con un 25% de intercambio catiónico se obtiene una expansión interlaminar eficaz, al comparar la organomica C18-mica-4_(25%) (47,25 Å) con la organomica C18-mica-4_(250%) (49,54 Å) con el máximo CIC, se observa una diferencia de tan solo (2,29 Å). Esto implica, beneficios para la industria como bajos costes, facilidad de síntesis y eficiencia en la depuración de contaminantes. Por otra parte, es importante mencionar que la organomica (C18-mica-4)_{25%} del presente estudio, obtuvo mayor expansión interlaminar en comparación con otros estudios en micas órgano-funcionalizadas con capacidad de intercambio catiónico (100%) (33,5 Å, 33,98 Å y 46,02 Å) (Alba et al., 2011; Pazos et al., 2012; Komarneni et al., 2013).

En la Figura 33, se muestra la comparación de los difractogramas correspondiente a la mica sintética y la organomica con el máximo porcentaje de intercambio catiónico (250%).

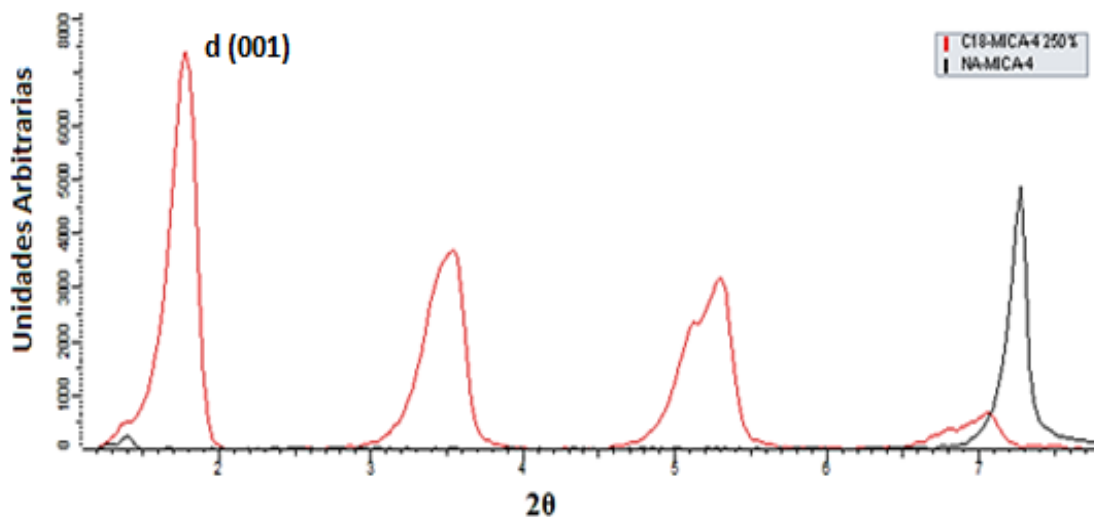


Figura 33. Difractograma de la mica sintética y organomica con porcentaje intercambio catiónico de 250%.

Son evidentes los cambios estructurales sufridos por los materiales (mica sintética y organomica C18-mica-4_(250%)), se observa como la reflexión d₍₀₀₁₎ de la organomica C18-mica-4_(250%) se desplaza hacia ángulos menores, con un incremento 4 veces mayor (49,54 Å) que el espaciado basal d (001) de la mica sódica (12,05 Å).

Por último, se muestran los resultados obtenidos por medio de difracción de rayos X de los sólidos recuperado tras los ensayos de adsorción con disoluciones como Ibuprofeno, Propranolol y Mezcla.

En la Tabla 5, se muestran los resultados de espacio interlamilar d (001) (Å), ángulo de difracción (2θ) y ángulo de inclinación de las cadenas de octadecilamina (α), de los materiales después de la adsorción de los contaminantes.

Tabla 5. Resultados de difracción de Rayos X después de la adsorción.

Sólidos	d (001) (Å)	2θ (°)	Ángulo α (°)	Adsorción Contaminante (Å)
<i>(Na-mica-4) propranolol</i>	12,05	7,325	-----	-----
<i>(C18-mica-4) 25% propranolol</i>	45,56	1,937	52,69	0,75
<i>(C18-mica-4) 25% Ibuprofeno</i>	47,96	1,841	58,01	0,71
<i>(C18-mica-4) 25% Prop+ Ibu</i>	47,93	1,843	57,95	0,68
<i>(Na-mica-4) Ibuprofeno</i>	12,05	7,329	-----	-----
<i>(C18-mica-4) 75% propranolol</i>	48,59	1,817	59,55	0,97
<i>(C18-mica-4) 75% Ibuprofeno</i>	48,80	1,839	60,08	1,18
<i>(C18-mica-4) 75% Prop + Ibu</i>	48,01	1,838	58,14	0,39
<i>(Na-mica-4) Prop + Ibu</i>	12,21	7,231	-----	-----
<i>(C18-mica-4) 150% propranolol</i>	49,27	1,789	61,44	1,22
<i>(C18-mica-4) 150% Ibuprofeno</i>	49,33	1,841	57,99	1,28
<i>(C18-mica-4) 150% Prop + Ibu</i>	49,27	1,791	61,29	1,22
<i>(C18-mica-4) 250% propranolol</i>	49,25	1,792	61,23	0,29
<i>(C18-mica-4) 250 % Ibuprofeno</i>	47,95	1,841	57,99	1,59
<i>(C18-mica-4) 250% prop + Ibu</i>	47,96	1,841	58,02	1,59

Los valores de variación de espacio interlamilar con la adsorción en organomicas fueron calculados por medio de la diferencia entre los valores para la organomica antes y después de la adsorción (Tabla 5) (Orta et al., 2018).

Después de la adsorción los picos con reflexión 001 tienden a desplazarse hacia ángulos más bajos, evidenciándose un aumento en el espaciado basal (Tabla 4 y 5). A continuación, se muestran los patrones de difracción de rayos X tanto para mica sintética Na-mica-4 (Figura 34) como para las organomicas (25%, 75%, 150% y 250%) después de la adsorción (Figuras 34, 35, 36 y 37).

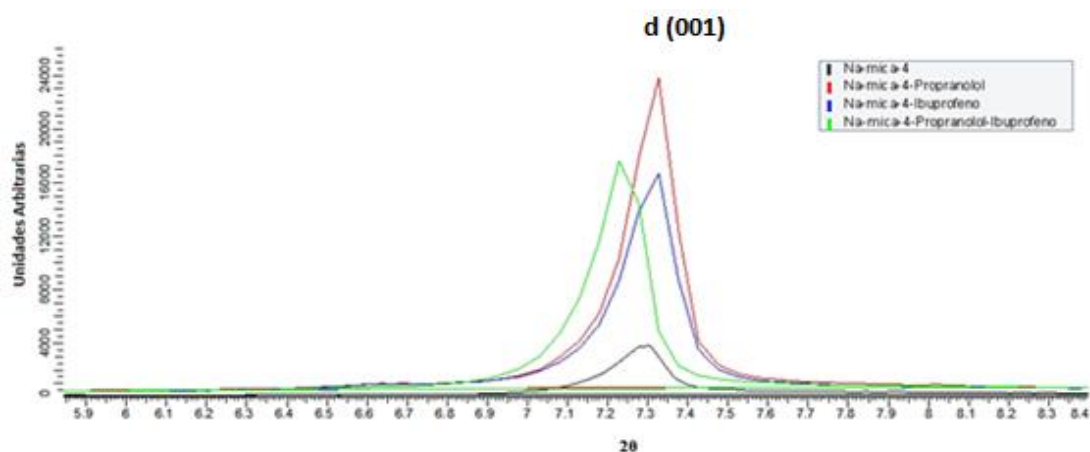


Figura 34. Difractograma (Na-mica-4 después de la adsorción)

El análisis del difractograma de la Figura 34, mostró que la adsorción de los contaminantes en Na-mica-4 no se produce dentro del espacio interlaminares, al no existir variación en ángulo (2θ).

El ensayo de adsorción con la mezcla Na-mica-4 (Prop + Ibu) presento una pequeña variación en el espacio interlaminares ($d_{(001)}$ (12,21 Å) y ángulo 2θ (°) (7,231)), esto se debe posiblemente al tamaño molecular y a las principales fuerzas que controla la adsorción como son fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno e interacciones estéricas o interacciones dipolo inducido.

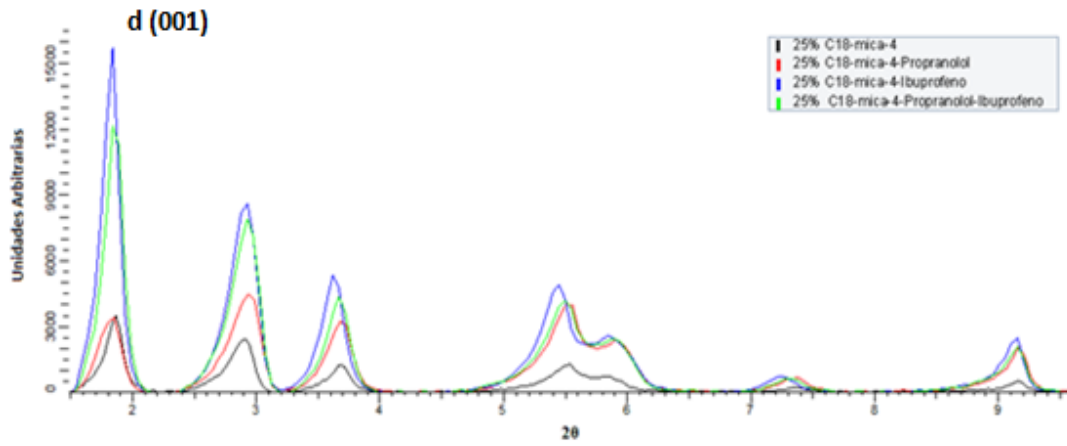


Figura 35. Difractograma (C18-mica-4)25% después de la adsorción.

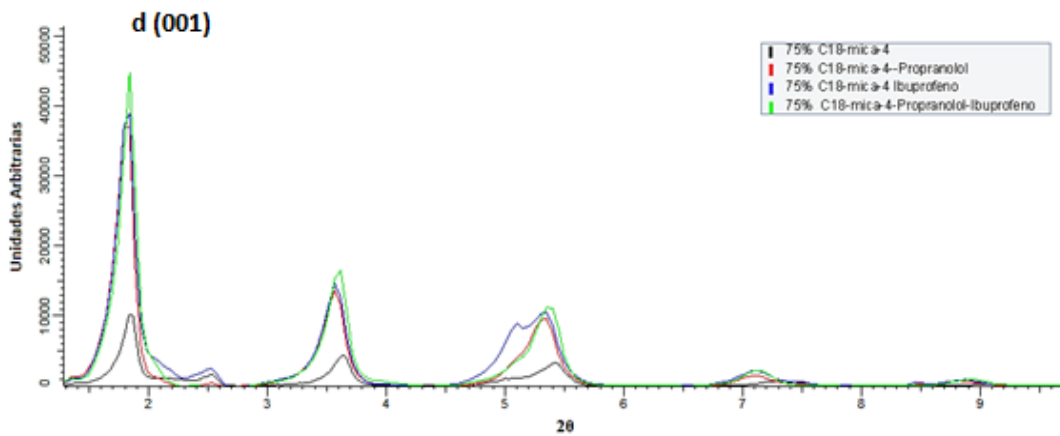


Figura 36. Difractograma (C18-mica-4)75% después de la adsorción).

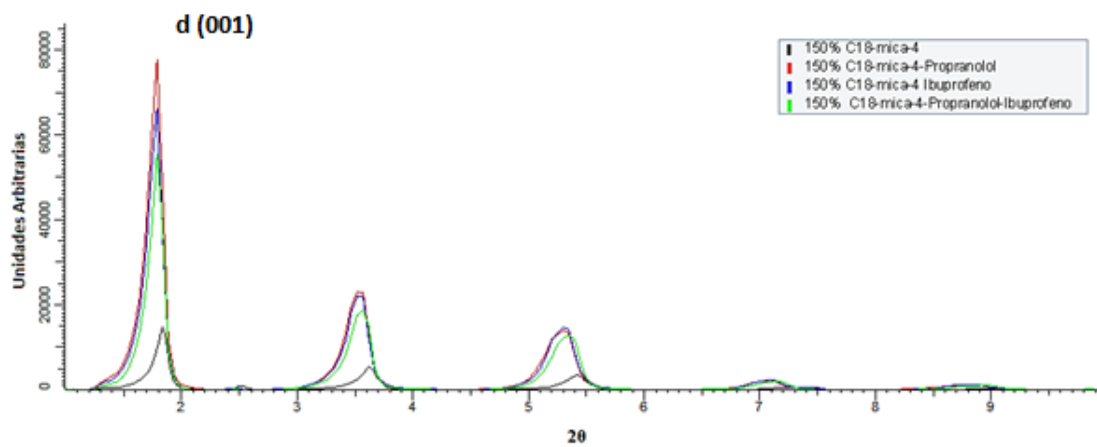


Figura 37. Difractograma (C18-mica-4)150% después de la adsorción).

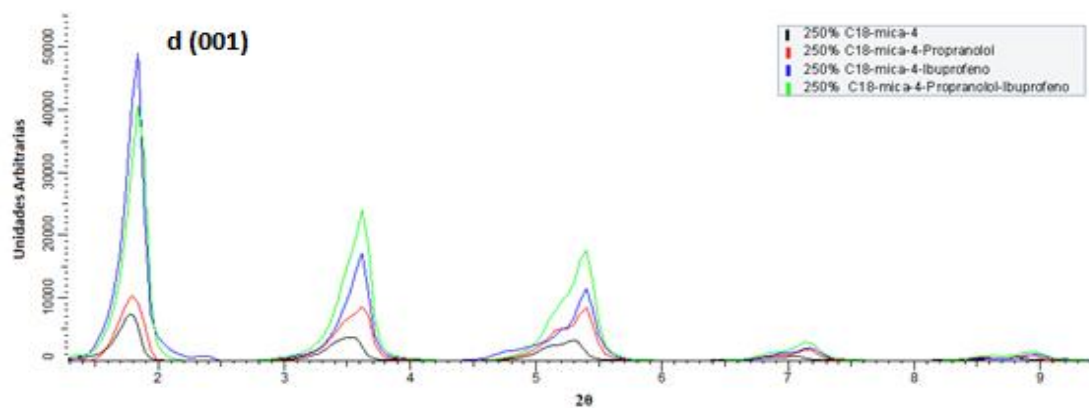


Figura 38. Difractograma C18-mica-4 (250%) después de la adsorción.

Comparando la zona de interés de los difractogramas obtenidos en las Figuras 35, 36, 37 y 38, se observa después de los ensayos de adsorción, un desplazamiento del pico principal ($d_{(001)}$) hacia ángulos 2θ ($1/d$) menores con un aumento del espacio interlamilar (Tabla 6). Además, es posible confirmar la adsorción de los contaminantes por medio de la variación del ángulo alfa (α) de las cadenas de alquilamonio, estos resultados sugieren que hay adsorción entre las cadenas de alquilamonio (Alba et al., 2011; Martín et al., 2018; Pesquera et al., 2018).

El presente estudio demostró que la mica sintética de alta carga, Na-mica-4, tiene mayor capacidad de adsorción de propranolol que la organomica, en una disolución que sólo contiene este fármaco.

Finalmente, la organomica con el mayor porcentaje de intercambio de octadecilamina, C18-mica-4 (250%), demostró un comportamiento interesante de adsorción. Fue eficaz en la eliminación de ibuprofeno desde una disolución sólo con este fármaco o a partir de una disolución con los dos fármacos.

5. Conclusiones.

Se demostró en el presente estudio, que tan solo a un 25% de octadecilamina de la capacidad de intercambio catiónico de la Na-mica-4, se logra obtener una organomica reactiva en la depuración de ibuprofeno en agua, obteniéndose el máximo de eficacia con un intercambio al 75%. Esto implica, beneficios para la industria como bajos costes, facilidad de síntesis y alta eficacia en la depuración de este tipo de contaminantes emergentes.

Los resultados de adsorción de propranolol, demostró que la máxima eficacia de eliminación de este fármaco se logra con el material, Na-mica-4. Además, la caracterización por medio de la técnica de potencial zeta, confirmo que la retención del este fármaco se produce a nivel superficial de la mica sintética de alta carga.

Los resultados obtenidos por HPLC mostraron una alta afinidad del adsorbente C18-mica-4 por el ibuprofeno sólo (93%) y en la mezcla (96%). Produciéndose la adsorción tanto en el espacio interlaminar como en la superficie de la arcilla.

La adsorción del propranolol en una disolución con los dos fármacos en mica sintética de alta carga, demostró una reducción significativa de la eficacia en la depuración del contaminante con sólo (27%) a diferencia de la organomica en la adsorción de ibuprofeno con sólo (96%). Posiblemente, atribuido a las principales fuerzas que controla la adsorción.

Es interesante para futuros estudios, se complemente las técnicas utilizadas en esta investigación con la caracterización por infrarrojo (IR), análisis analítico que daría una información más precisa sobre el mecanismo de interacción del contaminante con los adsorbentes, permitiendo identificar las áreas de adsorción dentro del espacio interlaminar y en la superficie de las arcillas.

6. Bibliografía.

- Alba, M. D., Castro, M. A., Naranjo, M., & Pavón, E. (2006). Hydrothermal Reactivity of Na- *n*-Micas (*n* = 2, 3, 4). *Chemistry of Materials*, 18(12), 2867–2872.
- Alba, M. D., Castro, M. A., Orta, M. M., Pavón, E., Pazos, M. C., & Valencia Rios, J. S. (2011). Formation of organo-highly charged mica. *Langmuir*, 27(16), 9711–9718.
- Aranberri, I., & Bismarck, A. (2007). Caracterización superficial de minerales arcillosos presentes en los depósitos de crudo. *An. Quim.*, 103(2), 23–27.
- Bergaya, F., Theng, B. K. G., & Lagaly, G. (2006). *Handbook of clay science*. Elsevier.
- Boek, E. S., Coveney, P. V., & Skipper, N. T. (1995). Monte Carlo Molecular Modeling Studies of Hydrated Li-, Na-, and K-Smectites: Understanding the Role of Potassium as a Clay Swelling Inhibitor. *Journal of the American Chemical Society*, 117(50), 12608–12617.
- Boudou, A., & Ribeyre, F. (1997). Aquatic ecotoxicology: From the ecosystem to the cellular and molecular levels. *Environmental Health Perspectives*, 105(SUPPL. 1), 21–35.
- Bruker. (2015). From single line fitting to quantitative Rietveld A. *Company Literature*.
- Caballero, R. R. (1998). Propranolol Y Sus Ésteres : Detección, 32(2), 130–139.
- Castillo, J. (2010). Contaminantes emergentes en el XXI. [en línea]. [Consultado en junio 2018]. Disponible en:
[http://iuca.unizar.es/sites/default/files/intranet/2016/Presentaciones UIIMP/Dossier resúmenes Contaminantes Emergentes.pdf](http://iuca.unizar.es/sites/default/files/intranet/2016/Presentaciones/UIIMP/Dossier%20resumenes%20Contaminantes%20Emergentes.pdf)
- Caviglioli, G., Valeria, P., Brunella, P., Sergio, C., Attilia, A., & Gaetano, B. (2002). Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30(3), 499–509.

- Cossio, M. L. T., Giesen, L. F., Araya, G., Pérez-Cotapos, M. L. S., Vergara, R. L., Manca, M., ... Héritier, F. (2007). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Uma ética para quantos?* (Vol. XXXIII).
- Cruz-Guzmán Alcalá, M. (2007). *La contaminación de suelos y aguas : su prevención con nuevas sustancias naturales*. Sevilla : Universidad de Sevilla. [en línea]. [Consultado en junio 2018] [http://encore.fama.us.es/iii/encore/record/C__Rb1932455__SLa contaminación de suelos y aguas. Su prevención con nuevas sustancias naturales__Orighresult__U__X4?lang=spi&suite=cobalt](http://encore.fama.us.es/iii/encore/record/C__Rb1932455__SLa%20contaminaci3n%20de%20suelos%20y%20aguas.%20Su%20prevenci3n%20con%20nuevas%20sustancias%20naturales__Orighresult__U__X4?lang=spi&suite=cobalt)
- Delville, A. (1992). Structure of liquids at a solid interface: an application to the swelling of clay by water. *Langmuir*, 8(7), 1796–1805.
- Dyanna, B. (2015). Estudio Del Crecimiento In – Situ De Nanoclusters De Mn Intercalados En Una Mica Sintética De Alta Carga (Na-2-Mica).
- En, M., Elías, I. J., & Bravo, B. (2009). Contaminantes emergentes en el agua. [en línea]. [Consultado en julio 2018] en:
<http://www.revista.unam.mx/vol.10/num8/art54/int54.htm>
- Franklin, K. R., & Lee, E. (1996). Synthesis and ion-exchange properties of Na-4-mica, 6, 109–115.
- Galeano, L. A. (2011). Peroxidación catalítica de contaminantes orgánicos en medio acuoso utilizando una bentonita modificada con Al y Fe, Cu o Mn, 328.
- Garrido, M. (2016). Aplicación de Técnicas de Remediación (Fotocatálisis Heterogénea y Solarización) para Minimizar la Presencia de Residuos de Insecticidas en Agua y Suelo
- Grim, R. E. (1953). Clay Mineralogy. *McGRAW-HILL*, 76(4), 412.
- Heberer, T. (2002). Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *Journal of Hydrology*, 266(3–4), 175–189.
- Hillier, S. (1999). X-ray Diffraction and the Identification and Analysis of Clay Minerals.

Clay Minerals, 34(1), 210–211.

Jena, P. (2007). Synthesis and Characterization of Synthesis and Characterization of. *Xiyou Jinshu Cailiao Yu Gongcheng/Rare Metal Materials and Engineering*, 34(SUPPL. 2), 192–193.

Jiménez, C. (2011). Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: Productos farmacéuticos. *Revista Lasallista de Investigacion*, 8(2), 143–153.

Katti, D. R., Srinivasamurthy, L., & Katti, K. S. (2015). Molecular modeling of initiation of interlayer swelling in Na-montmorillonite expansive clay. *Canadian Geotechnical Journal*, 52(9), 1385–1395.

Komarneni, S., Reza, A., Hong, S., Dong, Y., Cannon, F. S., & Wang, Y. (2013). Applied Clay Science Organoclays of high-charge synthetic clays and alumina pillared natural clays : Perchlorate uptake. *Applied Clay Science*, 80–81, 340–345.

Lahti, M. (2012). *The fate aspects of pharmaceuticals in the environment: biotransformation, sedimentation and exposure of fish*. [en línea]. [Consultado en julio 2018] en: <https://jyx.jyu.fi/dspace/handle/123456789/37883>

Lee, S. M., & Tiwari, D. (2012). Organo and inorgano-organo-modified clays in the remediation of aqueous solutions: An overview. *Applied Clay Science*, 59–60, 84–102.

Leticia, G. (2013). Diseño Y Evaluación In Vitro De Comprimidos De Liberación Sostenida De Ibuprofeno Usando Matrices Hidrofílicas E Hidrofóbicas.

Martín, J., Orta, M. del M., Medina-Carrasco, S., Santos, J. L., Aparicio, I., & Alonso, E. (2018). Removal of priority and emerging pollutants from aqueous media by adsorption onto synthetic organo-funtionalized high-charge swelling micas. *Environmental Research*, 164(March), 488–494.

Mooney, R. W., Keenan, A. G., & Wood, L. A. (1952). Adsorption of Water Vapor by Montmorillonite. I. Heat of Desorption and Application of BET Theory. *Journal of the American Chemical Society*, 74(6), 1367–1371.

- Murray, H. H. (2006). Chapter 2 Structure and Composition of the Clay Minerals and their Physical and Chemical Properties. *Developments in Clay Science*, 2, 7–31.
- Ohtaki, H., & Radnai, T. (1993). Structure and dynamics of hydrated ions. *Chemical Reviews*, 93(3), 1157–1204.
- Orta, M. del M., Martín, J., Medina-Carrasco, S., Santos, J. L., Aparicio, I., & Alonso, E. (2018). Novel synthetic clays for the adsorption of surfactants from aqueous media. *Journal of Environmental Management*, 206, 357–363.
- Özkan, B. T., Durmuş, E., Kalayci, A., Akça, C. N., & Kurban, S. (2010). The evaluation of safety and analgesic efficacy of paracetamol and ibuprofen followed by impacted third molar surgery. *European Journal of General Medicine*, 7(3), 310–316. [en línea]. [Consultado en julio 2018] en: <http://www.bioline.org.br/pdf?gm10056>
- Cabrera, B. (2015). Caracterización Mineralógica Del Proceso Metalúrgico Y Su Impacto En La Producción De Concentrados De Cu Y Mo En Cmdic. [en línea]. [Consultado en julio 2018] en: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/132728/Caracterizacion-mineralogica-del-proceso-metalurgico-y-su-impacto-en-la-produccion-de....pdf?sequence=1>
- Patente, S. D. E. (2009). 2 362 597 200931250.
- Pavón, E. (2011). Mecanismos de interacción De cationes en el cationes inorgánicos en el espacio interlamina de micas expansibles de alta carga.
- Pavón, E., Castro, M. A., Naranjo, M., Orta, M. M., Pazos, M. C., & Alba, M. D. (2013). Hydration properties of synthetic high-charge micas saturated with different cations: An experimental approach. *American Mineralogist*, 98(2–3), 394–400.
- Pazos, M. C., Castro, M. A., Cota, A., Osuna, F. J., Pavón, E., & Alba, M. D. (2017). New insights into surface-functionalized swelling high charged micas: Their adsorption performance for non-ionic organic pollutants. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 52, 179–186.

- Pazos, M. C., Castro, M. A., Orta, M. M., Pavón, E., Rios, J. S. V., & Alba, M. D. (2012). Synthetic high-charge organomica: Effect of the layer charge and alkyl chain length on the structure of the adsorbed surfactants. *Langmuir*, *28*(19), 7325–7332.
- Pesquera, C., Aguado, F., González, F., Blanco, C., Rodríguez, L., & Perdigón, A. C. (2018). Microporous and Mesoporous Materials Tunable interlayer hydrophobicity in a nanostructured high charge organo- mica, *263*, 77–85.
- R. Lobato Gómez, O., Cuevas, M. D. M., & Medina-Carrasco, S. (2017). *Estudio de la adsorción del ácido acetilsalicílico en micas expansibles de alta carga organofuncionalizadas*. *Ars Pharmaceutica* (Vol. 58).
- Richardson, S. D., & Ternes, T. A. (2014, March 18). Water analysis: Emerging contaminants and current issues. *Analytical Chemistry*.
- Simón, M., García, I., & González, V. (2015). Effect of grain size and heavy metals on As immobilization by marble particles, 6835–6841.
- Smoluchowski, R. (1941). Anisotropy of the Electronic Work Function of Metals. *Physical Review*, *60*(9), 661–674.
- Sposito, G., & Prost, R. (1982). Structure of Water Adsorbed on Smectites. *Chemical Reviews*, *82*(6), 553–573.
- Sposito, G., Skipper, N. T., Sutton, R., Park, S. -h., Soper, A. K., & Greathouse, J. A. (1999). Surface geochemistry of the clay minerals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(7), 3358–3364.
- Tita, B., Ledeti, I., Bandur, G., & Tita, D. (2014). Compatibility study between indomethacin and excipients in their physical mixtures. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, *118*(2), 1293–1304.
- Urquiza, E. a F., & Maspoch, L. M. (2009). Estructura general de las arcillas utilizadas en la preparación de nanocompuestos poliméricos. *Ingenierias*, *XII*(44), 35–41.
- Westerhoff, P., Mezyk, S. P., Cooper, W. J., & Minakata, D. (2007). Electron Pulse

Radiolysis Determination of Hydroxyl Radical Rate Constants with Suwannee River Fulvic Acid and Other Dissolved Organic Matter Isolates. *Environmental Science & Technology*, 41(13), 4640–4646.

Yapar, S., & Yilmaz, M. (2005). Removal of Phenol by Using Montmorillonite, Clinoptilolite and Hydrotalcite. *Adsorption*, 10(4), 287–298.