



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Estudio de la interacción fisicoquímica del  
ibuprofeno con la arcilla esmectítica  
montmorillonita**

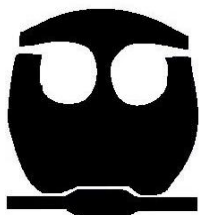
**T E S I S**

***QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:***

**QUÍMICA**

**PRESENTA:**

**María Teresa Rivas Valdés**



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**      **Profesor:** ERNESTINA CERVERA FLORES

**VOCAL:**            **Profesor:** SILVIA DEL SOCORRO PEREZ CASAS

**SECRETARIO:**    **Profesor:** JAVIERA CERVINI SILVA

**1er. SUPLENTE:**   **Profesor:** JOSE DE JESUS GARCIA VALDES

**2° SUPLENTE:**     **Profesor:** ERNESTO SANCHEZ MENDOZA

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Geografía, Ciudad Universitaria.

---

**ASESOR DEL TEMA:**      Dra. JAVIERA CERVINI SILVA

**2.      (nombre y firma)**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**      Q. MARÍA DE LA PAZ ORTA PÉREZ

**3.      (nombre y firma)**

**SUSTENTANTE:**              MARÍA TERESA RIVAS VALDÉS

**4.      (nombre y firma)**

## **Agradecimientos**

### **Agradecimiento especial al apoyo al Instituto de Geografía y a las personas que me brindaron tiempo en sus laboratorios**

Dra. Patricia Girón,

Dr. Armando Butanda

Dr. Esteban Fregoso Israel

Dr. José Guzmán

M.C. Carmen Marquez

A la Dra. Javiera Cervini Silva, quien me dio la oportunidad de trabajar en un proyecto de investigación, agradezco enormemente el apoyo y la confianza que me brindó durante la realización de esta tesis. Gracias por las pláticas que me han enriquecido como persona.

A la Q. María de la Paz Orta Pérez, por su tiempo y dedicación, por transmitirme sus enseñanzas y por su valiosa amistad.

A M.C. Pilar Fernández Lomelin por el apoyo que me brindaste y por las palabras de aliento me han enriquecido como persona

A la Q. Ernestina Cervera Flores y la Dra. Silvia Pérez Casas por haber aceptado ser parte de mi jurado y por su tiempo invertido en la revisión de mi trabajo.

A mi mamá quien con su amor me dio la fortaleza de nunca rendirme, por estar siempre a mi lado en cada momento.

Rosy gracias por todo el cariño que me das. Te quiero hermanita

Cesar gracias amor por todo el apoyo que me has brindado, por creer en mí y por amarme tanto. Sabes eres bien correspondido

A todos mis amigos de la facultad de la prepa con quienes compartí muchos momentos agradables.

A mis compañeros de Laboratorios Columbia por su amistad. Nadia gracias por contagiarme tu espíritu para seguir adelante y por la enorme oportunidad de empezar a desarrollar mi carrera profesional. Lore gracias por ser una gran compañera de trabajo.

# Índice

	<b>Página</b>
<b>Capítulo 1</b>	
<b>1. Introducción.....</b>	<b>9</b>
<b>Capítulo 2</b>	
<b>2. Marco Teórico.....</b>	<b>14</b>
2.1. Contaminación de aguas causadas por medicamentos.....	<b>14</b>
2.2. Contaminación causada por analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos.....	<b>17</b>
2.2.1. Composición química y farmacocinética del ibuprofeno.....	<b>19</b>
2.2.2. Producción y contaminación por ibuprofeno.....	<b>20</b>
2.2.3. Ecotoxicología causada por ibuprofeno.....	<b>21</b>
2.3. Importancia ambiental de las arcillas.....	<b>22</b>
2.3.1. Origen, propiedades físicas y químicas y estructurales de las arcillas expandibles.....	<b>23</b>
2.3.2. Clasificación de las esmectitas.....	<b>26</b>
2.3.3. Descripción de la montmorillonita.....	<b>27</b>
2.4. Interacción de superficies de arcillas y compuestos orgánicos.....	<b>30</b>
2.4.1. Interacción de superficies arcillosas e ibuprofeno...	<b>31</b>
2.5. Hipótesis.....	<b>32</b>
2.6. Objetivos.....	<b>33</b>
2.6.1. Objetivo general.....	<b>33</b>

2.6.2. Objetivos particulares.....	33
<b>Capítulo 3</b>	
<b>3. Diseño Experimental.....</b>	<b>34</b>
3.1. Reactivos.....	35
3.2. Materiales y equipos.....	36
3.3. Procedimiento.....	37
3.3.1. Preparación de disoluciones.....	37
3.3.2. Pruebas preliminares.....	39
3.3.3. Interacción entre la arcilla y el ibuprofeno.....	40
3.3.4. Determinaciones cuali-cuantitativas en fase acuosa.....	41
3.3.5. Determinaciones cualitativas en fase sólida.....	42
<b>Capítulo 4</b>	
<b>4. Resultados y Discusión.....</b>	<b>44</b>
4.1. Pruebas Preliminares.....	44
4.2. Fase acuosa (análisis del ibuprofeno en solución).....	45
4.2.1. Cuantificación de ibuprofeno en solución mediante la cromatografía de alta resolución (CLAR).....	46
4.2.2. Determinación de compuestos solubles a través de la Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a la Espectrometría de Masas (CLAR-Masas).....	47
<b>4.3. Fase sólida (análisis de la montmorillonita).....</b>	<b>57</b>
4.3.1. Análisis por Espectroscopia de Infrarrojo (IR).....	57
4.3.2. Estudio por Termogravimetría (TGA).....	60

4.3.3. Análisis por Microscopía Electrónica de Barrido con Energía Dispersiva de Rayos-X (MEB-EDS).....	63
<b>Capítulo 5</b>	
<b>5. Conclusiones.....</b>	<b>69</b>
<b>6. Bibliografía.....</b>	<b>71</b>
<b>6.1. Referencias.....</b>	<b>78</b>
<b>Anexos</b>	
<b>Anexo A. Descripción de las técnicas analíticas empleadas.....</b>	<b>79</b>
<b>Anexo B. Cromatografía Líquida de Alta resolución.....</b>	<b>82</b>
<b>Anexo C. Termogravimetría.....</b>	<b>92</b>



## Índice de Figuras

	Página
<b>Capítulo 1</b>	
<b>Figura 1.</b> Estructura del arreglo de las láminas de silicatos (tetraedros) y aluminios hidratados (octaedros).....	11
<b>Figura 2.</b> Estructura de la montorillonita.....	12
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Figura 3.</b> Gráfica comparativa del consumo anual de once fármacos de alta demanda comercial nacional e internacional.....	15
<b>Figura 4.</b> Fórmula estructural del ácido 2-( <i>p</i> -isobutilfenil)propiónico....	20
<b>Figura 5.</b> Representación de la estructura unitaria de una capa en la arcilla cuya configuración es 2:1.....	25
<b>Figura 6.</b> Representación estructural y química de la celda unitaria de las esmectitas.....	26
<b>Figura 7.</b> Representación estructural de la montmorillonita.....	27
<b>Figura 8.</b> Ejemplo de la distribución de cargas en la montmorillonita a $\text{pH} \leq 8$ .....	28
<b>Figura 9.</b> Modelo representativo de la interacción entre el ibuprofeno y la montmorillonita a través de enlaces de puentes de hidrógeno.....	32
<b>Capítulo 3</b>	
<b>Figura 10.</b> Esquema del diseño experimental del proyecto de investigación.....	34

## Capítulo 4

<b>Figura 11.</b> Cromatogramas de las disoluciones de ibuprofeno 1000 $\mu\text{M}$ de pH 7 a $\text{pH} \leq 8$ , en las siguientes condiciones de reacción. <b>a)</b> solución control. <b>b)</b> solución muestra, después de estar en contacto durante 91 h con la montmorillonita.....	<b>49</b>
<b>Figura 12.</b> Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 1 de la solución muestra.....	<b>50</b>
<b>Figura 13.</b> Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 2 de la solución muestra.....	<b>51</b>
<b>Figura 14.</b> Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 3 de la solución muestra.....	<b>51</b>
<b>Figura 15.</b> Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 1 de la solución control.....	<b>52</b>
<b>Figura 16.</b> Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 6 de la solución control.....	<b>52</b>
<b>Figura 17.</b> Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 7 de la solución control.....	<b>53</b>
<b>Figura 18.</b> Identificación de productos de reacción mediante sus espectros de masa. <b>a)</b> Compuesto 1 al tiempo de retención de 1.6 min, <b>b)</b> Compuesto 6 al tiempo de retención de 9.0 min, <b>c)</b> Compuesto 7 al tiempo de retención de 9.7 min, <b>a.1)</b> Compuesto 1 al tiempo de retención de 1.6 min, <b>b.1)</b> Compuesto 2 al tiempo de retención de 9.2 min <b>c.1)</b> Compuesto 3 al tiempo de retención de 9.5 min.....	<b>55</b>

<b>Figura 19.</b> Espectro en IR de la montmorillonita (Swy-2) después de reaccionar con diferentes soluciones de ibuprofeno: a) 0 (SWy-2 con agua), b) 250 $\mu\text{M}$ , c) 500 $\mu\text{M}$ y agua) y d) 1000 $\mu\text{M}$ .....	<b>59</b>
<b>Figura 20.</b> Representación gráfica del porcentaje de variación de peso en función de la concentración de ibuprofeno a tres intervalos de temperatura.....	<b>62</b>
<b>Figura 21.</b> Micrografía (aumento 500X), de la superficie de la montmorillonita (SWy-2) analizada después de 91 horas de tratamiento con diferentes concentraciones de ibuprofeno a $7 \leq \text{pH} \leq 8$ : (a) SWy-2 testigo (0 $\mu\text{M}$ ); (b) SWy-2 y 250 $\mu\text{M}$ ; (c) SWy-2 y 500 $\mu\text{M}$ ; (d) SWy-2 y 1000 $\mu\text{M}$ .....	<b>64</b>
<b>Figura 22.</b> Estudio de la arcilla montmorillonita (SWy-2) por microscopia electrónica de barrido (aumento 10,000X), analizada después de 91 horas de tratamiento con diferentes concentraciones de ibuprofeno a $7 \leq \text{pH} \leq 8$ : (a) SWy-2 testigo (0 $\mu\text{M}$ ); (b) SWy-2 y 250 $\mu\text{M}$ ; (c) SWy-2 y 500 $\mu\text{M}$ ; (d) SWy-2 y 1000 $\mu\text{M}$ .....	<b>65</b>
<b>Anexos</b>	
<b>Figura B1.</b> Gráfico de la curva de calibración de ibuprofeno en agua a pH 7.....	<b>82</b>
<b>Figura B2.</b> Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 250 $\mu\text{M}$ -1.....	<b>83</b>
<b>Figura B3.</b> Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 250 $\mu\text{M}$ -2.....	<b>83</b>

<b>Figura B4.</b> Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 250 $\mu\text{M}$ -3.....	<b>84</b>
<b>Figura B5.</b> Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 500 $\mu\text{M}$ -1.....	<b>84</b>
<b>Figura B6.</b> Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 500 $\mu\text{M}$ -2.....	<b>85</b>
<b>Figura B7.</b> Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 500 $\mu\text{M}$ -3.....	<b>85</b>
<b>Figura B8.</b> Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 1000 $\mu\text{M}$ -1.....	<b>86</b>
<b>Figura B9.</b> Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 1000 $\mu\text{M}$ -2.....	<b>86</b>
<b>Figura B10.</b> Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 1000 $\mu\text{M}$ -3.....	<b>87</b>
<b>Figura B11.</b> Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 250 $\mu\text{M}$ -1.....	<b>87</b>
<b>Figura B12.</b> Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 250 $\mu\text{M}$ -2.....	<b>88</b>
<b>Figura B13.</b> Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 250 $\mu\text{M}$ -3.....	<b>88</b>
<b>Figura B14.</b> Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 500 $\mu\text{M}$ -1.....	<b>89</b>
<b>Figura B15.</b> Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 500 $\mu\text{M}$ -2.....	<b>89</b>

<b>Figura B16.</b> Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 500 $\mu\text{M}$ -3.....	<b>90</b>
<b>Figura B17.</b> Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 1000 $\mu\text{M}$ -1. ....	<b>90</b>
<b>Figura B18.</b> Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 1000 $\mu\text{M}$ -2.....	<b>91</b>
<b>Figura B19.</b> Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 1000 $\mu\text{M}$ -3.....	<b>91</b>
<b>Figura C1.</b> Termograma de la montmorillonita testigo.....	<b>92</b>
<b>Figura C2.</b> Termograma de la montmorillonita tratada con ibuprofeno 250 $\mu\text{M}$ .....	<b>93</b>
<b>Figura C3.</b> Termograma de la montmorillonita tratada con ibuprofeno 500 $\mu\text{M}$ .....	<b>93</b>
<b>Figura C4.</b> Termograma de la montmorillonita tratada con ibuprofeno 1000 $\mu\text{M}$ .....	<b>94</b>
<b>Figura C5.</b> Termograma del ibuprofeno (sólido, 98%, Sigma Aldrich).....	<b>94</b>

## Índice de Tablas

	<b>Página</b>
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Tabla 1.</b> Consumo anual de antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos en diferentes países.....	<b>18</b>
<b>Capítulo 4</b>	
<b>Tabla 2.</b> Valores de concentración de ibuprofeno en solución calculados con respecto a la concentración nominal.....	<b>46</b>
<b>Tabla 3.</b> Análisis de los fragmentos iónicos detectados en los espectrogramas.....	<b>56</b>
<b>Tabla 4.</b> Observaciones IR de la montmorillonita.....	<b>58</b>
<b>Tabla 5.</b> Datos del análisis TGA de la montmorillonita.....	<b>61</b>
<b>Tabla 6.</b> Análisis del detector de energía dispersiva (EDS) de la arcilla montmorillonita expuesta en disoluciones acuosas de ibuprofeno durante 91 h y pH <sub>0</sub> 7 .....	<b>68</b>

## 1. Introducción

Hoy en día los medicamentos se han convertido en sustancias cada vez más presentes en nuestras vidas, pues conforme a los avances de la tecnología es posible curar más enfermedades o aliviar síntomas. Sin embargo el manejo y disposición de los medicamentos ha generado impacto en el medio ambiente. Dentro de los efectos ambientales ocasionados por fármacos a nivel nacional y mundial está la contaminación del agua que abarca desde aguas residuales hasta las superficiales y subterráneas (Kümmerer, 2001). Uno de los tipos de medicamentos más ampliamente utilizados son los antiinflamatorios. Debido a sus principios activos y a que sus productos de degradación llegan a mantener su actividad farmacocinética fuera del medio para los cuales fueron diseñados, es que existe un especial interés como contaminante de la biota acuática.

Los hogares, hospitales, clínicas veterinarias, son ejemplos de fuentes de emisiones por las cuales tanto los fármacos como sus compuestos de degradación son introducidos directamente en aguas residuales (Kümmerer, 2001). Por lo tanto la proporción de concentración de los fármacos obtenida en agua de residuo es el reflejo, en gran medida, del consumo de medicamentos generado por la población. Cuando las aguas residuales con excedentes farmacéuticos son llevadas a plantas de tratamiento, los procesos de remoción resultan poco eficientes por lo que encuentran su cauce en ríos y lagos, así como en mantos acuíferos (Wiegel, 2004).

El desarrollo económico y tecnológico para el tratamiento de aguas residuales de una región es un factor importante que determina la

concentración de contaminantes farmacéuticos en los efluentes. En el caso particular de México, gran parte de las aguas residuales son utilizadas en terrenos agrícolas sin haber recibido un tratamiento previo adecuado (Siemens, et al., 2007). Entre las áreas con sistema de riego en nuestro país se ubica el del Distrito de Riego 03 (DR 03) localizado en el Valle del Mezquital, Hidalgo, una de las zonas más pobres de México. En el Distrito de Riego 03, la mayor parte de las aguas residuales provienen de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM; Prieto-García, et al., 2007). Esto ocasiona que el problema de contaminación en aguas generada por los fármacos entre otros contaminantes, se extienda a suelos y sedimentos.

Los suelos del Valle del Mezquital son del tipo Vertisol, Calcisoles y Haplustoles (Siebe et, al. 1995), que en un 80 – 97 % se encuentran constituidos por arcillas esmectíticas. Las arcillas son componentes inorgánicos que se encuentran en gran proporción en la mayoría de los suelos, pues comprenden alrededor del 40 % de los minerales de la corteza terrestre (Besoain, 1985). Las arcillas están constituidas por granos finos ( $< 2\mu$ ) de silicatos y aluminio hidratados, cuya estructura es en forma de hoja o lámina (Figura 1).



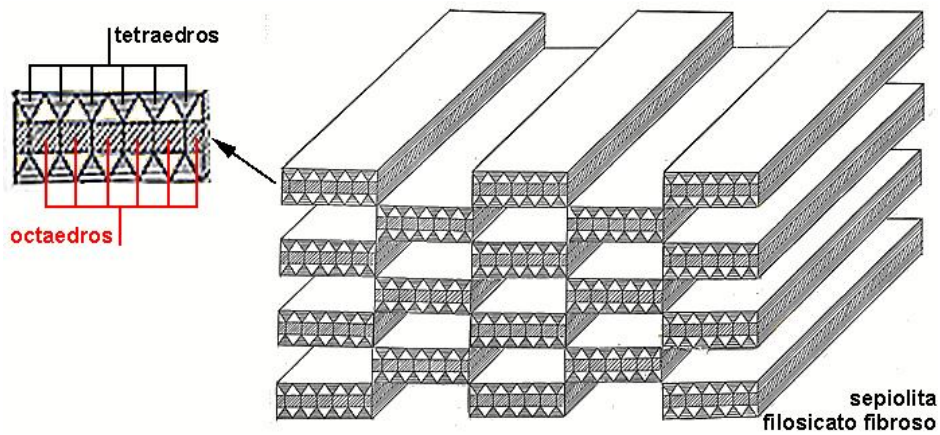


Figura 1. Estructura del arreglo de las láminas de silicatos (tetraedros) y aluminios hidratados (octaedros).

La abundancia y propiedades fisicoquímicas de las arcillas presentes determinan en gran medida la productividad del suelo (Manahan, 2007).

Montmorillonita. La montmorillonita es la arcilla responsable de la reactividad en los suelos esmectíticos. La montmorillonita cuenta con una gran superficie activa de enlaces no saturados (Essington, 2004), lo que permite la capacidad de intercambiar diversas sustancias ya sean pequeñas o grandes en su espacio interlaminar (Figura 2; Zheng, 2006).

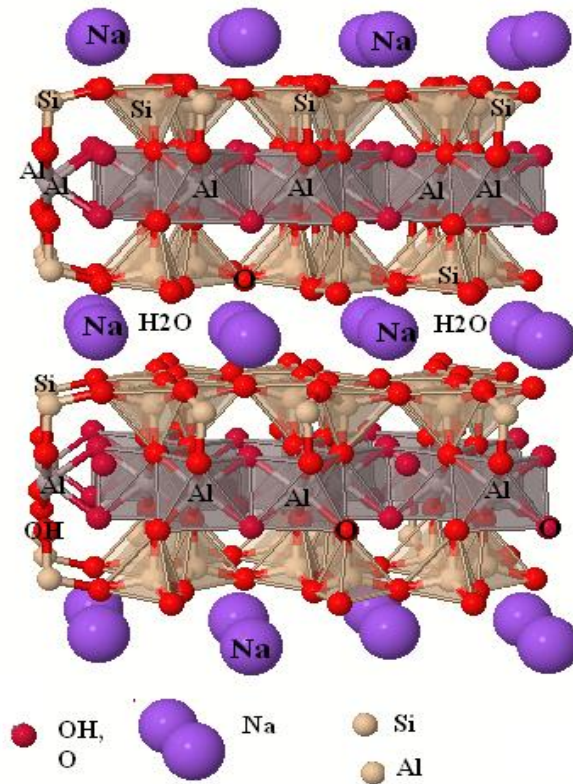


Figura 2. Estructura de la montmorillonita

Por sus propiedades fisicoquímicas, la montmorillonita tiene una participación importante en suelos. Entre las funciones que desempeña la montmorillonita se encuentra la distribución y la transformación de nutrientes de plantas incluyendo componentes de descarga, tales como los contaminantes. Debido a que los antiinflamatorios son el grupo de fármacos frecuentemente encontrados en aguas residuales del mundo, así como en aguas superficiales (Fent, 2006), es importante estimar el impacto ambiental que tiene su acumulación paulatina en los cuerpos de agua que llegan a estar en contacto con los suelos.

Para tener un conocimiento sobre el destino ambiental de los fármacos presentes en áreas contaminadas, se requiere realizar estudios de especiación en la solución que contenga al fármaco a analizar, después de interactuar

con arcillas de suelos esmectíticos, al reproducir condiciones similares a las observadas en el sitio de interés.

En esta investigación se propone utilizar como compuesto prueba a (a) el ibuprofeno ( $C_{13}H_{18}O_2$ ), un antiinflamatorio no esteroideo de uso común y con mayor venta en la industria farmacéutica a nivel mundial (Mestre, 2009), así como (b) a una de las arcillas más comúnmente encontrada en diversos suelos, la montmorillonita,  $(Ca_{0.012}Na_{0.32}K_{0.5})[Al_{3.01}Fe^{III}_{4.1}Mn_{0.01}Mg_{0.54}Ti_{0.02}][Si_{7.98}Al_{0.02}]O_{20}(OH)_4$ , de la clase de las esmectitas. La montmorillonita normalmente ha sido utilizada en investigaciones para efectuar diversas interacciones fisicoquímicas gracias a sus propiedades estructurales, su elevada superficie de área específica, así como su capacidad de compactación y expansión. Estas propiedades hacen posible la remoción de solutos en matrices coloidales acuosas (Moll, 2002).

El objetivo de este proyecto es estudiar el mecanismo de interacción entre el ibuprofeno y la montmorillonita SWy-2 a pH neutro y temperatura ambiente (T.A.;  $19 \pm 5$  °C), a través de técnicas espectroscópicas, cromatográficas y microscópicas. Al simular las condiciones del medio ambiente es posible observar los efectos contaminantes del ibuprofeno tanto en el agua como en el suelo.

## 2. Marco Teórico

### 2.1. Contaminación de aguas causada por medicamentos.

La contaminación ocasionada por medicamentos en el agua es un tema de estudio actual. Cada año debido a los avances de la industria farmacéutica se incrementa el consumo de medicamentos. Según un reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que el mayor consumo de medicamentos es por parte de adultos de edad avanzada quienes llegan a recibir de cinco a seis prescripciones por diferentes padecimientos (Ruelas, 2007). Entre los medicamentos más ingeridos se encuentran los antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios, antiepilépticos, hormonas y anticonceptivos que, a su vez, son los reportados como contaminantes en sistemas acuíferos (Palmer et al., 2008).

Se han realizado estudios sobre la cantidad de medicamentos consumidos a nivel mundial. Los resultados señalan que los fármacos cuya demanda comercial es alta son los que producen una mayor contaminación en las aguas residuales, entre los cuales se incluyen antihipertensivos, analgésicos y antiinflamatorios (Siemens, et.al., 2007). En la Figura 3, se muestra una gráfica reportada (Siemens, et.al., 2007), en donde se compara el consumo mundial anual de once medicamentos que se encontraron en concentraciones detectables en aguas residuales de diferentes partes del mundo. Cabe hacer notar que el consumo reportado para México es inferior al consumo de países europeos como Finlandia, Austria, Suiza, Italia y Alemania.

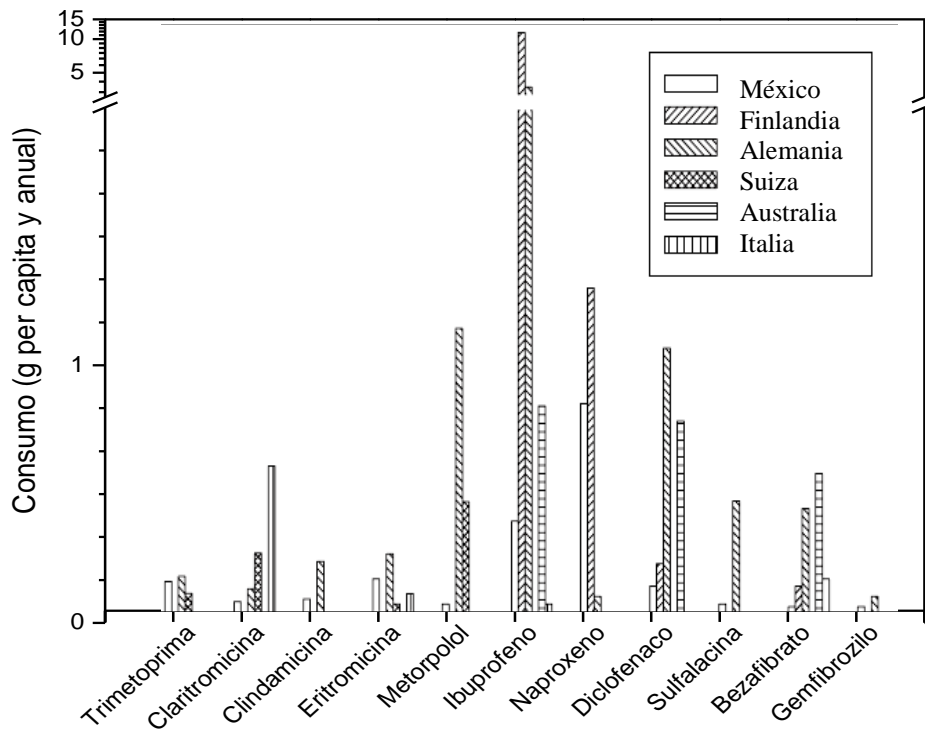


Figura 3. Gráfica comparativa del consumo anual de once fármacos de alta demanda comercial nacional e internacional.

El nivel de consumo de fármacos tanto en humanos como en animales tiene una relación con la contaminación ambiental que se ve reflejada en las aguas residuales. Cada vez que los productos de degradación y/o principios activos de los medicamentos que no han sido metabolizados son introducidos al drenaje en forma de desecho (Kümmere, 2001). Así los residuos generados en los hogares, hospitales y clínicas veterinarias son las fuentes de emisiones más importantes por las cuales las sustancias farmacéuticas y sus derivados son introducidos al medio ambiente (Wiegel et al., 2004).

En países desarrollados la cantidad de sustancias farmacéuticas en las aguas residuales puede alcanzar el orden de 100 toneladas métricas por año (Manahan, 2007). Sin embargo, las aguas residuales no son las únicas donde

se encuentran cantidades detectables de fármacos. Estudios relacionados con el tema muestran concentraciones de compuestos farmacéuticos y sus derivados en lagos, ríos, incluso en agua potable (Wiegel, et. al., 2004) que pueden llegar a ser de hasta  $1 \text{ mg L}^{-1}$  (Manahan, 2007). Aunque por su magnitud, estos valores aún no representan un riesgo a la salud es importante prestar atención a la actividad biológica inherente a los productos farmacéuticos que todavía no ha sido estudiada ni evaluada con detalle (Manahan, 2007).

El problema de contaminación por fármacos en los ecosistemas acuáticos es en gran medida consecuencia de procesos de limpieza inadecuados en las plantas de tratamiento de aguas residuales (Wiegel, 2004). En la actualidad los procesos a los cuales son sometidas las aguas residuales están diseñados para tener un control sobre la contaminación microbiana, así como sobre los altos contenidos de materia orgánica biodegradable y compuestos con nitrógeno. Sin embargo, su diseño resulta deficiente para la remoción adecuada de los fármacos en las aguas. Investigaciones (Omil, 2007) han demostrado que de 35 diferentes contaminantes orgánicos (fármacos, cosméticos, fragancias, etc.) presentes en plantas de tratamiento de aguas, únicamente 4 de ellos son eliminados satisfactoriamente.

En México existen diferentes procesos de tratamiento de aguas residuales municipales que abarcan desde un tratamiento primario, en el cual se elimina la materia insoluble como arenas, grasas y espuma del agua, hasta un terciario en donde varios procesos se realizan sobre el efluente proveniente de un tratamiento secundario para remover sólidos en suspensión, materiales inorgánicos disueltos y algunos compuestos orgánicos disueltos (Manahan,

2007). De acuerdo con los datos registrados por la Comisión Nacional del Agua (CONAGUA, 2008) para el año 2007 se construyeron 2110 de plantas de tratamiento de aguas municipales, sin embargo; 89 plantas no operaron. Las 2021 plantas de tratamiento que operaron en el 2007 cuentan con una capacidad instalada para tratar  $106,266.7 \text{ L s}^{-1}$  de aguas municipales, aunque solamente recibieron  $79,294.3 \text{ L s}^{-1}$  de caudal. Bajo este esquema, únicamente el 38.3 % de las aguas residuales recolectadas en el alcantarillado recibieron tratamiento (CONAGUA, 2008).

Por su parte el resto de las aguas residuales que no reciben algún tipo de tratamiento son vertidas directamente al ambiente, como sucede en el del Valle del Mezquital, Hidalgo. Aproximadamente una superficie de  $900 \text{ km}^2$  de tierra semiárida es irrigada para uso agrícola con alrededor del 70% de las aguas residuales no tratadas provenientes de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM; Siemens, 2007). En este esquema, si bien es cierto que se resuelve el problema de abastecimiento de agua a corto plazo, surgen otros problemas con consecuencias a corto, mediano y largo plazo. Uno de los problemas emergentes es justamente la contaminación por fármacos, que se extiende a suelos y muy posible a alimentos.

## 2.2. Contaminación causada por analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos

Entre la gran variedad de productos farmacéuticos, los analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos constituyen un grupo importante en la medicina actual, se usan principalmente por su acción de controlar los síntomas de la

inflamación como son: dolor, rubor, tumor e incluso la artritis reumatoide. Ciertamente las ventas de dichos fármacos no es la misma para todos los países. En algunos países desarrollados la producción anual se estima en cientos de toneladas (Fent, 2006), como en el caso de Inglaterra que su producción es de  $44 \times 10^6$  t (Jones et al., 2002). En México, la producción es considerablemente baja pues apenas llega a los cientos de miles. En la Tabla 1 se enlista la el consumo anual de antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos en diferentes países.

**Tabla 1. Relación del consumo por año de antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos en diferentes países.**

País	Consumo Anual	Referencia
Inglaterra (2000)	$44 \times 10^6$ (t)	Jones et al. (2002)
Alemania (2001)	2,000 (t)	Jones et al. (2002)
Suiza (2004)	175 (t)	Fent ( 2006)
México (2008)	422,214 (k)	C.I.D. ( 2008)

Como resultado del consumo y de la farmacocinética<sup>1</sup>, la acumulación de antiinflamatorios y analgésicos en el ambiente resulta cada vez más evidente (Cleuvers, 2004). La clase de antiinflamatorios más consumidos son los no esteroideos (AINEs), que están constituidos por un grupo arílico unido al

<sup>1</sup> Farmacocinética se refiere a la vida media de un fármaco en el organismo, desde su administración hasta su excreción, es decir su metabolismo (Cleuvers, 2004)



ácido acético o al ácido propiónico (Citter, 1988). La mayoría de los AINEs poseen una función ácida ( $3 \leq \text{pKa} \leq 6$ ), son poco solubles en agua pero se absorben con facilidad en el organismo. Una vez que son ingeridos, actúan selectivamente en la mucosa gástrica y los tejidos inflamados en los que existen fundamentalmente en forma no ionizada (Avendaño, 2001). Dentro del grupo de los AINEs, el ibuprofeno es uno de los que se prescribe con mayor frecuencia debido a su eficiencia farmacológica (Citter, 1988).

### 2.2.1. Composición química y farmacocinética del ibuprofeno

El ácido 2-(*p*-isobutilfenil)propiónico denominado comercialmente como ibuprofeno (Figura 4), es derivado de los ácidos arilacanoicos, en el cual se ha introducido un grupo metilo en el carbono  $\alpha$  del ácido acético, lo que le confiere importantes propiedades analgésicas y antiinflamatorias. El ibuprofeno es el AINE con mayor demanda comercial a nivel mundial. Se utiliza como antiinflamatorio analgésico y antipirético para el alivio sintomático del dolor de cabeza (cefalea), dolor dental, dolor muscular (mialgia), molestias de la menstruación (dismenorrea), dolor neurológico de carácter leve, síndrome febril y dolor tras cirugía (postquirúrgicos). También se usa para tratar cuadros inflamatorios, como los que se presentan en artritis, artritis reumatoide y artritis gotosa (Thomson, 2008). Incluso, el ibuprofeno se utiliza incluso más que el ácido acetilsalicílico debido a que no causa irritación el estómago y no tiene propiedades anticoagulantes (Derksen, 2007).

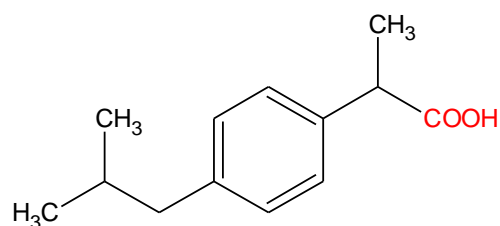


Figura 4. Fórmula estructural del ácido 2-(*p*-isobutilfenil)propiónico.

La farmacocinética del ibuprofeno empieza con la rápida absorción vía oral. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan de 30 minutos a 2 horas (su absorción puede retardarse si se toma con alimentos), su vida media plasmática varía de 2 a 4 h (Thomson, 2008). Después de su oxidación hepática se excreta principalmente por orina, con algo de excreción biliar. Alrededor de un 80 % de una dosis oral es excretada por la orina, de la cual sólo el 10 % del fármaco es excretado de manera inalterada. El ibuprofeno es eliminado por completo del organismo al paso de 24 h después de su administración oral (Thomson, 2008).

### 2.2.2. Producción y contaminación por ibuprofeno

Las cantidades de ibuprofeno producidas a nivel mundial son considerables. La demanda comercial del ibuprofeno es tal que mujeres embarazadas lo ingieren aún cuando la prescripción médica restringe su uso durante el embarazo y el período de lactancia (Glover et al., 2003). Solamente en México las ventas de ibuprofeno en 2008 ascendieron a las dos mil unidades (C.I.D., 2008).

La enorme cantidad de producción, venta, consumo y desechos del ibuprofeno produce una gran cantidad de desechos que en su mayoría se

vierten en el drenaje, lo que contribuye a la contaminación del sistema de aguas. Es de hacer notar que se considera al ibuprofeno como un contaminante persistente en el agua ya que en plantas de tratamiento de aguas residuales, su remoción no se lleva a cabo por completo. En los análisis de los efluentes provenientes de plantas de tratamiento se han detectado concentraciones de ibuprofeno que varían entre 0.002 hasta 24.6  $\mu\text{g L}^{-1}$  (Pulgarin, 2008). Algunos estudios realizados en plantas de tratamiento de aguas residuales han demostrado que el ibuprofeno puede eliminarse hasta en un 90 %, aunque estas cifras dependerán de la eficacia del lodo activado en el proceso, así como las condiciones de temperatura y pH (Palmer, 2008).

### 2.2.3. Ecotoxicología causada por ibuprofeno

Aún no se conocen los efectos del ibuprofeno en la fauna acuática. Sin embargo, estudios recientes han demostrado ligeras afectaciones en el crecimiento en plantas acuáticas en presencia de ibuprofeno (Neilan, 2004). Por lo anterior, es probable que a largo plazo se observen afectaciones en la biota acuática como consecuencia de la contaminación generada por el uso exhaustivo del ibuprofeno.

En lo particular, en las aguas que son utilizadas para riego en el Valle del Mezquital, se ha reportado que el ibuprofeno alcanza concentraciones de 0.38  $\mu\text{g L}^{-1}$ . Dichas aguas de riego son utilizadas en los cultivos de avena, cebada, maíz y algunos vegetales (Siebe et al., 1995 y Siemens, et al., 2007). En consecuencia la presencia de ibuprofeno puede llegar a tener efectos nocivos tanto para la salud como para el medio ambiente.

Los suelos que se encuentran de la región del Valle del Mezquital tienen un pH ligeramente alcalino ( $6.9 \leq \text{pH} \leq 8.6$ ; Siebe et al. 1995). En dichas condiciones de alcalinidad, cuando el suelo se encuentra en solución, el ibuprofeno es soluble. La solubilidad del ibuprofeno a  $6.9 \leq \text{pH} \leq 8.6$  se atribuye en parte a la desprotonación del grupo funcional carboxilo que permanece en su forma iónica. Así las propiedades ácido-base del ibuprofeno influyen en su biodisponibilidad en matrices ambientales que componen sistemas alimentarios de importancia mundial.

### 2.3. Importancia ambiental de las arcillas

La mayoría de los suelos están compuestos predominantemente por minerales arcillosos (Manahan, 2007). Las propiedades físicas y químicas del suelo debido a la presencia de las arcillas repercuten en procesos naturales asociados con la sustentabilidad agrícola, la degradación del suelo y la química ambiental (Rattan, 2004). En las superficies de las arcillas es en donde se llevan a cabo la mayor parte de los procesos de (a) absorción del agua; (b) eficacia de absorber o liberar nutrientes; (c) intercambio de cationes; (d) capacidad de interaccionar con la materia orgánica para formar complejos (FitzPatrick, 1996), entre otros.

Investigaciones recientes han demostrado que gracias a que una gran variedad de moléculas orgánicas pueden intercalarse en las región interlaminar de las arcillas, estas pueden ser transportadoras de ciertos medicamentos causantes de contaminación (Akyuz, 2008). En este sentido, se ha propuesto que las arcillas pueden utilizarse como filtros químicos y biológicos con el fin de

disminuir el impacto ambiental causado por la contaminación por fármacos presentes en la biósfera. Son dos los mecanismos prevalentes: sorción o degradación química (McBride, 1994).

En la práctica cada vez más se ha explorado la química de las superficies arcillosas para el desarrollo de nuevas tecnologías en sistemas de tratamiento de aguas residuales, debido a que los costos de operación se abaten enormemente por la reutilización de las arcillas. Entre los compuestos removidos de las aguas residuales mediante la utilización de las arcillas se encuentran pesticidas, metales pesados, compuestos orgánicos como los fenoles, ácidos húmicos, entre otros compuestos (Hameed, 2007). En este contexto, en medios coloidales naturales, como los sistemas suelo-agua, las arcillas también pueden ser utilizadas para disminuir la contaminación ambiental causada por la acumulación de compuestos orgánicos tales como los fármacos.

### 2.3.1. Origen, propiedades físicas y químicas y estructurales de las arcillas expandibles

Las arcillas se definen como minerales de origen natural, formadas por partículas cuyo tamaño es igual o inferior a los 2  $\mu\text{m}$  de diámetro (Porta, 2003), se identifican microscópicamente por tener sus componentes organizados en redes cristalinas formadas por silicio, aluminio, agua y cationes tales como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+,3+}$  (Olphen, 1977 ). Las arcillas son productos finales de la meteorización, se localizan en la fracción inorgánica de la mayoría de los suelos de la superficie terrestre. Sin embargo, la formación de arcillas está

relacionada en gran medida con el pH del suelo. Algunas arcillas se forman en suelos ácidos, mientras que otras se forman en condiciones progresivamente alcalinas (FitzPatrick, 1996)

Las arcillas pertenecen a la subclase de los filosilicatos (del griego *filos*= hoja) lo que indica que su morfología está compuesta de láminas u hojas. El arreglo de silicatos de las láminas de las arcillas son de dos clases: las tetraédricas y las octaédricas (Porta, 2003). Las tetraédricas (láminas T) quedan conformadas por tetraedros de silicio ( $\text{SiO}_4^{4+}$ ) unidos mediante la compartición de tres de sus cuatro oxígenos con otros vecinos que a su vez forman redes hexagonales repetidas de composición  $\text{Si}_4\text{O}_6(\text{OH})_4$ . En cambio cuando el silicato es sustituido por cationes de aluminio ( $\text{Al}^{3+}$ ), hierro ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ) o magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ) y éstos a su vez se enlazan en posiciones equidistantes a seis oxígenos o hidróxidos, forman las láminas octaédricas (láminas O) (Rattan, 2004).

Las distintas combinaciones de ambas láminas y la naturaleza de la unión entre ellas son lo que distingue los diferentes tipos de arcillas. Si los átomos de oxígeno de la capa laminar de la arcilla son compartidos entre una lámina tetraédrica y otra octaédrica adyacente (T-O), se les conoce como configuración 1:1 o dimórfico. Ahora bien, cuando la secuencia de capas es mediante la compartición de átomos de oxígeno de una lámina octaédrica con láminas tetraédricas por cada lado (T-O-T) el resultado es una configuración 2:1 o trimórfica (Figura 5; Essingtong, 2004).

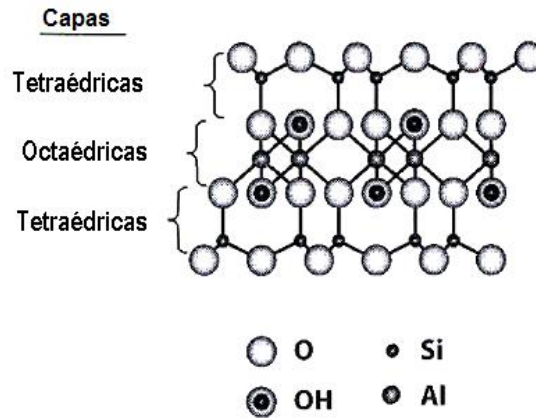


Figura 5. Representación de la estructura unitaria de una capa en la arcilla cuya configuración es 2:1.

Las arcillas se clasifican de acuerdo con la configuración estructural de sus láminas. Los nueve grupos principales de su clasificación son: clorita, glauconita, haloisita, illita, caolinita, mica, esmectita, serpentinita, y vermiculita (Rattan, 2004). Las arcillas tienen variadas aplicaciones industriales como en el campo de la cerámica, catalizadoras en diferentes procesos químicos, emulsionantes en la industria de detergentes, absorbentes para la nutrición en animales, soporte en aerosoles y aerogeles, moldes para fundición, entre otros. Sin embargo, son las esmectitas las que presentan más usos industriales debido a sus propiedades coloidales, a su plasticidad y su cohesión elevada (Porta, 2003).

La propiedad más destacable de las esmectitas es su capacidad de expansión retracción interlaminar ya que puede presentar variaciones de volumen en su espacio interlaminar de 10 a 1. En otras palabras la humedad permite la hidratación de los cationes interlaminares lo cual ocasiona la separación de las láminas. Al secarse estas láminas vuelven a su estado sin perder su estructura natural (Porta, 2003). Otras propiedades de las esmectitas

que las hace tener una enorme reactividad tanto en los suelos como en procesos industriales son: su gran capacidad de intercambio catiónico (el valor se encuentra en el intervalo de 80 a 50 mol kg<sup>-1</sup>), su superficie de área específica de 600 a 800 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup> y su carga negativa (Essington, 2004).

2.3.2. Clasificación de las esmectitas

Las esmectitas se dividen en tres subclases: la montmorillonita, la beidelita y la nontronita (Figura 6). La diferencia entre ellas estriba en la fórmula química en las capas tetraédricas y octaédricas y la localización principal de la carga en la capa (Essington, 2004). La arcilla más abundante, es la montmorillonita y por ende la más utilizada dentro del grupo de las esmectitas (Moll, 2001).

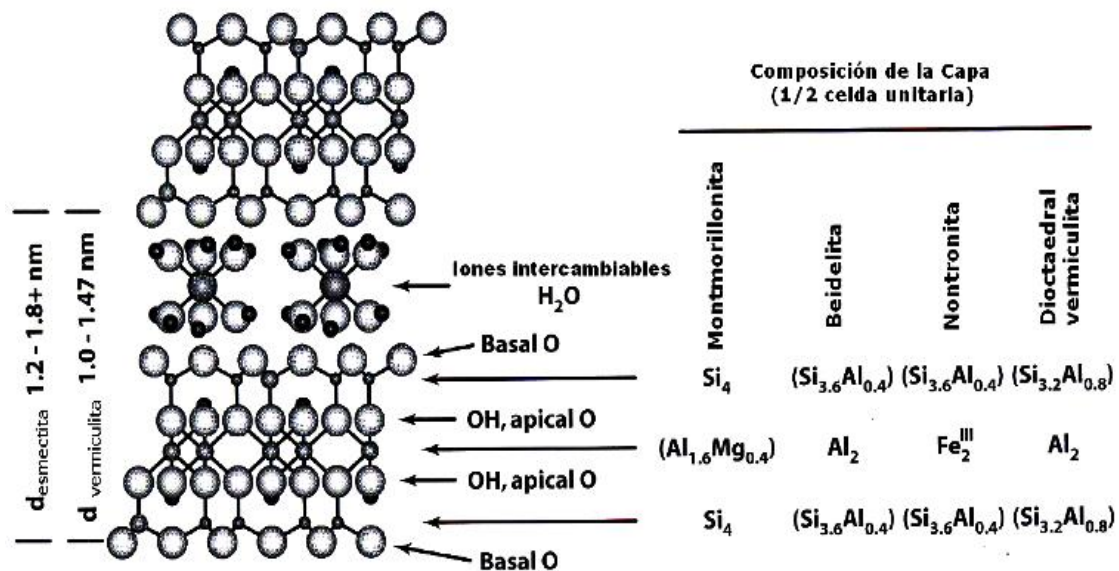


Figura 6. Representación estructural y química de la celda unitaria de las esmectitas.



### 2.3.3. Descripción de la montmorillonita

La montmorillonita pertenece al grupo de las esmectitas dioctaédricas, su red cristalina es tal que sus láminas se organizan paralelamente para formar paquetes con un espacio regular entre ellas, llamado espacio interlaminar. La montmorillonita se clasifica como trilaminar, es decir, su capa está constituida por una lámina de tetraedros, seguida por una de octaedros y otra de tetraedros (configuración T-O-T ó 2:1; Essingtong, 2004).

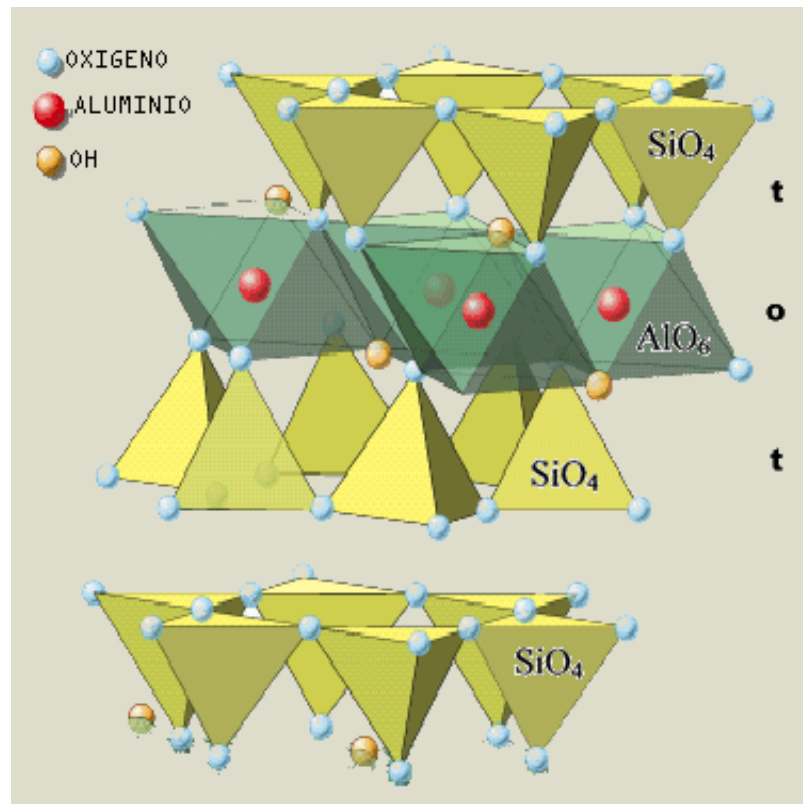


Figura 7. Representación estructural de la montmorillonita

Una de las propiedades que hace reactiva a la montmorillonita es que posee una deficiencia de carga en su superficie proveniente de la sustitución isomórfica del silicio por el aluminio en la red cristalina, o en algunos casos del aluminio por el magnesio (Porta, 2008). Esta carga negativa puntual, con valor

de -0.33, se encuentra en las capas octaédricas, mientras que en las capas tetraédricas no se presenta ninguna carga.

La carga total negativa es balanceada por los cationes intercambiables localizados en el espacio interlaminar, los cuales en la fórmula se representan como  $M_{0.32}$  (Sparks, 2003). Existen otros dos tipos de cationes que se encuentran como parte de la estructura de la montmorillonita, los tetraédricos derivados del  $\text{Si}^{4+}$ , y los octaédricos procedentes del  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  o  $\text{Mg}^{2+}$ .

Por otro lado en los extremos de las láminas también pueden aparecer cargas eléctricas, si bien en este caso pueden ser negativas o positivas, dependiendo del pH del medio, por lo que se trata de cargas variables (Porta, 2008). Por consiguiente la diversidad de cargas en la montmorillonita, hace posible que tenga una gran reactividad con diferentes compuestos en el suelo.

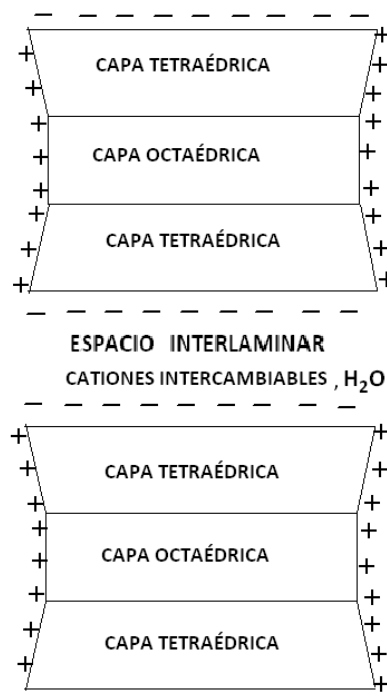


Figura 8. Ejemplo de la distribución de cargas en la montmorillonita a  $\text{pH} \leq 8$

Las propiedades y composición de la montmorillonita pueden variar dependiendo de los depósitos del cual fue extraída la arcilla (Moll, 2001). Para fines de investigación, lo mejor es utilizar una arcilla bien caracterizada, para ello la Sociedad de Arcillas Minerales tiene un proyecto que proporciona arcilla procesada bajo la supervisión de especialistas y entregar material arcilloso razonablemente constantes, como lo es la montmorillonita Wyoming (SWy-2).

La SWy-2, proviene de las regiones de Wyoming, Montana, Sur de Dakota, Estados Unidos. Se caracteriza por ser rica en sodio, lo cual significa que los cationes en su espacio interlamina son principalmente átomos de sodio ( $\text{Na}^+$ ), aunque también tiene átomos de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (Moll, 2001). Su fórmula química ideal es  $(\text{Ca}_{0.012}\text{Na}_{0.32}\text{K}_{0.5})[\text{Al}_{3.01}\text{Fe}^{\text{III}}_{4.1}\text{Mn}_{0.01}\text{Mg}_{0.54}\text{Ti}_{0.02}][\text{Si}_{7.98}\text{Al}_{0.02}\text{O}_{20}(\text{OH})_4$  (Van and Fripiat, 2005).

La SWy-2 tiene muchas aplicaciones industriales y es usada comúnmente para investigaciones con arcillas minerales, ya que son capaces de dispersar el agua, tienen una alta viscosidad acuosa y poseen una habilidad excepcional para la formación de películas (Moll, 2001)

Estudios han demostrado la eficiencia de la montmorillonita para la intercalación de diferentes sustancias orgánicas en solución acuosa (tales como los fármacos) dentro de su espacio interlamina a través del proceso de adsorción (Del Hoyo, et. al., 1996).

#### 2.4. Interacción de superficies de arcillas y compuestos orgánicos

Existen diferentes tipos de adsorción entre la superficie de las arcillas y la materia orgánica, las cuales se resumen en cinco principales mecanismos de reacción que se describen a continuación (Ristori, 1995):

1. Formación de enlaces iónicos entre moléculas orgánicas catiónicas y la carga negativa (distribuida y puntual) superficial de la arcilla.
2. Formación de enlaces coordinados o ion-dipolo mediante la interacción entre el catión intercambiable en la superficie de la arcilla con las moléculas polares no iónicas.
3. Formación de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilos (OH) de la estructura de la arcilla y los átomos de nitrógeno (N) u oxígeno (O) de las moléculas orgánicas.
4. Adsorción de compuestos orgánicos mediante la transferencia de un electrón de la superficie de la arcilla al núcleo aromático de la molécula orgánica.
5. Transferencia de protones ( $H^+$ ) del agua coordinada con cationes intercambiables en la estructura de la arcilla a grupos aceptores de  $H^+$  en la molécula orgánica.

La reactividad en la superficie de la arcilla depende de las condiciones del medio en las que se encuentra, pues de ello derivará la clase de grupos funcionales disponibles en la superficie del mineral. Por ejemplo cuando se tiene arcillas altamente hidratadas, los grupos hidróxidos terminales y los sitios de ácidos de Lewis en la superficie de la arcilla serán predominante en procesos de adsorción física o química (Zielke, 1989).

#### 2.4.1. Interacción de superficies arcillosas e ibuprofeno

Investigaciones han demostrado que es posible la intercalación del ibuprofeno en la montmorillonita en solución acuosa mediante la interacción de los grupos hidroxilo expuestos en las superficie de la montmorillonita con el grupo carboxilo del fármaco a través de enlaces de puentes de hidrógeno (Zheng, et. al., 2007).

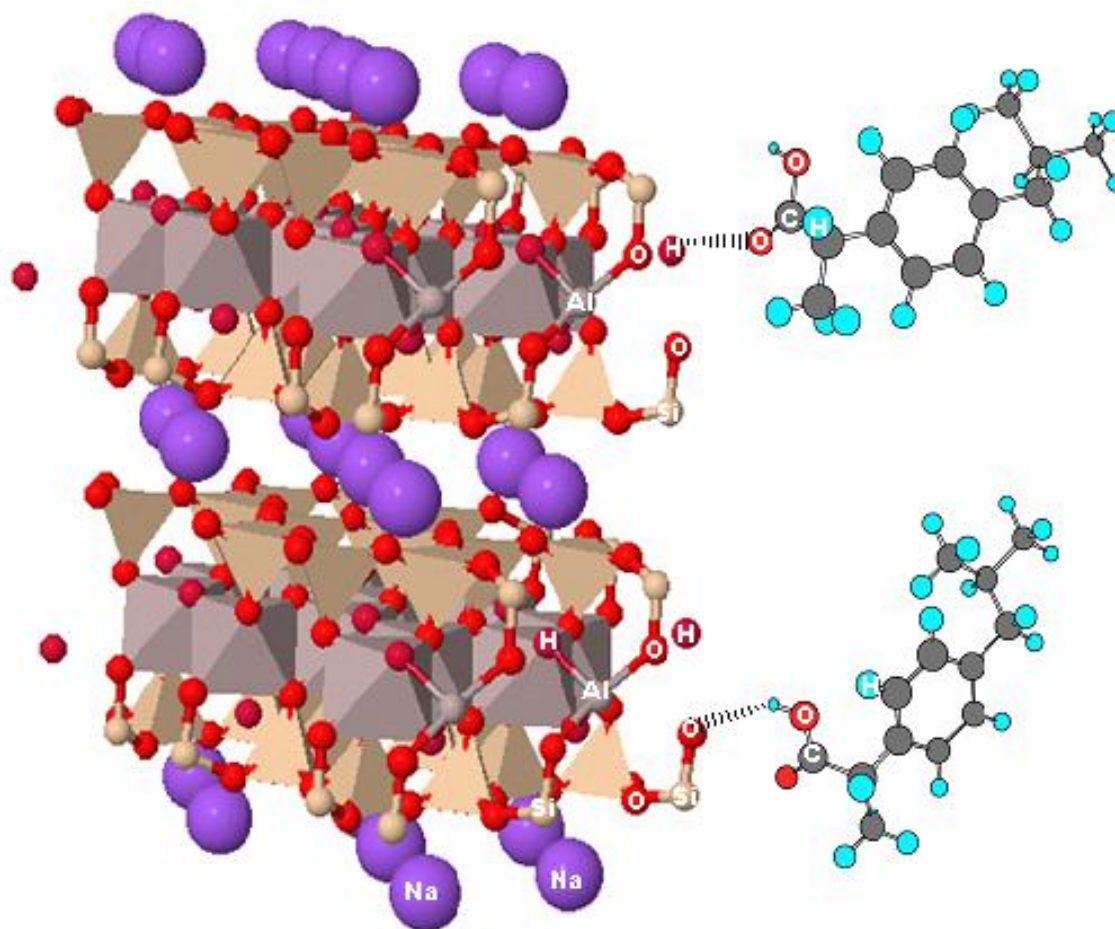


Figura 9. Modelo representativo de la interacción entre el ibuprofeno y la montmorillonita a través de enlaces de puentes de hidrógeno.

### 2.5. Hipótesis

Dado que el ibuprofeno es un contaminante ambiental en el sistema suelo-agua, en el que las arcillas son adsorbentes naturales, es posible que se lleve a cabo la interacción entre el ibuprofeno y la montmorillonita en medio acuoso. La interacción que se realizará a nivel laboratorio es una primera aproximación para el estudio del comportamiento del medio ambiente.

## 2.6. Objetivos

### 2.6.1. Objetivo General

- Evaluar la interacción del antiinflamatorio ibuprofeno con la arcilla montmorillonita en medio acuoso, pH 7 y temperatura ambiente (T. A).

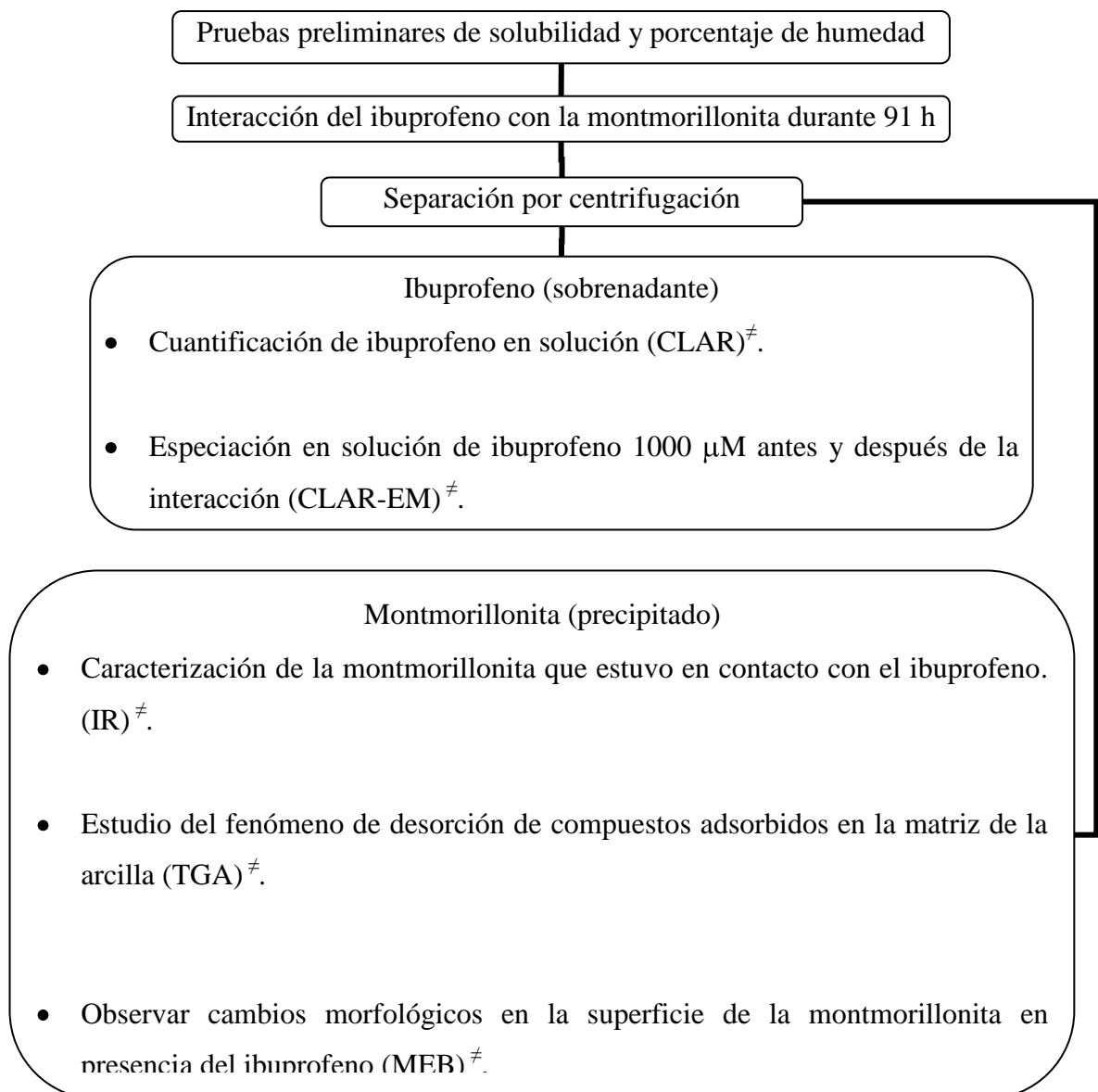
### 2.6.2. Objetivos Particulares

- Comparar las concentraciones de ibuprofeno en soluciones tratadas y no tratadas con montmorillonita.
- Caracterizar la superficie de la montmorillonita sólida después de tener contacto con el ibuprofeno en medio acuoso.
- Relacionar los cambios en las concentraciones de ibuprofeno de la solución con los de la superficie de la montmorillonita.

### 3. Diseño Experimental

El diseño experimental para el presente proyecto consistió en dos grandes partes. La primera en el análisis del ibuprofeno en solución. La segunda en el análisis de la montmorillonita sólida. La representación gráfica de la estrategia experimental se muestra en el siguiente esquema:

**Figura 10. Esquema del diseño experimental del proyecto de investigación.**



†Técnica Analítica descritas en el Anexo 1



### 3.1. Reactivos

- Na-Montmorillonita (SWy-2) Clay Minerals Society, Wyoming USA ( $\text{Ca}_{0.012}\text{Na}_{0.32}\text{K}_{0.5}[\text{Al}_{3.01}\text{Fe}^{\text{III}}_{4.1}\text{Mn}_{0.01}\text{Mg}_{0.54}\text{Ti}_{0.02}][\text{Si}_{7.98}\text{Al}_{0.02}]\text{O}_{20}(\text{OH})_4$ ) (Van and Fripiat). Polvo color café claro; capacidad de intercambio catiónico: 76.4 meq/100 g. Los principales cationes de intercambio son  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ . La superficie de área reportada corresponde a  $51.82 (\pm 0.22) \text{ m}^2/\text{g}$  (Van y Fripiat, 2005).
- Ibuprofeno ( $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ), 98% Sigma Aldrich. Polvo homogéneo color blanco, olor y sabor característico, poco soluble en agua, soluble en alcohol y otros solventes orgánicos. Su punto de fusión es de  $75 \text{ }^\circ\text{C}$  y su pKa de 5.2. Se debe almacenar en frasco herméticamente cerrado (Index Merck).
- Hidróxido de sodio (NaOH), 98.1% J. T Baker. Reactivo ACS.
- Ácido clorhídrico (HCl), 34% J. T. Baker.
- Fosfato monobásico de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), 99% J. T. Baker.
- Fosfato dibásico de sodio ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), 99.3% J. T. Baker.
- Bromuro de potasio (KBr), 99% Sigma Aldrich. Antes de utilizarlo se colocó en la mufla a  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h para retirar toda la humedad.
- Acetonitrilo ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$ ), HPLC J.T. Baker.
- Ácido trifluoroacético TFA ( $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ ), 99% Sigma Aldrich.
- Disoluciones pH 7 y 10 estándar, High Purity.
- Agua desionizada mediante un sistema de agua pura Barnstead Nanopure 4741 (Iowa, USA). La conductividad experimental determinada fue de  $17.4 \text{ M}\Omega \text{ cm}$ .

### 3.2. Materiales y equipos.

- Microscopio electrónico de barrido JEOL, JSM-6390. Equipado con un detector de electrones secundarios para obtener imágenes de alta resolución (SEI) (Secondary Electron Image) y un detector de energía dispersiva (EDS) Las imágenes son colectadas y procesadas con el software INCA Analyzer.
- Equipo TA Instruments TGA Q500 V20.8 Build 34. Software utilizado Universal Analysis de TA Instruments.
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución, Hewlett Packard 1100. Software utilizado fue HPLC IQ Method & Run Control Hewlett Packard.
- Cromatógrafo de líquidos, Waters Modelo I 525. Equipado con dos detectores UV arreglo de diodos, Waters 2996 y espectrómetro de masas, Bruker modelo Esquire 6000.
- Espectrofotómetro de infrarrojo (IR), Varian 3100 FT-IR.
- Centrífuga, Sorvall RC-SB Refrigerated, con rotor, Du Pont Instruments Sorvall SS-34.
- Potenciómetro, Beckman modelo 720. Se calibró con disoluciones de pH 7 y 10
- Agitador orbital, Lab-line instruments modelo 4690.
- Balanza analítica Sartorius modelo R200D.
- Parrilla de agitación.
- Vasos de precipitados Pirex o Kimax Clase A.
- Matraces aforados de Pirex o Kimax Clase A.
- Pipetas volumétricas de Pirex o Kimax Clase A.

- Frascos de polietileno Nalgene de 25 mL.
- Mortero de ágata.
- Agitador magnético.
- Desecador de sílica gel.
- Micropipetas de 5 y 10 mL, Transferpette<sup>®</sup>
- Membranas de 0.02  $\mu\text{m}$  Whatman<sup>®</sup>
- Tubos de centrifuga, Bekman<sup>®</sup> con capacidad de 38 mL

### 3.3. Procedimiento

#### 3.3.1. Preparación de disoluciones

1. Tanto el material de vidrio como los frascos de polietileno se sometieron a un proceso de lavado el cual consistió en utilizar agua corriente, solución jabonosa, agua corriente, ácido nítrico al 10 %. Por último se enjuagó con agua destilada seguido de un segundo enjuague con agua desionizada.
2. Para la realización de todo el experimento se utilizó el agua desionizada Barnstead Nanopure (17.4 M $\Omega$  cm) a la cual en lo sucesivo se le denominará agua.

3.3.1.1. *Disolución de hidróxido de sodio 1 %.* Se disolvió hidróxido de sodio para tener 10 mL de disolución. Se preparó tantas veces como fue necesario.

- 3.3.1.2. *Disolución de ácido clorhídrico 10 %.* Se transfirió 1 mL de ácido clorhídrico concentrado a un matraz aforado de 10 mL, se completó con agua.
- 3.3.1.3. *Disolución del blanco.* A 250 mL de agua se le añadieron alícuotas de 2 mL de hidróxido de sodio al 1 %. Con ayuda del potenciómetro se verificó el pH del agua y se ajustó a pH 7 con una disolución de ácido clorhídrico al 10 %.
- 3.3.1.4. *Disoluciones de ibuprofeno 1000, 500 y 250  $\mu\text{M}$ .* Para cada concentración se hicieron triplicados. Se disolvieron 0.02 ( $\pm 0.001$ ) g de ibuprofeno en 2 mL de hidróxido de sodio al 1 %. Se añadieron 70 mL de agua. El pH fue verificado con un potenciómetro y mediante agitación constante se ajustó a neutro con ácido clorhídrico al 10 %. Se completó con agua a un volumen de 100 mL para tener una concentración final de 1000  $\mu\text{M}$ . La concentración de 500  $\mu\text{M}$  se preparó con 12.5 mL la disolución de ibuprofeno 1000  $\mu\text{M}$ . Se completó el volumen con la disolución del blanco para tener 25 mL de disolución. Por otra parte, para la disolución de 250  $\mu\text{M}$  se utilizaron 6.25 mL de la disolución de ibuprofeno 1000  $\mu\text{M}$ . Se completó el

volumen con la disolución del blanco a 25 mL. Finalmente se verificó el pH de todas las soluciones preparadas.

### 3.3.2. Pruebas Preliminares

#### 3.3.2.1. *Solubilidad del ibuprofeno en medio acuoso*

En un vaso de precipitados de 50 mL se colocó en suspensión 0.01 ( $\pm$  0.001) g de ibuprofeno con 15 mL de agua. Se introdujo un agitador magnético y se colocó el vaso en agitación constante. Mediante goteo se añadió una disolución de hidróxido de sodio 0.1 M recién preparada, hasta que se comprobó visualmente la disolución del ibuprofeno y después se registró el valor de pH.

Se realizó un segundo ensayo con una solución de hidróxido de sodio más diluida que en el primer ensayo. Para ello en un vaso de 100 mL se disolvieron 0.02 ( $\pm$  0.001) g de ibuprofeno en 2 mL de hidróxido de sodio al 1%. Se añadieron 40 mL de agua y se colocó el vaso en agitación constante. Se midió el valor de pH y se ajustó el pH a 7 con una solución de ácido clorhídrico al 10 %. Después de 24 h se volvió a medir el valor de pH.

Al finalizar las pruebas se preparó el medio para realizar el estudio de interacción con la montmorillonita.

### 3.3.2.2. *Porcentaje de humedad en la montmorillonita (SWy-2).*

Se pesaron por triplicado dos charolas de aluminio vacías. En cada una de ellas, se colocaron 0.2 ( $\pm$  0.02) g de montmorillonita, se confirmó el peso por triplicado. Ambas charolas fueron sometidas a una temperatura de 110 °C durante 1 h 20 min en la mufla. Posteriormente se dejaron enfriar en un desecador. Cuando alcanzaron la temperatura ambiente cada charola se pesó por triplicado. El procedimiento se repitió hasta obtener peso constante. El porcentaje de humedad se determinó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Eq (1)..... \% Humedad} = \frac{\bar{m}_1 - \bar{m}_2}{\bar{m}_2} \times 100$$

Donde

$\bar{m}_1$ : Promedio de la masa de la montmorillonita húmeda

$\bar{m}_2$ : Promedio de la masa de la montmorillonita seca

Con base en el resultado del porcentaje de humedad en la montmorillonita se hicieron las correcciones en los pesos utilizados.

### 3.3.3. Interacción entre la montmorillonita y el ibuprofeno.

Para el desarrollo del estudio de la interacción fármaco-arcilla, los experimentos se efectuaron por triplicado. Las condiciones de reacción fueron temperatura ambiente y pH 7.

Se preparó una batería de tres frascos de polietileno de 25 mL. En cada uno se pesaron en una balanza, Sartorius R200D2, 0.04 ( $\pm$  0.002) g de montmorillonita y se añadieron 10 mL de disolución de ibuprofeno de

concentración 250, 500 y 1000  $\mu\text{M}$ , respectivamente. La muestra control de la montmorillonita se preparó con una alícuota de 10 mL de la solución del blanco y 0.04 ( $\pm$  0.002) g de montmorillonita. Todas las soluciones se agitaron manualmente para tener a la montmorillonita en suspensión. Posteriormente, los frascos se colocaron en un agitador orbital durante 91 h a 240 r.p.m. Una vez pasado el tiempo de reacción, las suspensiones se colocaron en tubos para centrifuga y se centrifugaron a 35000 r.p.m. durante 2 h a una temperatura de 4 °C. En seguida se recuperaron dos fases. La fase acuosa que contenía reactivos solubles, se almacenó en frascos de polietileno y se conservaron en refrigeración para su posterior análisis. La fase sólida, que contenía a la montmorillonita tratada se colocó en un desecador a T.A. durante dos días. Finalmente, la montmorillonita se homogenizó con la ayuda de un mortero de ágata para realizar su análisis.

Las disoluciones control se prepararon con el resto de las disoluciones de ibuprofeno y la del blanco. A tres frascos de polietileno de 25 mL se transfirieron 10 mL de la disolución de ibuprofeno de concentración 250, 500 y 1000  $\mu\text{M}$  y se les dio el mismo tratamiento que las muestras.

#### 3.3.4. Determinaciones cuali-cuantitativas en fase acuosa.

La determinación semicuantitativa del ibuprofeno en solución se realizó a través de la técnica de CLAR en la que se utilizó una columna de fase reversa, Nucleosil 100-5 C8. La fase móvil consistió en una mezcla de ácido trifluoroacético al 0.1 % con acetonitrilo en una proporción 50:50. A la columna se le inyectaron cerca de 50  $\mu\text{L}$  de las soluciones muestra recuperadas con un

flujo de  $1 \text{ mL min}^{-1}$ . El tiempo del análisis fue de 7 min. Se registraron los cromatogramas con un detector UV, Hewlett Packard, a una longitud de onda de 264 nm y se midieron las áreas de los picos. Se identificaron los picos correspondientes al ibuprofeno por comparación con los tiempos de retención de las soluciones control que fueron inyectadas de manera similar.

En el análisis CLAR-Masas (Bruker Esquire 6000) se emplearon únicamente las disoluciones control y muestra de concentración  $1000 \mu\text{M}$  de ibuprofeno. A la columna, (Zorbax Bonus-RP 100 x 2.0 mm 3.5  $\mu\text{m}$ ) se le inyectó aproximadamente  $50 \mu\text{L}$  de la disolución de ibuprofeno con un flujo de  $0.2 \text{ mL min}^{-1}$ . La fase móvil se preparó con una mezcla de ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1% con acetonitrilo en una proporción 50:50 y un tiempo de análisis de 50 min. El cromatograma se registró con un detector de UV arreglo de diodos, a una longitud de onda de 254 nm. El eluyente cromatográfico se introdujo en una fuente de ionización a una presión de 25 psi. Se utilizó un flujo de gas de secado de  $7 \text{ mL min}^{-1}$  y una trampa de iones de polaridad positiva. Se compararon las masas de los fragmentos (iones) de la disolución muestra detectadas con las masas de los fragmentos de la disolución control.

### 3.3.5. Determinaciones cualitativas en fase sólida

La caracterización de la montmorillonita como tal y la que estuvo en contacto con las tres concentraciones de ibuprofeno se hizo con el fin de observar si presenta diferencias debidas a su exposición al fármaco.

Para realizar el análisis en IR, primero se homogenizó aproximadamente 0.003 g de la muestra con 0.04 ( $\pm 0.006$ ) g de bromuro de potasio. Mediante la



técnica reflectancia difusa las muestras fueron analizadas en la región del espectro de 4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ .

En el análisis de TGA se colocó aproximadamente 10 mg de las muestras de montmorillonita en la termobalanza y fueron calentadas hasta llegar a 800 °C. Se utilizaron las siguientes condiciones termogravimétricas: velocidad del flujo de calentamiento de 10 °C  $\text{min}^{-1}$ , flujo de gas  $\text{N}_2$  100 mL  $\text{min}^{-1}$  y tiempo de purga inicial de 5 min. En el termograma se registraron las diferentes pérdidas de peso en función de la temperatura.

Para el estudio de Microscopia Electrónica de Barrido acoplado a la energía Dispersiva de Rayos-X (MEB-EDS), las muestras se colocaron sobre el portamuestras del microscopio y se recubrieron de oro para que tuvieran una superficie homogénea y conductora. Enseguida se pusieron dentro de la columna de vacío del microscopio a través de una puerta hermética. Finalmente las imágenes obtenidas fueron analizadas.

## 4. Resultados y Discusión

### 4.1. Pruebas Preliminares

En la primera prueba se analizó la influencia del pH en la solubilidad del ibuprofeno en agua y la estabilidad del ibuprofeno en solución. De la prueba de solubilidad se observaron cuatro aspectos importantes enlistados a continuación:

1. Al colocar el ibuprofeno en agua se formó una suspensión cuyo valor de pH fue de 4.5.
2. La solubilidad del ibuprofeno fue gradual conforme se añadió la solución de hidróxido de sodio 0.1 M. A partir de  $\text{pH} = 6.8 (\pm 0.01)$ , el ibuprofeno se encontró disuelto por completo.
3. Se observó que para mantener al ibuprofeno en una solución de  $\text{pH} = 7$ , fue necesario primero disolverlo en un medio alcalino con el hidróxido de sodio al 1% y después neutralizar con el ácido clorhídrico. De no seguir dicho procedimiento aumenta la posibilidad de formar un precipitado o simplemente una cantidad de ibuprofeno queda sin disolver.
4. Es posible mantener al ibuprofeno en solución acuosa siempre que el valor de  $\text{pH} \geq 7$ .

En cuanto a la segunda prueba, la montmorillonita presentó un porcentaje de humedad del 6.01 ( $\pm 0.004$ ) %, este resultado se obtuvo de la Ecuación 1 descrita en el apartado 3.3.2.2.

Los resultados de ambas pruebas fueron determinantes para llevar a cabo el experimento de la interacción entre el ibuprofeno y la montmorillonita. Con la primera prueba se establecieron las condiciones necesarias para mantener al ibuprofeno en solución en medio acuoso.

La segunda prueba sirvió para ajustar el peso de la montmorillonita utilizada considerando su porcentaje de humedad.

#### 4.2. Fase acuosa (análisis del ibuprofeno en solución)

Se realizaron estudios en la fase acuosa para determinar el efecto de la composición en el mecanismo de interacción de ibuprofeno con montmorillonita a pH 7 y T.A. Se utilizaron concentraciones de ibuprofeno correspondientes a 250, 500 y 1000  $\mu\text{M}$ , con el propósito de observar el efecto que tiene incrementar la concentración de ibuprofeno en la interacción con la montmorillonita.

Los cambios en la composición del medio provocados por la interacción con la montmorillonita se distinguieron mediante la comparación de los espectros de masa de la solución muestra con los de la solución control.

#### 4.2.1. Cuantificación de ibuprofeno en solución mediante la cromatografía de alta resolución (CLAR)

Para la cuantificación de ibuprofeno en solución se estableció una curva de calibración de concentración contra respuesta medida (Figura B1, Anexo B). El pico principal detectado en los cromatogramas de las soluciones muestra tiene la misma tendencia que de las soluciones control (Figuras B2-20, Anexo B). Dicho pico se registró en un tiempo de retención promedio de 4.2 min.

En la Tabla 2 se enlistan los valores promedio de concentraciones de ibuprofeno calculados con respecto al valor teórico.

**Tabla 2. Valores de concentración de ibuprofeno en solución calculados con respecto a la concentración nominal**

Concentración de inicial de ibuprofeno en solución ( $\mu\text{M}$ )	Después de tratamiento	
	Sin montmorillonita	Con montmorillonita
	$(\bar{x}^a \pm s^{b,c})$	$(\bar{x}^a \pm s^{b,d})$
250	$215 \pm 12$	$222 \pm 9$
500	$480 \pm 25$	$509 \pm 9$
1000	$869 \pm 21$	$787 \pm 61$

(a) Promedio de los valores obtenidos de las concentraciones de ibuprofeno,

(b) Desviación estándar

(c) Coeficiente de variación,  $\text{C.V.} = \frac{\sum^s}{\sum^x} \times 100 = 3.7$

(d) Coeficiente de variación,  $\text{C.V.} = \frac{\sum^s}{\sum^x} \times 100 = 5.2$

Los valores de la Tabla 2 muestran que la cantidad de ibuprofeno adsorbido a la superficie de la arcilla se encuentra por debajo del límite de detección de absorbancia UV-Visible.

De acuerdo a los resultados obtenidos por CLAR, no se tuvo evidencia suficiente para determinar si hubo cambios en la composición del medio en las soluciones muestra debido a la presencia de la montmorillonita con respecto a las soluciones control. A tal efecto se utilizó la CLAR-Masas.

#### 4.2.2. Determinación de compuestos solubles a través de la Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a la Espectrometría de Masas (CLAR-Masas)

Con la técnica CLAR-Masas se analizaron de manera cualitativa las disoluciones control y muestra, únicamente de concentración 1000  $\mu\text{M}$ , ya que con dicha concentración se aprecia más el efecto que tendría la interacción con la montmorillonita que con las de menor concentración.

En el método CLAR-Masas se modificó el sistema cromatográfico, para obtener una mayor separación entre picos. La modificación consistió en disminuir el flujo e incrementar el tiempo de análisis (apartado 3.3.4). Lo cual dio como resultado la detección de tres picos principales (1, 2, 3) en los cromatogramas de la solución muestra y tres picos principales (1, 6, 7) en los cromatogramas de la solución control (Figura 11).

Los tiempos de retención de los picos registrados correspondientes al cromatograma de la solución muestra expuso sus señales en 1.6, 9.2 y 9.5 min (Figura 11b); mientras que la solución control fueron en 1.6, 9.0 y 9.7 min

(Figura 11a). La similitud en los tiempos de retención de ambos cromatogramas, indica que se conservan los mismos compuestos en la solución muestra que interaccionó con la montmorillonita y en la solución control. No obstante, a diferencia con el estudio en CLAR, se observaron pequeñas diferencias en los cromatogramas, por ejemplo; en el de la solución muestra se apreció una mejor definición en sus señales 2 y 3 cuyas intensidades fueron de  $17 \times 10^4$  y  $5 \times 10^4$  respectivamente, mientras que las señales 6 y 7 de la solución control tuvieron una intensidad de  $3 \times 10^4$  y  $1 \times 10^4$ .

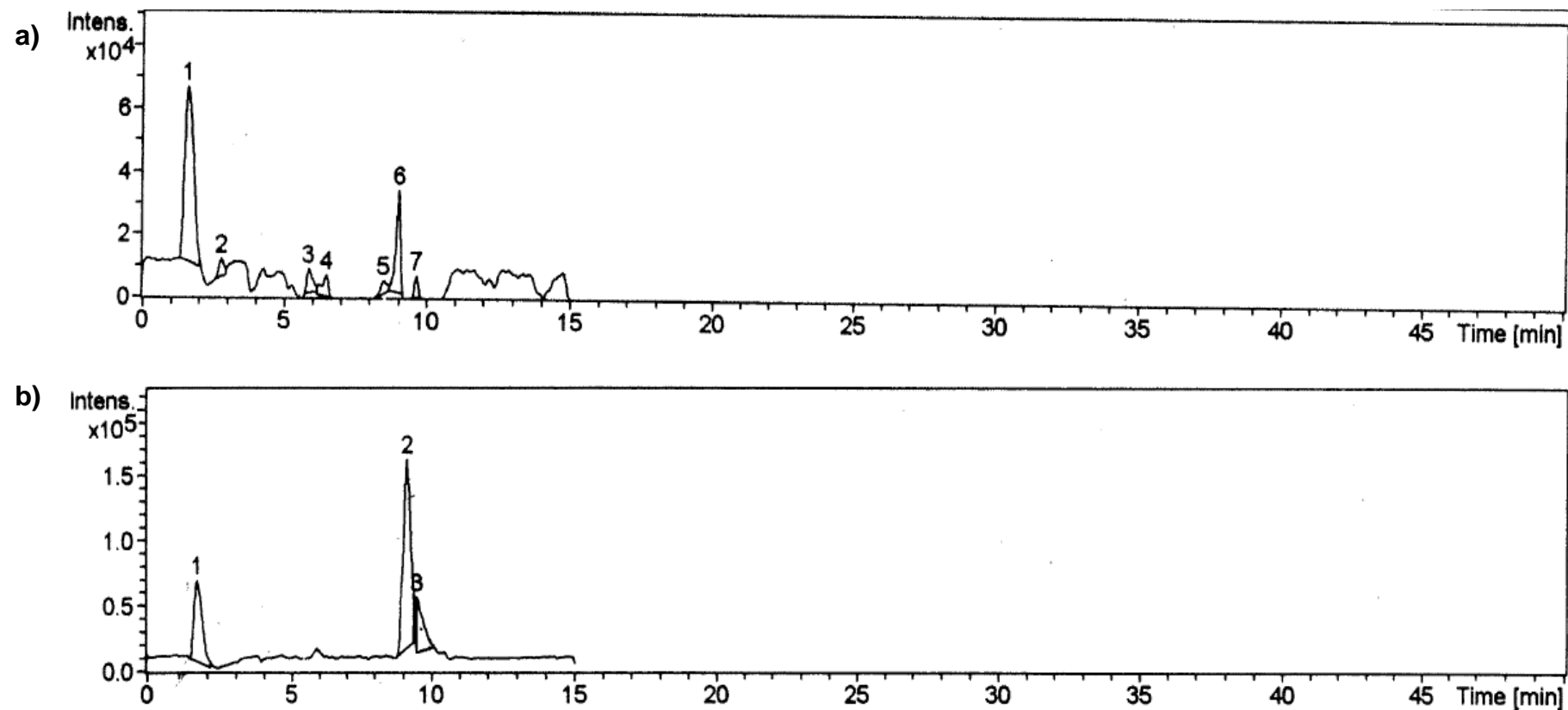


Figura 11. Cromatogramas de las disoluciones de ibuprofeno  $1000 \mu\text{M}$  de pH 7 a  $\text{pH} \leq 8$ , en las siguientes condiciones de reacción. **a)** solución control. **b)** solución muestra, después de estar en contacto durante 91 h con la montmorillonita.

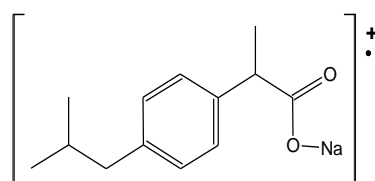
La espectrometría de masas permitió distinguir la abundancia relativa de los fragmentos iónicos de los tres compuestos detectados en cada cromatograma de la Figura 11. Los espectros de masa correspondientes a los productos de reacción detectados en cromatografía se muestran en la Figura 18.

En cada espectro de masas se detectó un ion molecular con una relación masa carga ( $m/z$ ) de 285 la cual es mayor a la del ibuprofeno que corresponde a 207  $m/z$ . La diferencia de  $m/z$  es de 78, esto indica que el ibuprofeno se encuentra unido a dos iones sodio y dos iones oxígeno provenientes del hidróxido de sodio que perdieron el protón.

La abundancia relativa  $m/z$  de cada fragmento iónico obtenido, se determinó a partir del pico base<sup>2</sup>. A continuación se describe a que fragmentos iónicos de los compuestos 1, 2 y 3 de la solución muestra corresponde cada pico base:

1. A un tiempo de retención de 1.6 min se obtuvo un pico base de 227.1  $m/z$  (Figura 18a.1) correspondiente a la fracción molecular del ibuprofeno sódico.

**Figura 12. Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 1 de la solución muestra.**

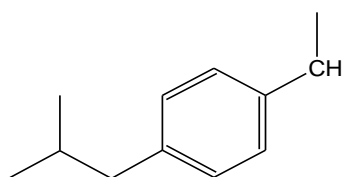


<sup>2</sup> El pico base es el pico con mayor intensidad en el espectrograma. Se le asigna una intensidad relativa del 100 % (Rouessac, Rouessac, 2003).



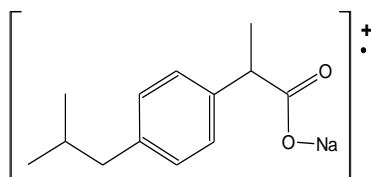
2. A un tiempo de retención de 9.2 min se obtuvo un pico base de 161.6  $m/z$  (Figura 18b.1) correspondiente a la fracción molecular del ibuprofeno sin el grupo carboxilo.

**Figura 13. Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 2 de la solución muestra.**



3. A un tiempo de retención de 9.5 min se obtuvo un pico base de 229.4  $m/z$  (Figura 18c.1) correspondiente a la fracción molecular del ibuprofeno sódico.

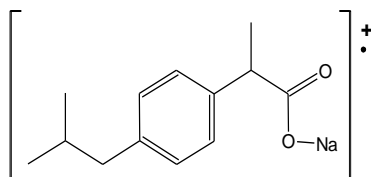
**Figura 14. Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 3 de la solución muestra.**



El análisis de los fragmentos iónicos correspondientes a los picos bases de los compuestos 1, 6 y 7 de la solución control se describe a continuación:

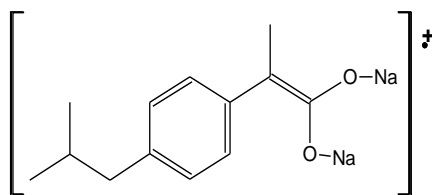
4. A un tiempo de retención de 1.6 min se obtuvo un pico base de 227  $m/z$  (Figura 18a) propio de la fracción molecular del ibuprofeno sódico.

**Figura 15. Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 1 de la solución control.**



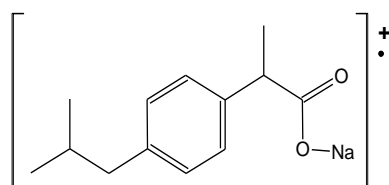
5. A un tiempo de retención de 9.2 min se obtuvo un pico base de 251.3  $m/z$  (Figura 18b) correspondiente a la fracción molecular del ibuprofeno con dos iones sodio ( $\text{Na}^+$ ).

**Figura 16. Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 6 de la solución control**



6. A un tiempo de retención de 9.7 min se obtuvo un pico base de 229.8  $m/z$  (Figura 18c.) correspondiente a la fracción molecular del ibuprofeno sódico.

**Figura 17. Fórmula estructural de la fracción molecular del pico base correspondiente al compuesto 7 de la solución control.**



A primera instancia se visualizó que los compuestos 2 y 6 presentaron el mismo comportamiento cromatográfico; sin embargo, el análisis de estos compuestos mostró diferentes picos base en sus espectrogramas. El compuesto 2 mostró un pico base a 161.6  $m/z$ ; por su parte el espectro del compuesto 6 mostró un pico base en 251.3  $m/z$ . Estas discrepancias en los resultados obtenidos se explican debido a que el compuesto 6 se encuentra saturado por iones sodio ( $\text{Na}^+$ ). Las implicaciones mecánísticas conllevan a la predicción de un doble enlace en el grupo carboxilo, tal como se muestra en la Figura 16. Asimismo, los resultados experimentales muestran que el compuesto 2 no está saturado con  $\text{Na}^+$  denota ruptura de enlace con el grupo funcional carbonato para dar pie a la formación del fragmento iónico mostrado en la Figura 13.

Al comparar los resultados experimentales para los compuestos 1 de la solución muestra y control (Figura 18a y 18a.1) se observan tiempos de retención de retención de 1.6 min con picos base a 227.1  $m/z$ , no obstante sus

patrones de fragmentación iónica presentaron una intensidad relativa o abundancia relativa distinta (Tabla 3).

Finalmente el compuesto 3 mostró los mismos resultados experimentales en cromatografía que el compuesto 7, aunque con un diferente patrón de fragmentación iónica. El compuesto 3 tuvo un fragmento iónico en 207  $m/z$ , correspondiente a la masa molecular del ibuprofeno ( $C_{13}H_{18}O_2$ ) cuya intensidad relativa fue de 11.1 %. Dicho fragmento no se apreció en el compuesto 7 de la solución control, lo cual corrobora que en la solución control el ibuprofeno se encuentra saturado por el ion  $Na^+$  proveniente de la disolución del hidróxido de sodio utilizado para disolver el ibuprofeno en agua.

De acuerdo a los resultados del estudio CLAR-Masas, se deduce que la interacción del ibuprofeno con la montmorillonita da pie al fenómeno de intercambio iónico entre el ion  $Na^+$  y las cargas negativas del espacio interlamilar de la montmorillonita. En consecuencia existe una competencia por los sitios activos entre el sodio y el ibuprofeno, de tal manera que este último mantiene una concentración invariable en solución.

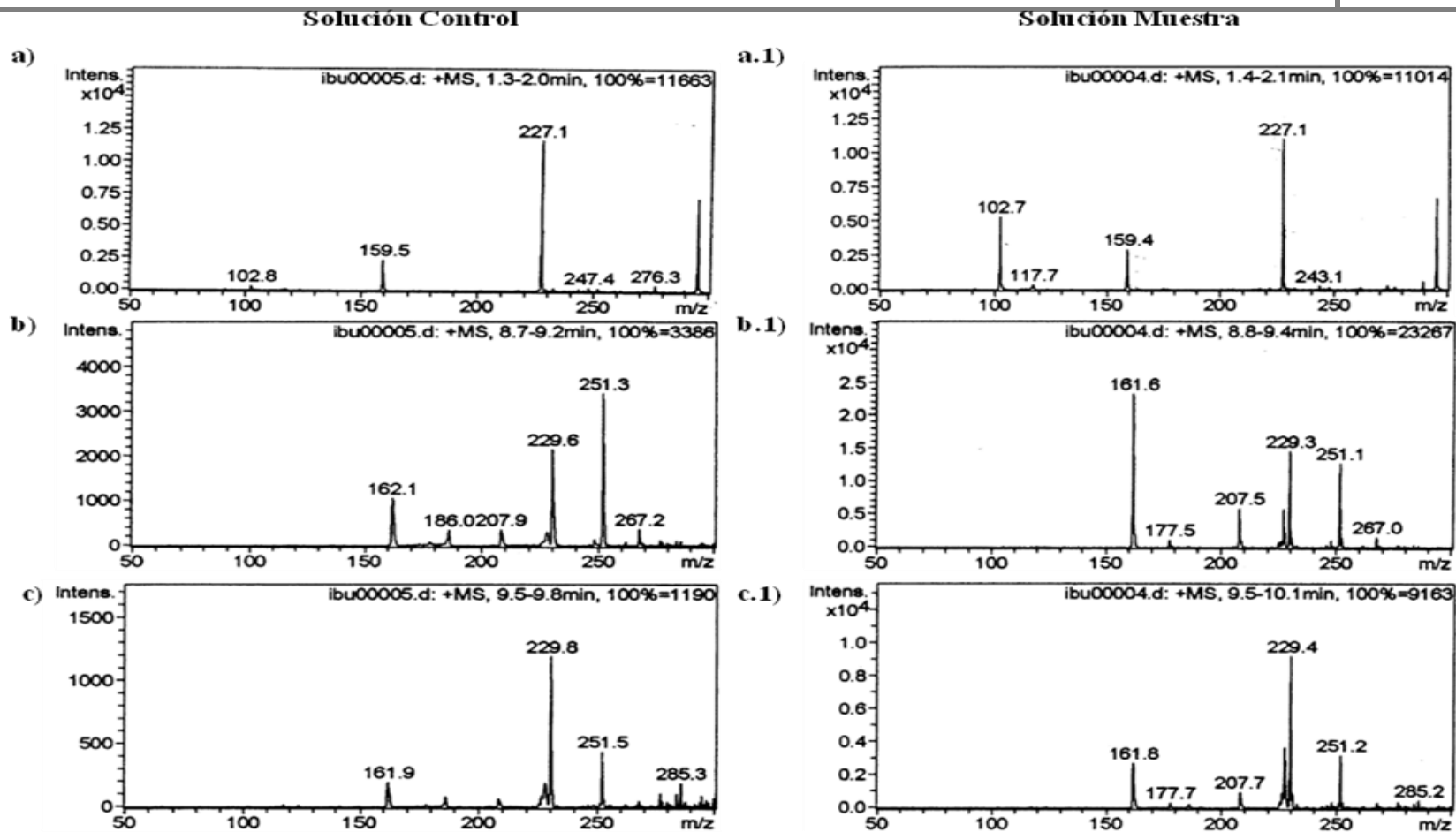


Figura 18. Identificación de productos de reacción mediante sus espectros de masa. **a)** Compuesto 1 al tiempo de retención de 1.6 min, **b)** Compuesto 6 al tiempo de retención de 9.0 min, **c)** Compuesto 7 al tiempo de retención de 9.7 min, **a.1)** Compuesto 1 al tiempo de retención de 1.6 min, **b.1)** Compuesto 2 al tiempo de retención de 9.2 min **c.1)** Compuesto 3 al tiempo de retención de 9.5 min.

**Tabla 3. Análisis de los fragmentos iónicos detectados en los espectrogramas.**

Solución control				Solución muestra			
Compuesto	<i>m/z</i>	Intensidad	I. relativa (%)	Compuesto	<i>m/z</i>	Intensidad	I. relativa (%)
1	pb. = 227.1	1.10 x 10 <sup>4</sup>	100	1	pb. = 227.1	1.15 x 10 <sup>4</sup>	100
	276.3	0.05 x 10 <sup>4</sup>	4.5		159.4	0.30 x 10 <sup>4</sup>	26.0
	159.5	0.25 x 10 <sup>4</sup>	22.7		117.7	0.05 x 10 <sup>4</sup>	4.3
	102.8	0.05 x 10 <sup>4</sup>	4.5		102.7	0.55 x 10 <sup>4</sup>	47.8
6	pb. = 251.3	3400	100	2	pb. = 161.6	2.8 x 10 <sup>4</sup>	100
	267.2	200	5.8		267.0	0.1 x 10 <sup>4</sup>	3.5
	229.6	2200	64.7		251.1	1.2 x 10 <sup>4</sup>	42.8
	207.9	200	5.8		229.3	1.4 x 10 <sup>4</sup>	50.0
	162.1	1000	29.4		207.5	0.6 x 10 <sup>4</sup>	21.4
7	pb. = 229.8	1150	100	3	pb. = 229.4	0.9 x 10 <sup>4</sup>	100
	285.3	200	17.3		285.2	0.05 x 10 <sup>4</sup>	5.5
	251.5	400	34.7		251.2	0.3 x 10 <sup>4</sup>	33.3
	161.9	200	17.3		207.7	0.1 x 10 <sup>4</sup>	11.1
					161.8	0.25 x 10 <sup>4</sup>	27.7

Significados: pb: pico base, *m/z*: masa-carga, I. relativa: intensidad de un pico en comparación con la del pico base, expresada en porcentaje

$\left( \frac{I_{m/z}}{I_{pb}} \times 100 \right)$ . Los valores reportados en la literatura del ibuprofeno en solución son pb = 161, *m/z* = 232, 263, 278 (Molnár-Perl, 2008)

#### 4.3. Fase sólida (análisis de la montmorillonita)

La montmorillonita fue expuesta a diferentes concentraciones de ibuprofeno; 0 (como lote testigo), 250, 500 y 1000  $\mu\text{M}$ , para analizar el efecto del incremento en la concentración de ibuprofeno sobre la montmorillonita.

##### 4.3.1. Análisis por espectroscopia de Infrarrojo (IR)

Los espectros de los diferentes tratamientos de la montmorillonita con ibuprofeno se muestran en la Figura 19. En ellos se observó que las bandas de absorción características de la montmorillonita se intensificaron conforme se incrementó la concentración de ibuprofeno.

En una longitud de onda de aproximadamente  $3420\text{ cm}^{-1}$ , se apreció una banda de absorción únicamente en la montmorillonita que fue tratada con el ibuprofeno de concentración 1000  $\mu\text{M}$  (Figura 19 d). Dicha banda se atribuye a las vibraciones de tensión del grupo hidroxilo (OH) del agua localizada en el espacio interlaminar de la arcilla. Este resultado indica que a mayor concentración de ibuprofeno en solución, la montmorillonita presenta una mayor hidratación en su espacio interlaminar.

Cabe destacar que a pesar de las modificaciones en el espectro de IR de la montmorillonita que interaccionó con el ibuprofeno, no se apreciaron las señales de absorción características del ibuprofeno como son la del grupo carboxilo y la de los metilos y metilenos, lo cual se explica a que aún cuando la adsorción de ibuprofeno es pobre, existe un efecto en los cambios morfológicos

en la arcilla posiblemente debido a la transferencia de protones, por tanto produce estabilidad coloidal.

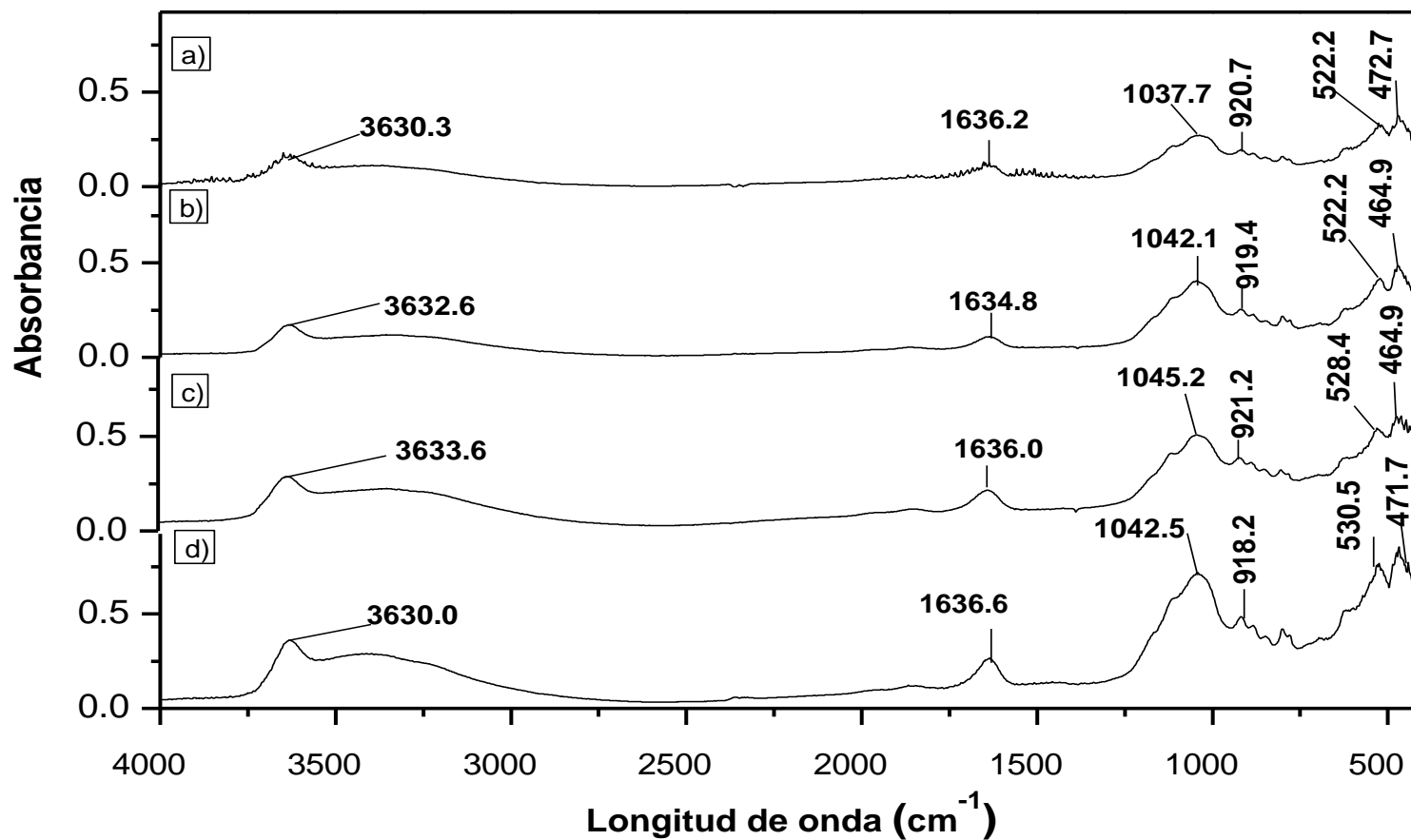
**Tabla 4. Observaciones IR de la montmorillonita.**

Referencia <sup>a</sup>	Número de Onda (cm <sup>-1</sup> )		Tipo de Vibración
	Experimental		
	SWy-2	SWy-2 con IBU	
524	522.2	522.2-530.5	Tensión Al-O-Si
917	920.7	919.4-921.2	Tensión AlAlOH
1041	1037.7	1042.1-1045.2	Tensión Si-O
1634	1636.2	1634.8-1636.6	Flexión OH del agua superficial
3632	3630.3	3630.0-3633.6	Tensión OH estructural
3422	-	3420	Tensión OH del agua interlaminar

<sup>a</sup> Datos tomados de Madejova y Komadel (2001).



Figura 19. Espectro en IR de la montmorillonita (Swy-2) después de reaccionar con diferentes soluciones de ibuprofeno: a) 0 (SWy-2 con agua), b) 250  $\mu\text{M}$ , c) 500  $\mu\text{M}$  y agua) y d) 1000  $\mu\text{M}$ .



#### 4.3.2. Estudio por Termogravimetría (TGA)

En la Figura 20 se muestra el análisis termogravimétrico de la montmorillonita expuesta a dos medios acuosos. A partir de las derivadas de los termogramas registrados (Figuras C1-4, Anexo C) se seleccionaron tres límites de temperatura, en los cuales se registró un porcentaje de variación de peso (Tabla 5).

En el primer intervalo de temperatura de 25 a 110 °C, se registró una pérdida de peso correspondiente a la evaporación del agua adsorbida por la montmorillonita (Guggenheim y Koster Van Groos, 2001), la cual fue ligeramente mayor en la tratada con el ibuprofeno 250, 500 y 1000  $\mu\text{M}$  que en la testigo (concentración de ibuprofeno 0  $\mu\text{M}$ ; Figura 20a).

Así mismo se detectó una segunda pérdida de peso adjudicada a la deshidroxilación de la montmorillonita en el intervalo de temperatura de 110 a 605 °C (Guggenheim y Koster Van Groos, 2001; Figura 20b). Puesto que los grupos hidroxilos son propios de la estructura de la arcilla, en este intervalo de temperatura, no se presentaron diferencias significativas en el porcentaje de la variación de peso en ninguno de los casos.

Finalmente en el tercer intervalo de temperatura de 605 a 800 °C, no se observaron pérdidas de peso (Figura 20c).

Del estudio termogravimétrico se concluye que al exponer a la montmorillonita a un medio acuoso, su espacio interlamilar presenta una mayor hidratación en presencia del ibuprofeno, aunque no se atribuye a la interacción de la superficie de la montmorillonita con el ibuprofeno debido a que éste último se descompone por debajo de los 100 °C (Figura C-5, Anexo C).

**Tabla 5. Datos del análisis TGA de la montmorillonita.**

Concentración de ibuprofeno disolución ( $\mu\text{M}$ )	Variación de Peso (%)		
	25-100 ( $^{\circ}\text{C}$ ) <sup>a</sup>	110-605 ( $^{\circ}\text{C}$ ) <sup>a</sup>	605-800 ( $^{\circ}\text{C}$ ) <sup>a</sup>
0	3.6	4.5	0.05
250	4.8	4.4	0.02
500	4.8	4.4	0.01
1000	4.5	4.5	0.02

<sup>a</sup>Intervalos de temperatura en donde se registraron las pérdidas de peso

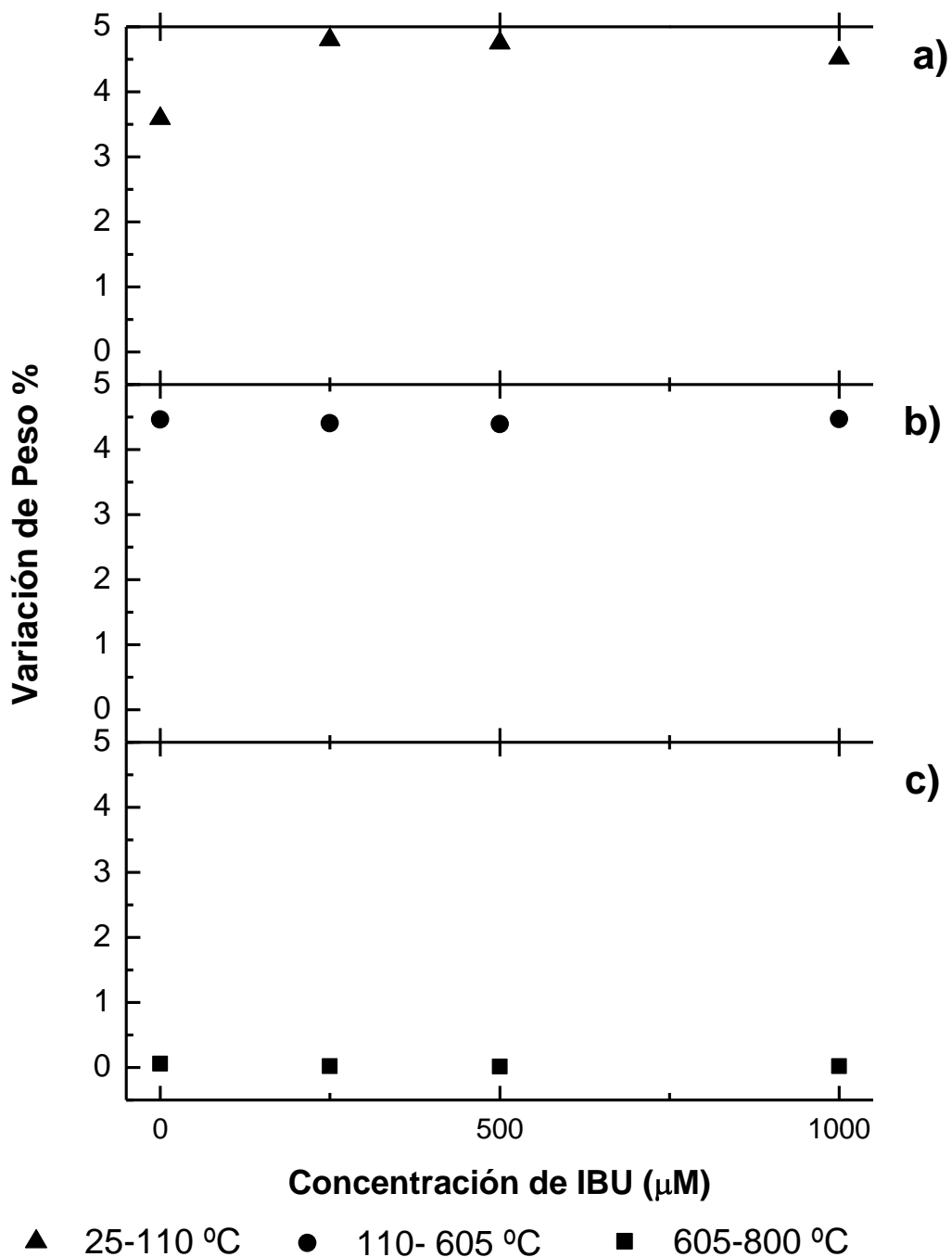


Figura 20. Representación gráfica del porcentaje de variación de peso en función de la concentración de ibuprofeno a tres intervalos de temperatura.

#### 4.3.3. Análisis por Microscopía Electrónica de Barrido con Energía Dispersiva de Rayos-X (MEB-EDS)

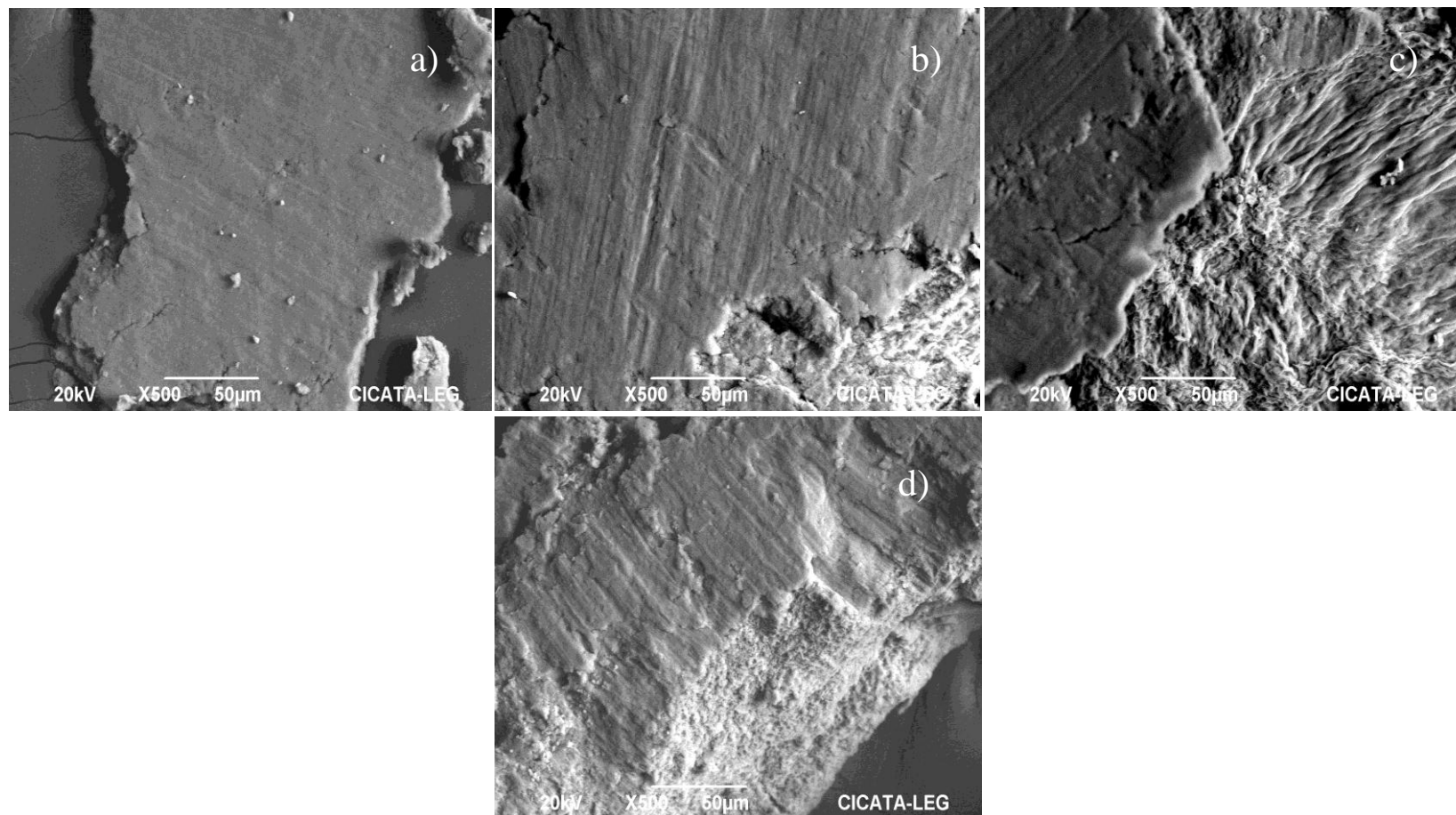
El estudio microscópico de la montmorillonita se efectuó en dos secciones: en la superficie con un aumento de 5,000 X (Figura 21) y en sus extremos con un aumento de 10,000X (Figura 22).

En la Figura 21a se muestra la micrografía de la superficie de la montmorillonita expuesta a agua en ausencia de ibuprofeno, se observó que es lisa y como una pasta. Debido a que esta arcilla fue sometida a un medio acuoso, lo que se observó fue su propiedad de hidratación natural.

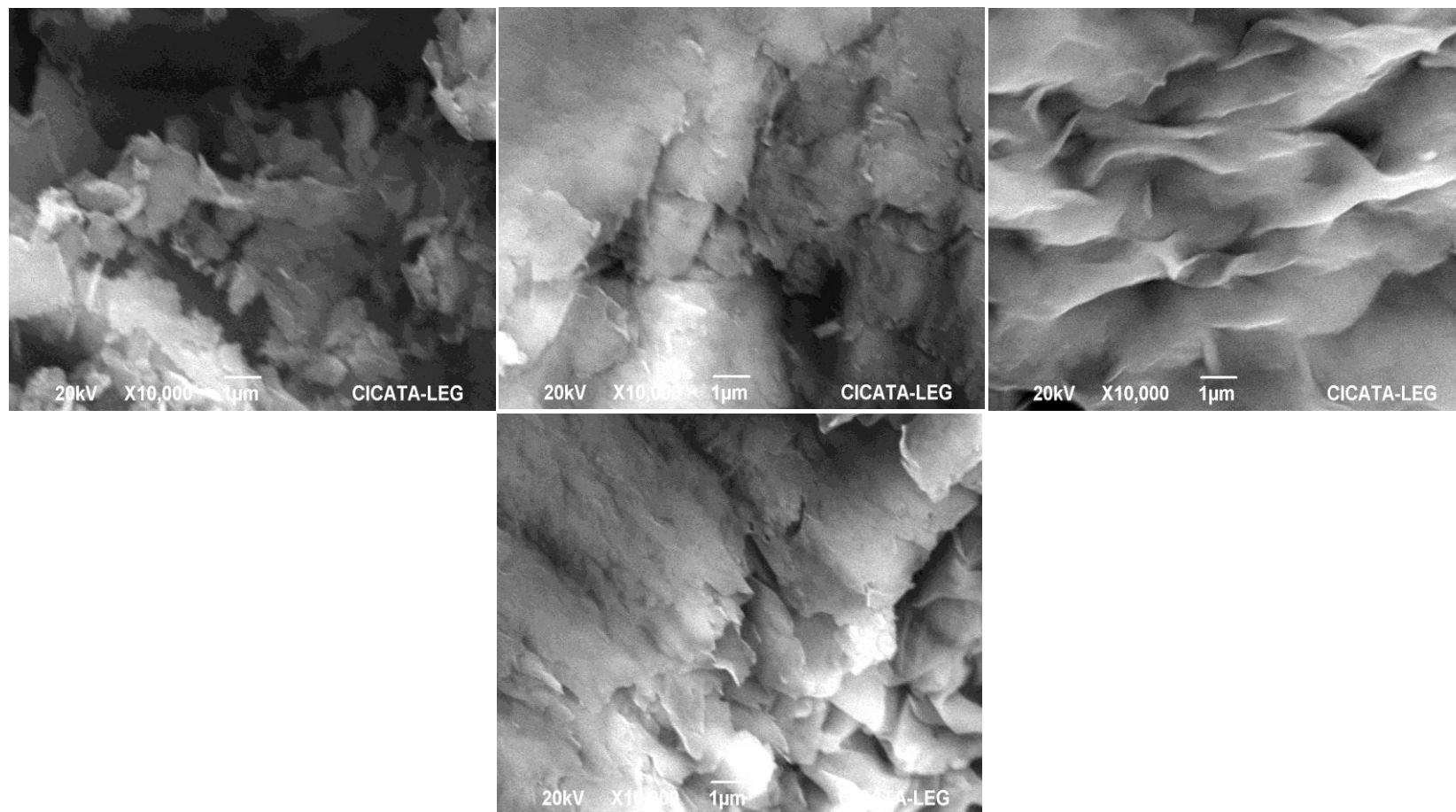
Las Figuras 21b-d muestran la superficie de la montmorillonita tratada con ibuprofeno 250, 500 y 1000  $\mu\text{M}$ . La superficie presentó rugosidades alineadas en una misma dirección. El cambio superficial se hizo más notorio conforme se incrementó la concentración de ibuprofeno.

En la Figura 22 se presentan las micrografías de las mismas muestras de montmorillonita descritas en el párrafo anterior sólo que en ellas se observó la transformación que sufrió el extremo estructural en la superficie de la montmorillonita.

La montmorillonita del lote testigo presentó una textura ondulada (Figura 22a) característica de su morfología mineral (Keller, 1976). En la muestra tratada con una solución de 250  $\mu\text{M}$  de ibuprofeno, se observaron pequeñas conglomeraciones pero se mantuvo la textura ondulada (Figura 22b). En las muestras tratadas con una solución de ibuprofeno 500  $\mu\text{M}$ , las láminas de la arcilla formaron redes encadenadas, en las que se observa todavía una estructura laminar, aunque pierde ligeramente su textura ondulada (Figura 22c).



**Figura 21. Micrografías (aumento 500X), de la superficie de la montmorillonita (SWy-2) después de 91 horas de tiempo de reacción con diferentes concentraciones de ibuprofeno a  $7 \leq \text{pH} \leq 8$ : (a) SWy-2 testigo ( $0 \mu\text{M}$ ); (b) SWy-2 y  $250 \mu\text{M}$ ; (c) SWy-2 y  $500 \mu\text{M}$ ; (d) SWy-2 y  $1000 \mu\text{M}$ .**



**Figura 22. Estudio de la arcilla montmorillonita (SWy-2) por microscopia electrónica de barrido (aumento 10,000X), analizada después de 91 horas de tiempo de reacción con diferentes concentraciones de ibuprofeno a  $7 \leq \text{pH} \leq 8$ : (a) SWy-2 testigo (0  $\mu\text{M}$ ); (b) SWy-2 y 250  $\mu\text{M}$ ; (c) SWy-2 y 500  $\mu\text{M}$ ; (d) SWy-2 y 1000  $\mu\text{M}$ .**

Por último, en las muestras expuestas a una concentración de ibuprofeno 1000  $\mu\text{M}$ , se observó una aglomeración más grande con estructuras en formas de tubos en lugar de las láminas (Figura 22d).

Las variaciones morfológicas en los extremos de la montmorillonita se debieron a que los grupos hidroxilo estructurales se encontraron expuestos e interaccionaron con el grupo funcional carboxilo del ibuprofeno. Los resultados obtenidos indican que la interacción del ibuprofeno con la superficie de la montmorillonita produjo la ionización entre el enlace oxígeno e hidrógeno ( $\text{O}\cdots\cdots\text{H}$ ) del grupo funcional OH presente en la zona de los extremos de las láminas de la arcilla (Pritchett, 1986). Dicha interacción es débil, por lo que no contribuye de manera significativa a la adsorción del ibuprofeno en la superficie de la montmorillonita. Así, la exposición de la montmorillonita a soluciones de ibuprofeno da cabida primordialmente a modificaciones morfológicas en la arcilla

Por otro lado se observó una aglomeración o coagulación entre las partículas de la montmorillonita que fue tratada con ibuprofeno. Dicha coagulación se observó sobretodo en la muestra de montmorillonita expuesta con la solución 1000  $\mu\text{M}$  de ibuprofeno. La coagulación en la arcilla suspendida en solución acuosa está determinada por el ion con carga opuesta en signo a la arcilla y es proporcionalmente inversa a la carga de valencia del ion (Sposito, 1989). Por ende se determinó que los iones de sodio  $\text{Na}^+$  solvatados que interactuaron con la montmorillonita mediante el intercambio iónico (apartado 4.2.2), fueron los que provocaron la coagulación de la montmorillonita.

En resumen los resultados de la microscopía hicieron evidente la inestabilidad de la montmorillonita posiblemente por una disminución en la



crystalinidad, dada la aparición de estructuras redondeadas. Dichos cambios se han reportado para los casos en los que las arcillas acumulan sales sódicas (Simón, 1996).

Los análisis de EDS muestran que el porcentaje atómico del hierro (Fe) en la montmorillonita disminuyó de 2.28 a 1.81 % en los lotes tratados con soluciones 250, 500 y 1000  $\mu\text{M}$  de ibuprofeno (Tabla 6). Lo mismo sucedió con el porcentaje atómico del calcio (Ca), el cual disminuyó de 1.25 a 0.585 % (Tabla 6). Ambas disminuciones porcentuales de hierro y calcio son sintomáticas de la sodificación<sup>3</sup> de la montmorillonita provocada por la adsorción de iones sodio solvatados por seis moléculas de agua. La sodificación se confirmó con los resultados experimentales obtenidos para el caso de la montmorillonita con 1000  $\mu\text{M}$  de ibuprofeno, para la cual se detectó un cambio en el porcentaje atómico de sodio de 1.25 a 1.82 % (Tabla 6).

---

<sup>3</sup> La sodificación es el proceso por el cual aumenta el contenido de sodio intercambiable (Porta, 2003)

**Tabla 6. Análisis del detector de energía dispersiva (EDS) de la montmorillonita expuesta en disoluciones de ibuprofeno durante 91 h y  $\text{pH}_0$  7**

Concentración de Ibuprofeno	% Atómico						
	Na	Ca	Mg	Al	Si	Fe	O
0 $\mu\text{M}$	1.25	1.25	1.98	14.10	43.10	2.28	36.38
250 $\mu\text{M}$	-	0.88	2.46	13.17	43.69	2.39	37.42
500 $\mu\text{M}$	-	0.71	2.04	11.37	31.28	1.85	34.64
1000 $\mu\text{M}$	1.82	0.58	2.11	13.21	40.61	1.81	38.20

## 5. Conclusiones

Se comprobó que el ibuprofeno disuelto y la montmorillonita interactúan a través de la formación de puentes de hidrógeno en los extremos de las capas laminares de la arcilla. Los puentes de hidrógeno se formaron gracias a que el protón de los grupos OH coordinados con los  $\text{Si}^{4+}$  de la capa tetraédrica, se disocia en presencia de un anión orgánico o inorgánico (Sparks, 2003). Sin embargo, los puentes de hidrógeno no son lo suficientemente estables para retener al ibuprofeno en la superficie de la montmorillonita por lo que se presenta el fenómeno de adsorción-desorción.

Al caracterizar la montmorillonita tratada con ibuprofeno se observó la formación de agregados como consecuencia de la saturación de iones  $\text{Na}^+$  solvatados por seis moléculas de agua dentro de su espacio interlaminar (sodificación de la arcilla). Se demostró que el efecto de sodificación en la montmorillonita es proporcional al incremento de la concentración de ibuprofeno en solución.

De acuerdo a los resultados de este estudio se concluye que el ibuprofeno podría contribuir a la contaminación de los suelos esmectíticos debido a que favorece la sodificación. Cabe señalar que, en los suelos sódicos, es el sodio el causante de la toxicidad en zonas agrícolas como en el caso del Valle del Mezquital. Entre las repercusiones está el efecto nocivo en el crecimiento de las plantas ya que se reduce la captación de agua, así como el retardo de la absorción de los macro y microelementos (Graetz, 1985). Otro efecto de arcillas saturadas con sodio, es que son fáciles de hidrolizarse lo cual libera iones de sodio ( $\text{Na}^+$ ) e hidroxilos ( $\text{OH}^-$ ). Esto trae como

consecuencia una alcalinización acelerada que conlleva el incremento en valores de pH superiores a 8. Asimismo, la sodificación en estados en acuosos ambientales conlleva a un incremento en la solubilización de la materia orgánica persistente. En este sentido, la incorporación de ibuprofeno en matrices arcillosas influye en la estabilización de nutrientes y en los ciclos biogeoquímicos prevalentes de sistemas agrícolas de importancia mundial.

## 6. Bibliografía

- (1) Akyuz S., Akyuz T. 2008. FT-IR and FT-Raman spectroscopic studies of adsorption of isoniazid by montmorillonite and saponite. *Vibrational Spectroscopy* 48, 1-4
- (2) Avendaño M. 2001. *Introducción a la química farmacéutica*. 2<sup>nd</sup> editorial. Mc Graw Hill. España.
- (3) Besoain E. 1985. *Mineralogía de arcillas en suelos* editorial Serie de libros y materiales educativos – Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura. San José Costa Rica.
- (4) Borchara G. Smectites. En Dixon J.B. y Weed S.B. 1989. *Minerals in Soil Environmental tomo II* 2<sup>nd</sup> editorial Soil Science Society of America Book Series. Madison Wisconsin EUA.
- (5) Black C. A., Mertensen J.L., Anderson D. M., White J. L. 1965. *Methods of soil analysis. Physical and mineralogical properties, including statistics of measurement and sampling volumen 1* editorial American Society of Agronomy Inc., Publisher. Madison Wisconsin EUA. 743-768 pp.
- (6) Centro Integral de Datos CID. 2008. *Revista de Publicación Mensual. Mercado Farmacéutico Privado Mexicano (M.F.P) Clases Terapéuticas/ Laboratorios/ Productos* Juan Knoblok.
- (7) Cittler M. *Compendio de Farmacología*. 4<sup>a</sup> edición editorial El Ateneo Buenos Aires Argentina 630-632 pp.
- (8) Cleuvers, M. 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assesment of combination effectis. *Toxicology letters*. 142,185-194

- (9) Cleuvers M. 2004. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 59,309-315.
- (10) Comisión Nacional del Agua. 2008. Inventario nacional de plantas municipales de potabilización y tratamiento de aguas residuales en operación. Diciembre de 2007. *Publicaciones CONAGUA*. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales México D.F. 1-92 pp.
- (11) Del Hoyo C., Rieves V., Vicente M. A. 1996. Adsorption of melted drugs onto smectite. *Clays and Clays Minerals*. 44,424-428.
- (12) Essington. M. E. 2004. *Soil and Water Chemistry and Integrative Approach* editorial CRC PRESS USA 68-70, 335 pp.
- (13) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaria de Salud
- (14) Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional Compendios de Normas Oficiales (USP 30 NF 25). 2007. Edición anual en español. Editorial The United States Pharmacopeial Conventions 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD, 20552, Estados Unidos de America.
- (15) Fent K, A. Weston, D. Caminada. 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76,122–159
- (16) FitzPatrick E.A. 1996. *Introducción a la ciencia de los suelos* editorial Trillas México, D.F. pp.
- (17) Guggenheim S. y Koster Van Groos A.F. 2001. Baseline studies of the clay minerals society source clays: thermal analysis. *Clays and Clays Minerals*. 49,433-443.

- (18) Glouver D. D. Amonkar M., Rybeck B. F., Tracy T.S. 2003. Prescription, over-the-counter and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 188, 1039-1045.
- (19) Graetz H. A., Orozco Luna F., Kirchner Salinas F., López González E., Johan D Berliin Ir. 1985. *Manuales para educación agropecuaria Suelos y fertilización* editorial Trillas México D.F. 42-44 pp.
- (20) Hameed B.H. 2007. Equilibrium and kinetics of 2,4,6-trichlorophenol adsorption onto activated clay. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineers Aspect*. 1-8
- (21) Index Merck. An Encyclopedia of Chemicals, drugs and biological.1996. Whitehouse Satation. NJ.
- (22) Jones O.A.H, Voulvoulis N., Lester J.N. 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Research* 36, 5013–5022.
- (23) Keller W. D. 1976. Scan electron micrographs of kaolins collected from diverse origins-III. Influence of parent material on flint clays and flint-like clays. *Clays and Clay Minerals* 24, 262-264.
- (24) Kümmerer K. 2001. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aid and disinfectant into wastewater by hospitals in relation to others sources- a review. *Chemosphere*. 45, 957-969.
- (25) Madejová J. y Komadel P. 2001. Baseline Studies of the Clay Minerals Society Source Clays: Infrared Methods. *Clays and Clays Minerals*. 49,5:410-432
- (26) Manahan S. E., 2007. *Introducción a la Química Ambiental* editorial Reverté UNAM México D.F. 263 pp.

- (27) Manual Merck de información médica para el hogar Capítulo 13 Fármacos sin prescripción médica 2005. *Merck Sharp & Dohme de España*, S.A. Madrid, España.
- (28) Mestre A. S., Pires J., Nogueira J. M.F., Parra J. B., Carvalho A. P., Ania O Conchi. 2009. Waste-derived activated carbons for removal of ibuprofen from solution: Role of surface chemistry and pore structure. *Bioresource Technology* 100, 1720-1726.
- (29) McBride M. B. 1994. *Environmental Chemistry of Soils* editorial Oxford University Press, Inc. New York, New York. Estados Unidos de América 354 pp.
- (30) Moll Jr., W. E. 2001. Baseline studies of the clay minerals society source clays: Geological origin. *Clays and Clays Minerals* 49, 374-380.
- (31) Molnár-Perl I., Sebők Á., Vasanits-Zsigrai A., Palkó Gy., Zárny Gy. 2008. Identification and quantification of ibuprofen, naproxen, ketoprofen and diclofenac present in waste-waters, as their trimethylsilyl derivatives, by gas chromatography mass spectrometry. *Talanta*. 76, 642–650
- (32) Neilan B. A., Pomati F., Netting A. G., Calamari D. 2004. Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology* 67, 387–396
- (33) Olphen H. V. 1977. *An Introduction to Clay Colloid Chemistry for day Technologist Geologist and Soil Scientist* John Wiley & Sons.
- (34) Omil F., Reif R., Suárez S., Lema J.M. 2008. Fate of pharmaceuticals and cosmetic ingredients during the operation of a MBR treating sewage. *Desalination* 221, 511–517



- (35) Palmer P.M., L.R. Wilson, P. O'Keefe, R. Sheridan, T. King, Chia-Yang Chen. 2008. Sources of pharmaceutical pollution in the New York City Watershed. *Science of the Total Environment*.
- (36) Parfitt, R.L. L. K. Heng, and M.D. Taylor. 1995. Sorption of Ions by Soil Organic Matter and Clay-Organics at Low Ionic Strength. En P.M Huang, J. Berthelin, J.-M Bollag W.B. McGill, A.L. Page. *Environmental impact of soil component interaction Natural and anthropogenic organic*. Vol 1- Lewis Publishers 337-343 pp.
- (37) Parker A., J. E. Rae. 1998. *Environmental Interaction of Clays. Clays and the Environment*. Springer, Alemania
- (38) Porta Casanellas J., López Acevedo M. 2003. *Edafología para la agricultura y el medio ambiente 3ª* editorial Mundi-Prensa Madrid España 128-140 pp.
- (39) Porta Casanellas J., M López Acevedo. 2008. *Introducción a la edafología uso y protección del suelo* editorial Mundi-Prensa Madrid España 127 pp.
- (40) Pritchett W. L. 1986. *Suelos forestales. Propiedades, conservación y mejoramiento* editorial LIMUSA México D.F. 138 pp.
- (41) Prieto García F., Lucho Constantino C. A., Poggi Valardo H., Álvarez Suárez M. y Barrado Esteban E. 2007. Caracterización fisicoquímica y extracción secuencial de materiales y elementos trazas en suelos de la región de Actopan-Ixmiquilpan del distrito de riego 03, Valle del Mezquital, Hidalgo, México. *CIENCIA ergo sum. UAEM*. 14-1:69-80

- (42) Pulgarin C., Méndez-Arriaga F., Torres-Palma R.A., Pétrier C., Esplugas S., Gimenez J. 2008. Ultrasonic treatment of water contaminated with ibuprofen. *Water Research*. 42, 4243-4248
- (43) Rattan L., Manoj K. Sukla. 2004. *Principles of Soil Physics* The Ohio State University Columbus, Ohio USA editorial Marcel Dekker, Inc. 35-37 pp.
- (44) Ristori G.G. and Fusi P. 1995. Adsorption Mechanism and Abiotic Catalytic Transformations of Some Agrochemicals by Clay Minerals. En P.M Huang, J. Berthelin, J.-M Bollag W.B. McGill, A.L. Page. *Environmental impact of soil component interaction Natural and anthropogenic organic*. Vol. 1 Lewis Publishers 337-343 pp.
- (45) Rouessac, Rouessac, 2003. *Análisis Químico: Métodos y Técnicas Instrumentales Modernas*. Madrid editorial Mc Graw Hill, 312 pp.
- (46) Ruelas González M. G. y Ángeles Llerenas A. 2007. Uso y abuso de medicamentos en adultos mayores *Instituto Nacional de Salud Pública*
- (47) Siebe C. y Cifuentes E. 1995. Environmental impact of wastewater irrigation in central Mexico. *International Journal of Environmental Health Research*.5, 161-173
- (48) Siemens J., G. Huschek, Siebe C., M. Kaupenjohann. 2007. Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's largest wastewater irrigation system, Mexico City–Mezquital Valley. *Water Research*. 42, 2124-2134.
- (49) Skoog D. A., D. M. West. 1993. *Química Analítica* 4ª editorial McGraw-Hill México, D.F. 442 pp.

- (50) Sparks D.L. 2003. *Environmental Soil Chemistry* 2ª edición Academic Press China 127, 141 pp.
- (51) Sposito G. 1989. *The chemistry of soils*. Oxford University Press, Inc. New York EUA. 200 pp.
- (52) Tan Kim H. 1993. *Principles of soil Chemistry* 2ª edición Marcel Dekker, New York, EUA.
- (53) Thomson PLM. 2008. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 54ª* México D.F.
- (54) Torres Suárez A. I., Camacho Sánchez M.A., Gil Alegre M. E., Guisado García E. I. 2003. Estudio de solubilidad de ibuprofeno en medio acuoso: elaboración de una formulación líquida de uso pediátrico. *VI Congreso Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG), Granada. 3ª Jornadas Tecnología Farmacéutica. En Libro de Comunicaciones* editorial Comares España Granada 161-164 pp.
- (55) Van H. O. y Fripiat J.J. 2005. *Data Handbook for Clay Minerals and Other Non-metallic Minerals* editorial Pergamon Press.
- (56) Wiegel S., A. Aulinger, R. Brockmeyer, H. Harms, J. Löffler, H. Reincke, R. Schmidt, B. Stachel, W. Von Tümpling y A. Wanke. 2004. Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere* 57, 107-126.
- (57) Zielke R. C., Thomas J. Pinnavaia y M.M. Mortland. 1989. Adsorption and Reaction of Selected Organic Molecules on Clay Mineral Surfaces. En Soil Science Society of America and American Society of Agronomy, 677 S. Segoe Rd., Madison, WI 55711, USA. *Reaction and Movement of*

- Organic Chemicals in Soils*. editores B.L. Sawhney y K. Brown. SSSA Special Publication no 22. Madison, Wisconsin, EUA 81-95 pp.
- (58) Zheng J.P., Luan L., Wang H.Y., Xi L.F., Yao K.D. 2007. Study on ibuprofen/montmorillonite intercalation composites as drug release system. *Applied Clay Science* 36, 297–301.
- (59) Zheng J.P., Xu W.S., Tong L. y Yao De. K. 2006. Interaction of Functional Groups of Gelatin and Montmorillonite in Nanocomposite. *Journal of Applied Polymer Science*. 101, 1556-1561.

### 6.1. Referencias

- (1) The Clay Minerals Society,  
<http://clays.org/SOURCE%20CLAYS/SCdata.html> (21/06/2010)
- (2) Bryan Derksen 2007  
[http://www.pediatrasasociados.com/medicinas\\_para\\_ninos/ibuprofeno\\_advil\\_motrin.html](http://www.pediatrasasociados.com/medicinas_para_ninos/ibuprofeno_advil_motrin.html) (04/2007)

## Anexos

### Anexo A. Descripción de las técnicas analíticas empleadas

Cromatografía líquida de alta resolución. La cromatografía es un método físico de separación basado en la distribución de los componentes de una mezcla entre dos fases inmiscibles, una fija o estacionaria y otra móvil. La cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), como su nombre lo indica, la fase móvil es un líquido. Es dentro de las técnicas cromatográficas, la más comúnmente utilizada, pues gracias a su eficiencia en la separación, se logra identificar y cuantificar compuestos orgánicos solubles en agua. La mezcla que contiene los compuestos a separar es disuelta e inyectada en una columna rellena de fase estacionaria a través de la cual es forzada a pasar por una fase móvil impulsada por la bomba de alta presión. Dentro de la columna la mezcla se separa en sus componentes en función de su interacción entre las dos fases. Esta separación puede ser modificada eligiendo adecuadamente tanto la fase móvil como la estacionaria, el flujo de la fase móvil o la temperatura de la separación. Para mejorar la resolución del cromatograma, se cambia la composición de la fase móvil a lo largo de la separación utilizando mezclas de entre dos a cuatro solventes, a esta composición se le denomina elución en gradiente.

Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a la Espectrometría de Masas. Al combinar la cromatografía de líquidos con la espectrometría de masas el resultado es una metodología analítica de elevada selectividad y sensibilidad ya que permite la separación e identificación de mezclas

complejas. La utilización de la cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro de masas requiere sistemas especiales de conexión. Se requiere de una muy pequeña cantidad de muestra (menor a 1 mL) para su análisis, por lo que son muy compatibles. El fundamento del acoplamiento de la cromatografía líquida con la espectrometría de masas consiste en separar una mezcla de compuestos inyectada en la columna cromatográfica para obtener la elución sucesiva de los componentes individuales aislados que pasan inmediatamente al espectrómetro de masas. Cada uno de estos componentes se registra en forma de pico cromatográfico y se identifica mediante su respectivo espectro de masas.

*Espectrofotometría de Infrarrojo.* Los métodos espectroscópicos de análisis se basan en la medida de la radiación electromagnética emitida o absorbida por la materia. La absorción en la región del infrarrojo puede proporcionar información acerca de la estructura de las moléculas. El método se fundamenta en la vibración de las moléculas. Las moléculas comienzan a vibrar de una determinada manera gracias a la energía que se le suministra mediante luz infrarroja. En principio, la vibración de las moléculas está relacionada con el número de sus enlaces, por consiguiente con el número de átomos. En otras palabras cada molécula presenta un espectro IR característico (huella dactilar), debido a que las vibraciones específicas de una moléculas absorben en una determinada longitud de onda de la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo.

El término usado para describir la posición del rango de infrarrojo en el espectro electromagnético es la frecuencia ( $\nu$ ) en unidades de ondas por

centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ) (Black, 1965). La relación entre la longitud de onda ( $\lambda$ ) y la frecuencia esta denotada por la siguiente ecuación:

$$\text{Eq (2)} \dots \dots \dots \nu \text{cm}^{-1} = 1/\lambda \text{ (cm)} = 10^4/\lambda \text{ (\mu)}.$$

Termogravimetría. El análisis termogravimétrico (TGA) es, por definición, una técnica en donde se mide las propiedades físicas o químicas de una sustancia en función de la temperatura. Para realizar el análisis, se registra continuamente la variación de la masa de una muestra, en función del tiempo o la temperatura al someter la sustancia a un programa controlado de temperatura (Skoog, 2001). A la representación gráfica del porcentaje de masa en función de la temperatura se denomina termograma. La información que proporciona el método termogravimétrico son los procesos tales como vaporización, sublimación y desorción (Skoog, 2001).

La instrumentación termogravimétrica consta de 1) balanza analítica sensible, 2) un horno, 3) un sistema de gas de purga para proporcionar una atmósfera inerte y 4) un microprocesador para el control del instrumento y la visualización de datos (Skoog, 2001).

Microscopía electrónica de barrido. El microscopio electrónico de barrido (MEB) proporciona información morfológica de zonas microscópicas de distintos materiales con la observación y caracterización de las imágenes obtenidas de la superficie de materiales inorgánicos y orgánicos. Las principales utilidades del MEB son la alta resolución ( $\sim 100 \text{ \AA}$ ), la gran profundidad de campo que le da apariencia tridimensional a las imágenes y la sencilla preparación de las muestras.

## Anexo B. Cromatografía Líquida de Alta Resolución

La curva de calibración se construyó con 10 disoluciones de ibuprofeno de 20, 50, 100, 200, 250, 300, 500, 700 y 1000  $\mu\text{M}$ . (Figura B1).

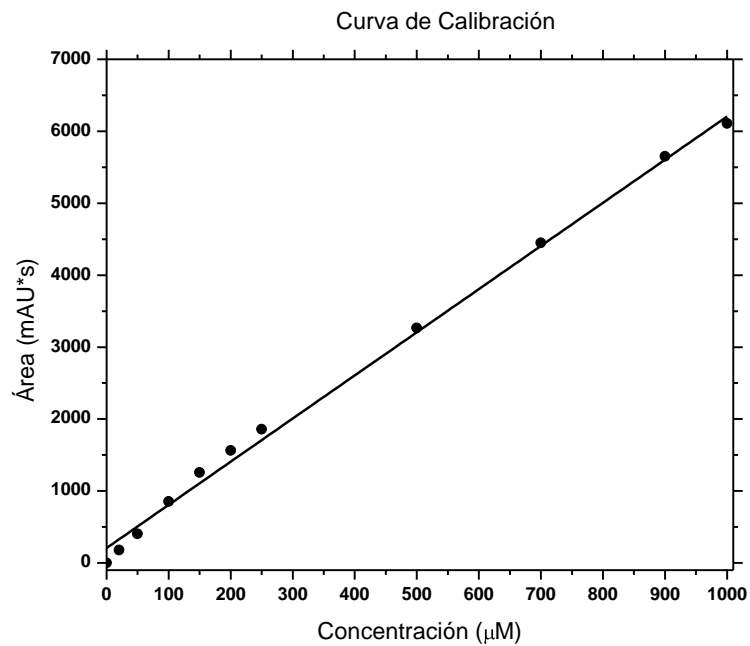


Figura B1. Gráfico de la curva de calibración de ibuprofeno en agua a pH 7.

Intercepto (b)= 208.540

Pendiente (m)= 5.995

Coefficiente de correlación ( $r^2$ )= 0.9968

Mediante la ecuación  $\text{Área} = 5.995 [\text{Ibuprofeno}] + 208.540$  se obtuvieron las concentraciones de ibuprofeno en solución de las soluciones control y las soluciones muestra.



A continuación se muestran los cromatogramas de las soluciones control de ibuprofeno a las concentraciones de 250, 500 y 1000  $\mu\text{M}$  (Figuras B2-10).

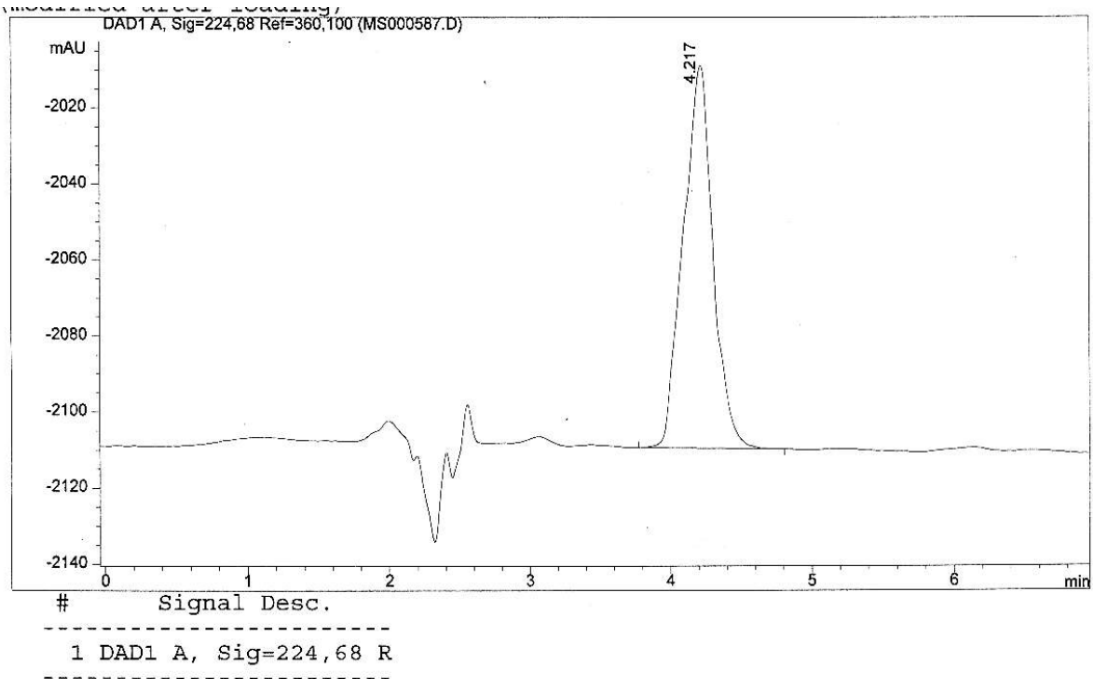


Figura B2. Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 250  $\mu\text{M}$ -1

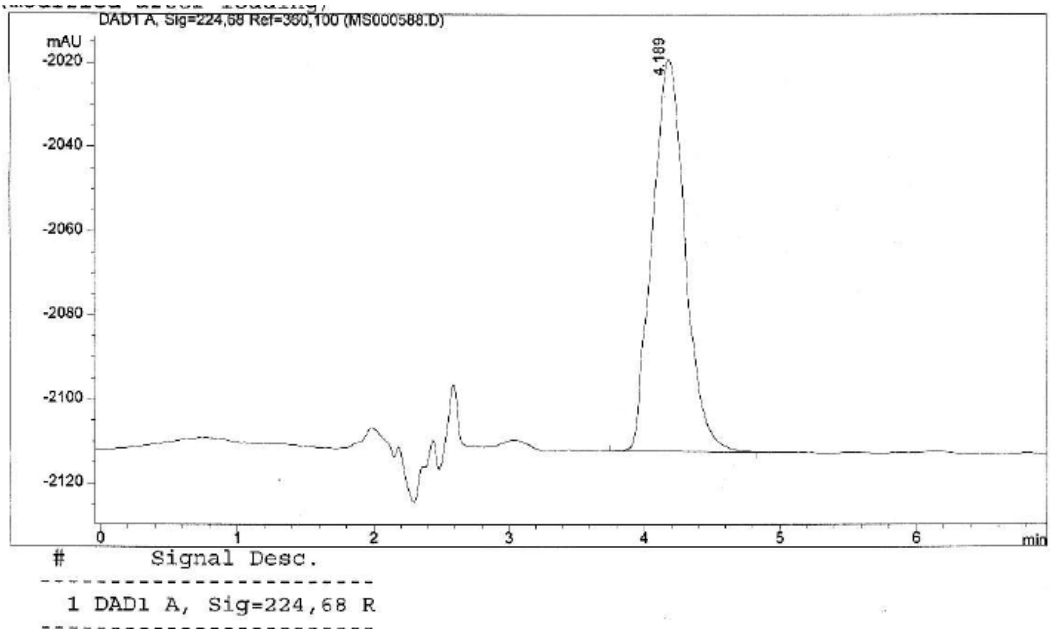


Figura B3. Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 250  $\mu\text{M}$ -2.

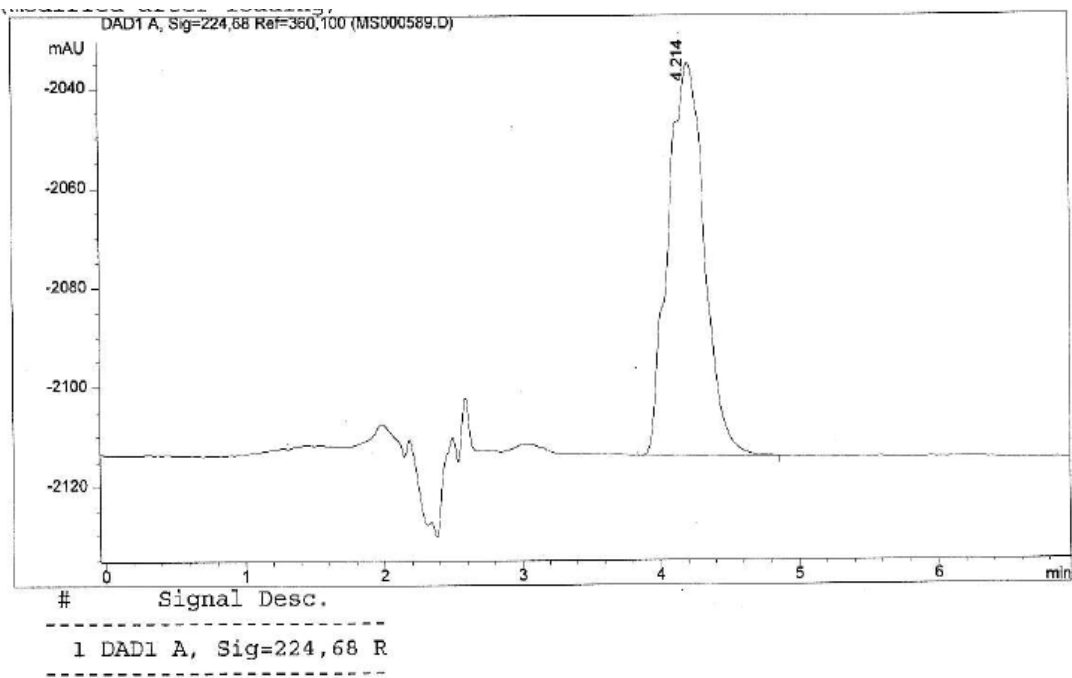


Figura B4. Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 250 µM-3.

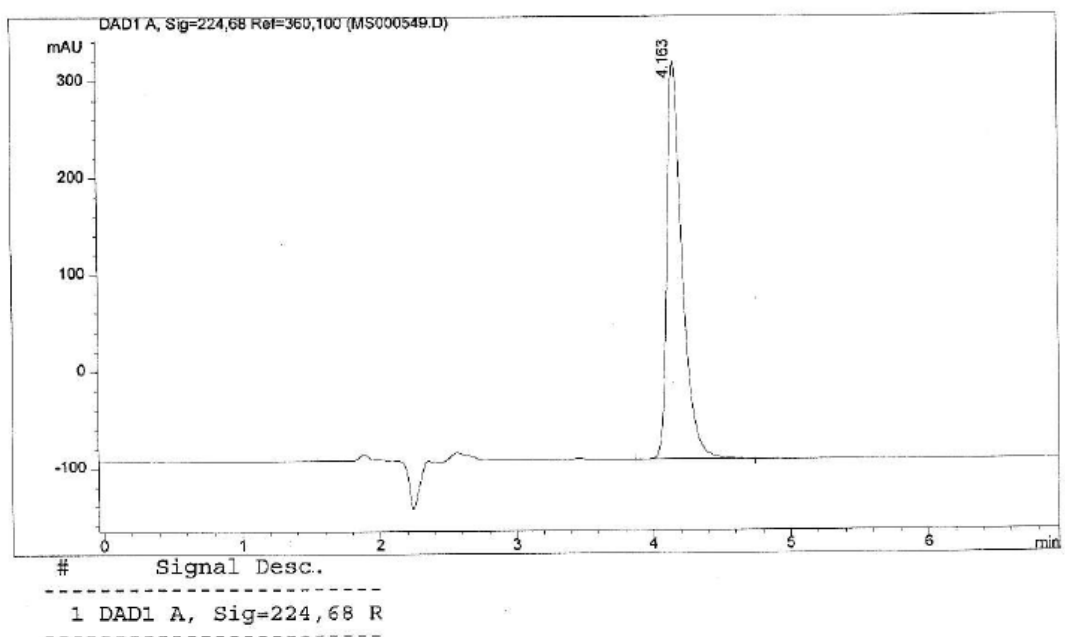


Figura B5. Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 500 µM-1.

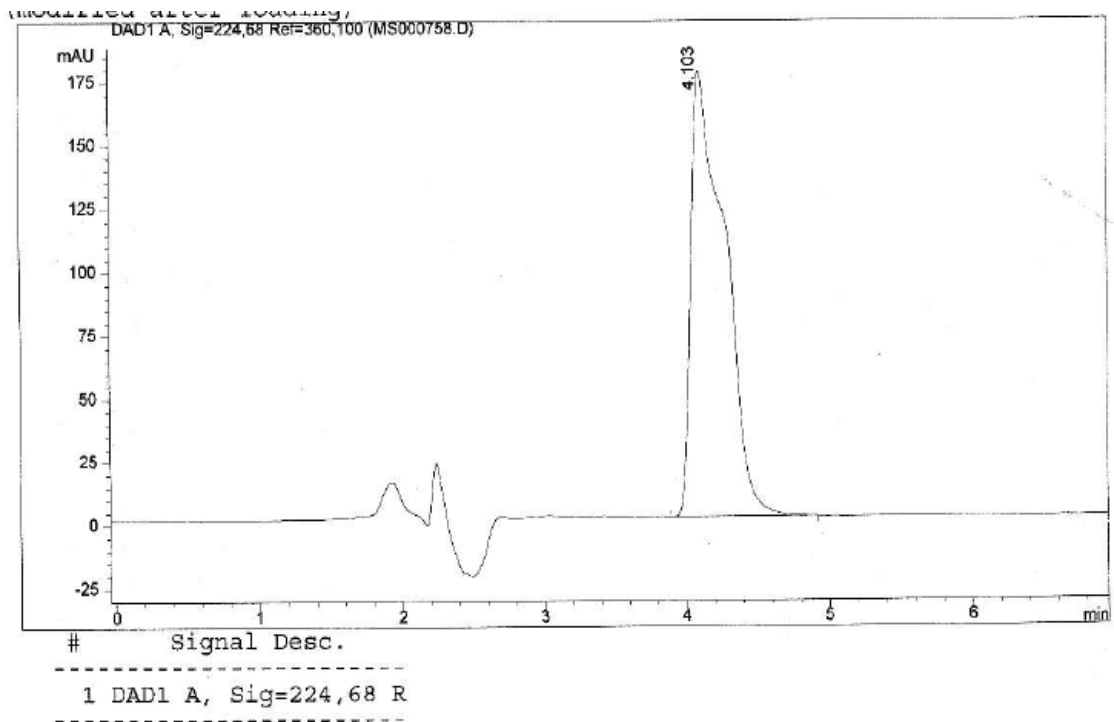


Figura B6. Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 500 µM-2

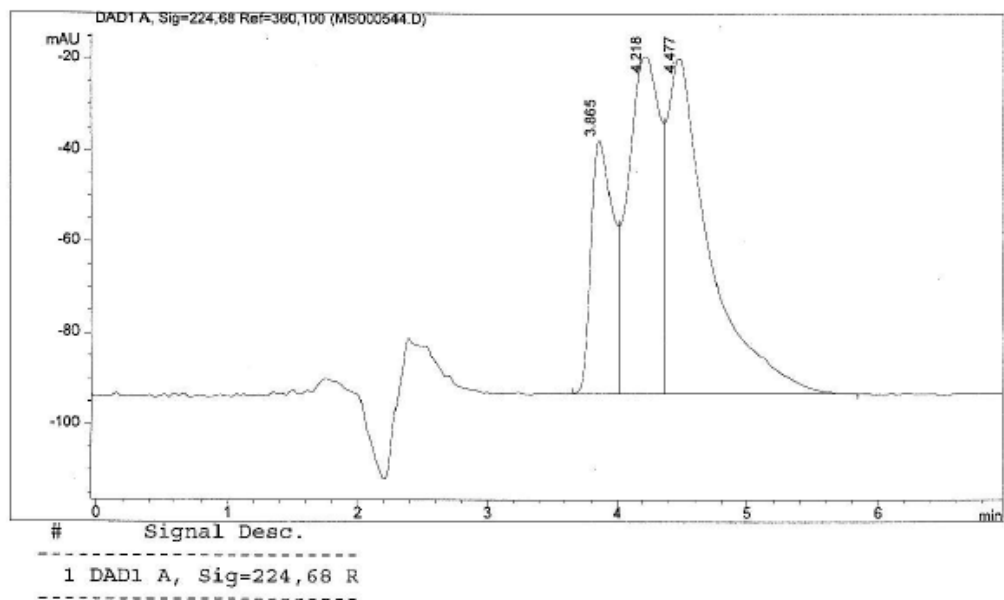


Figura B7. Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 500 µM-3.

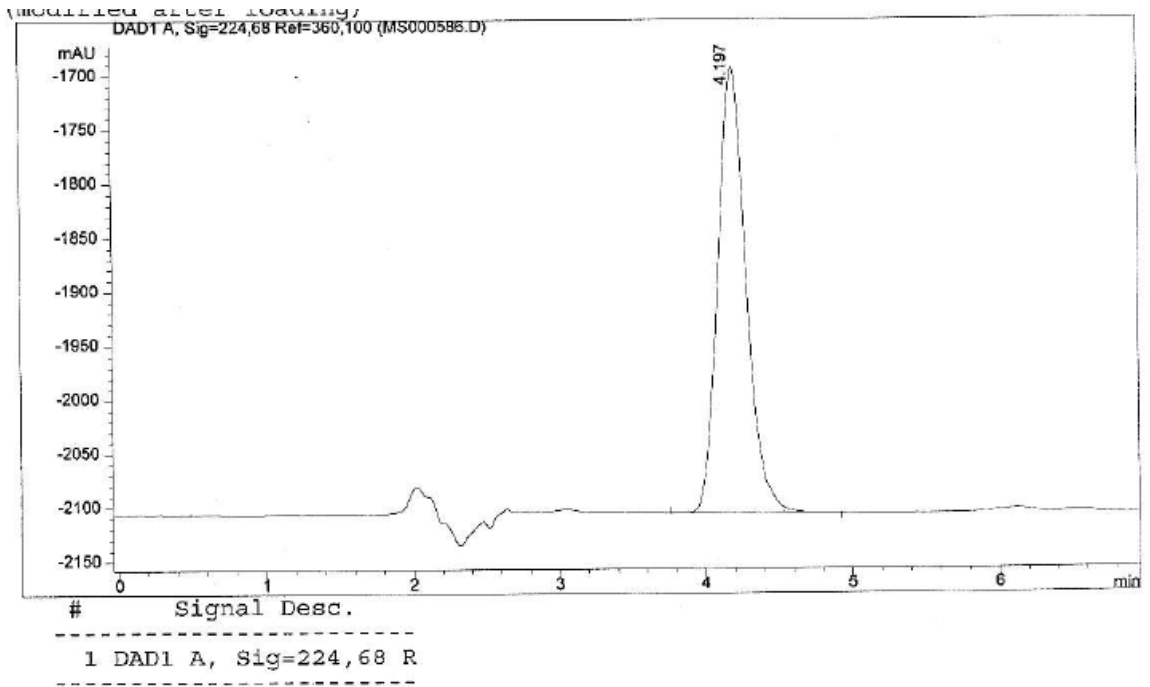


Figura B8. Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 1000  $\mu$ M-

1.

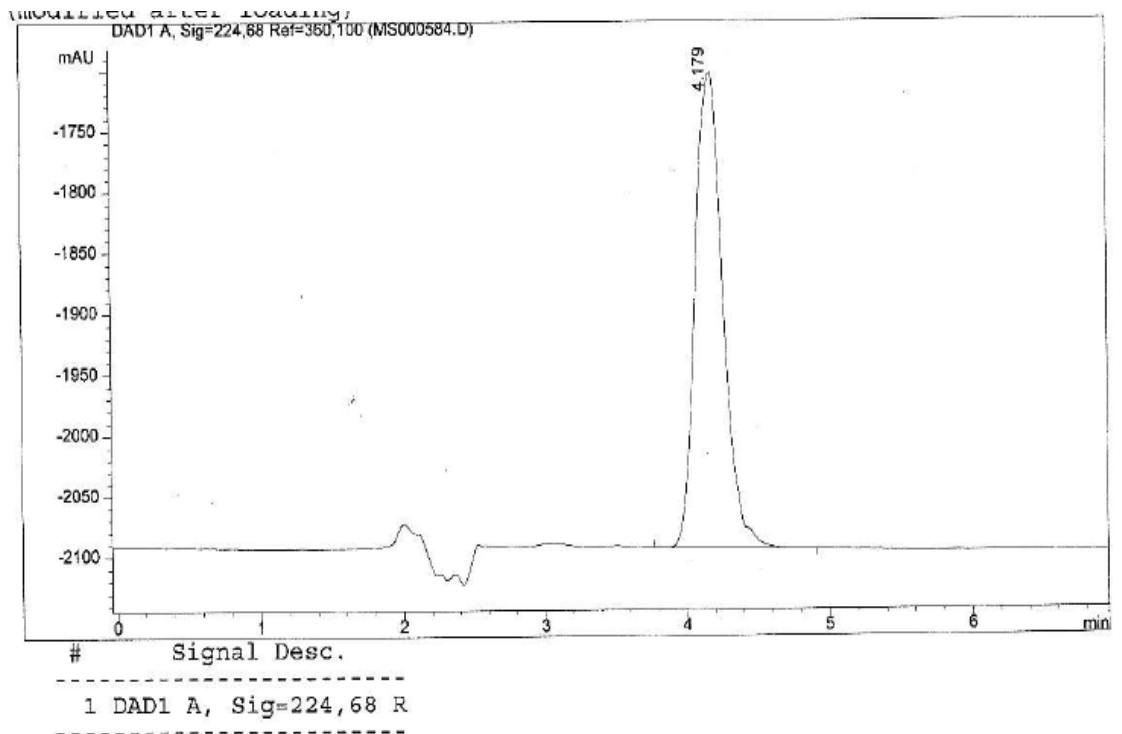


Figura B9. Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 1000  $\mu$ M-

2.

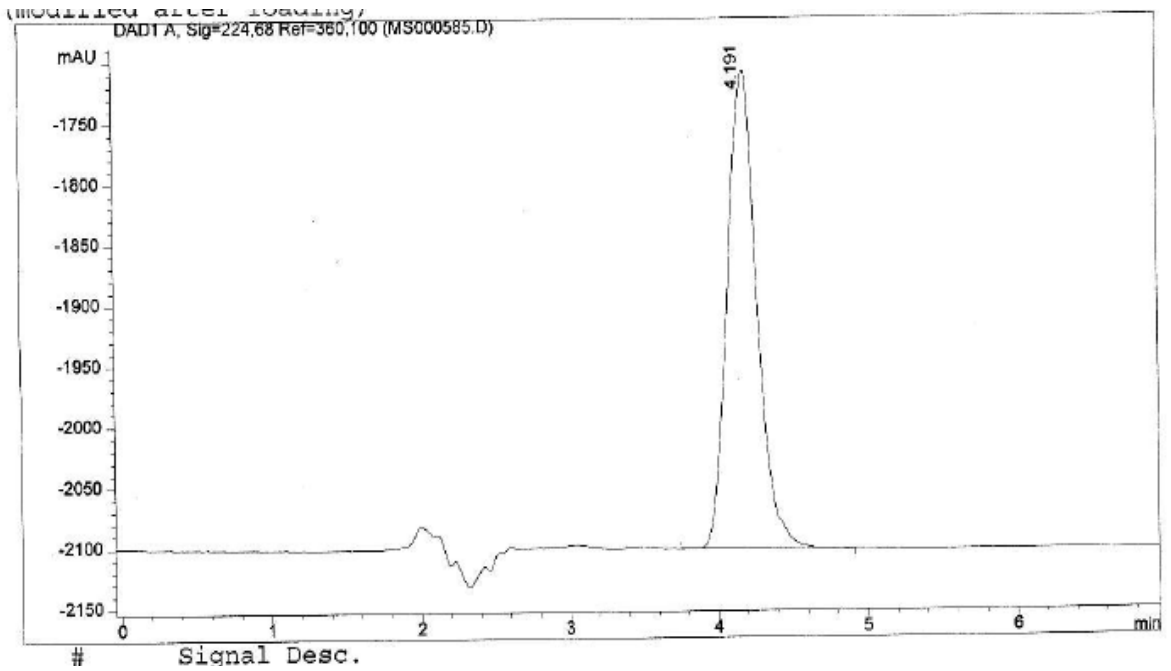


Figura B10. Cromatograma de la solución control de ibuprofeno 1000  $\mu\text{M}$ -3.

En las Figuras 31-30 se muestran los cromatogramas de las soluciones muestra de ibuprofeno a las concentraciones de 250, 500 y 1000  $\mu\text{M}$ .

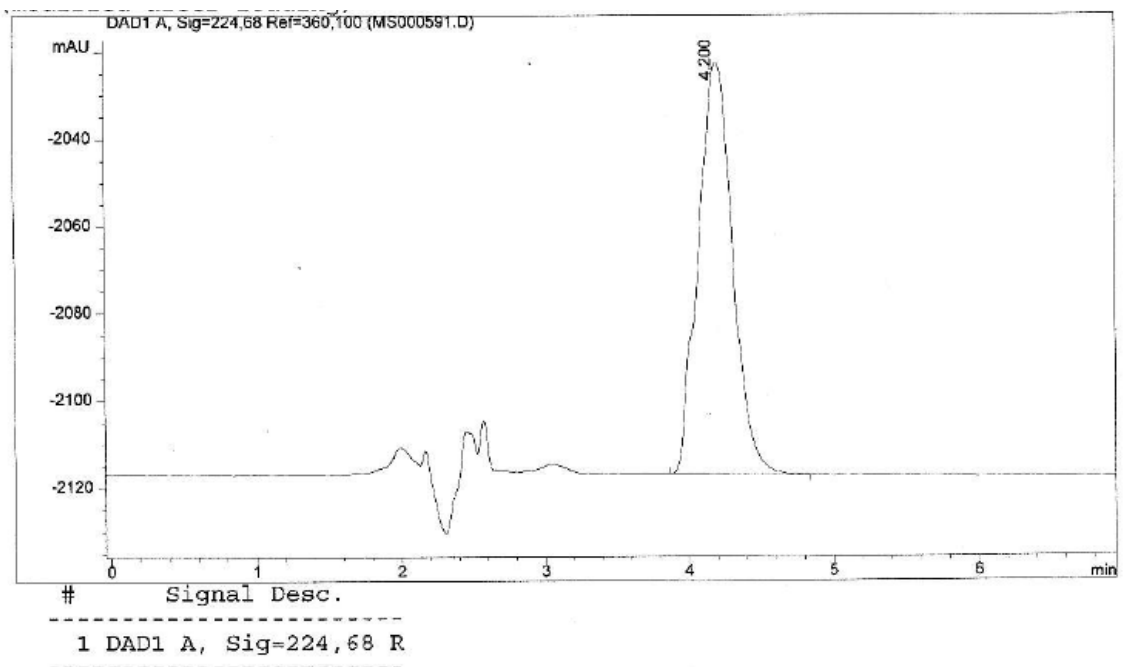


Figura B11. Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 250  $\mu\text{M}$ -1.

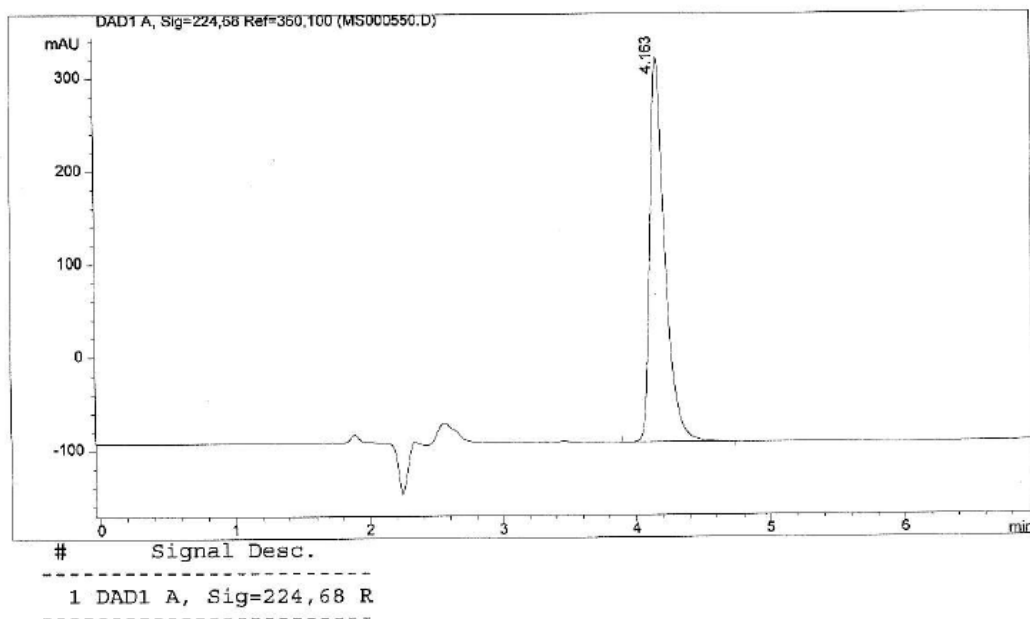


Figura B12. Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 250  $\mu$ M-2.

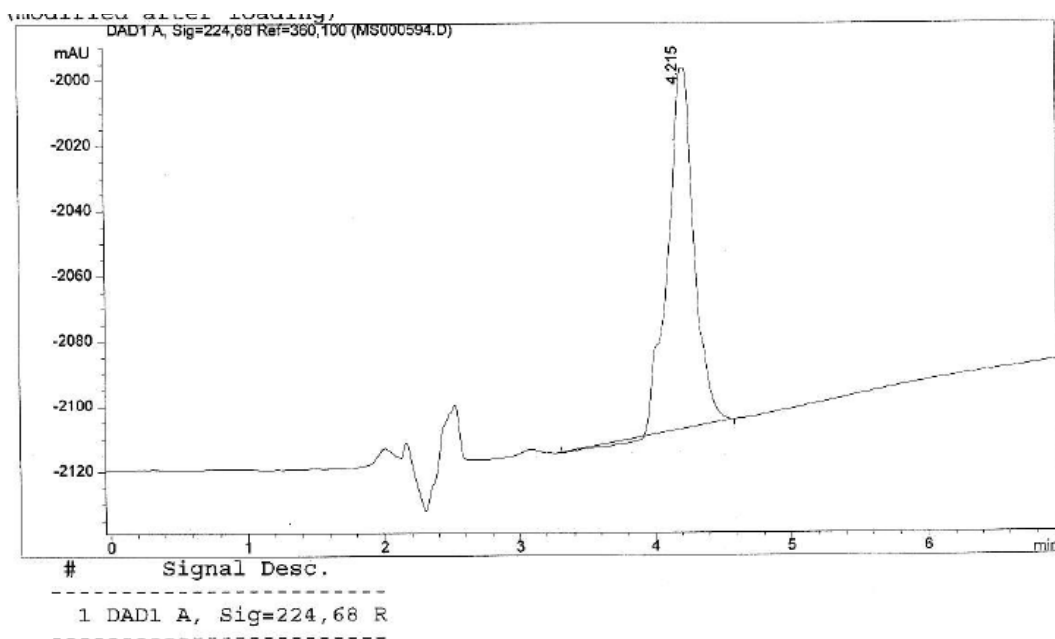


Figura B13. Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 250  $\mu$ M-3.

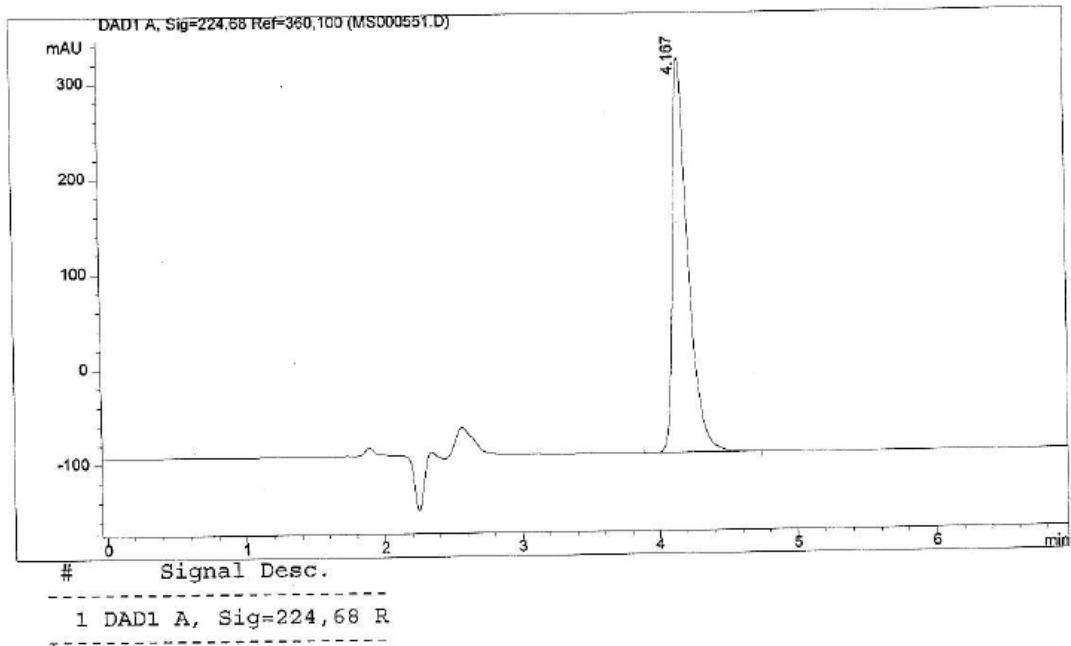


Figura B14. Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 500  $\mu\text{M}$ -1.

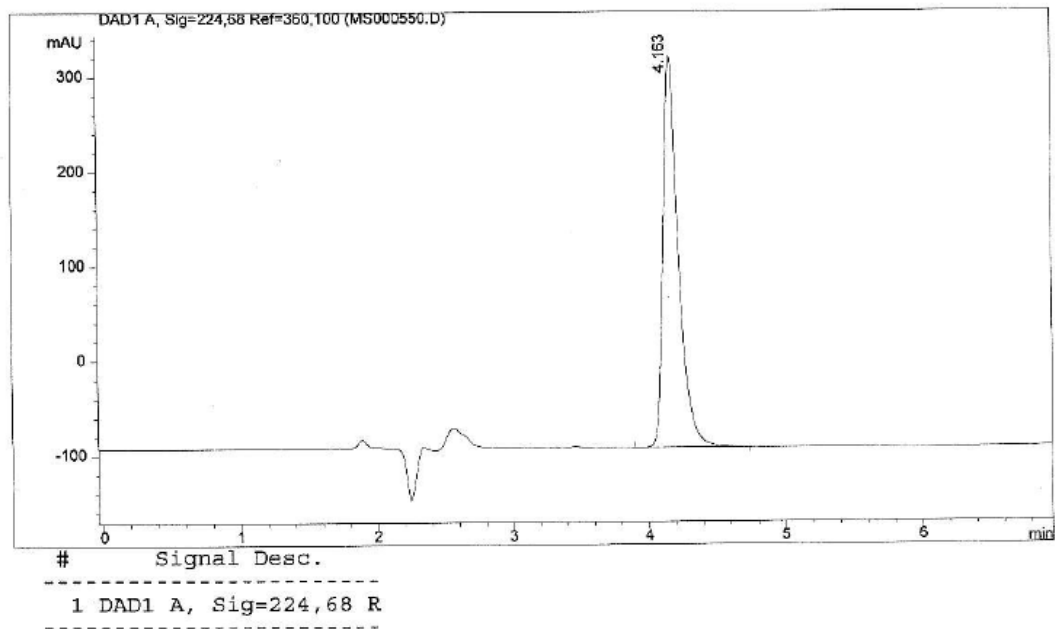


Figura B15. Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 500  $\mu\text{M}$ -2.

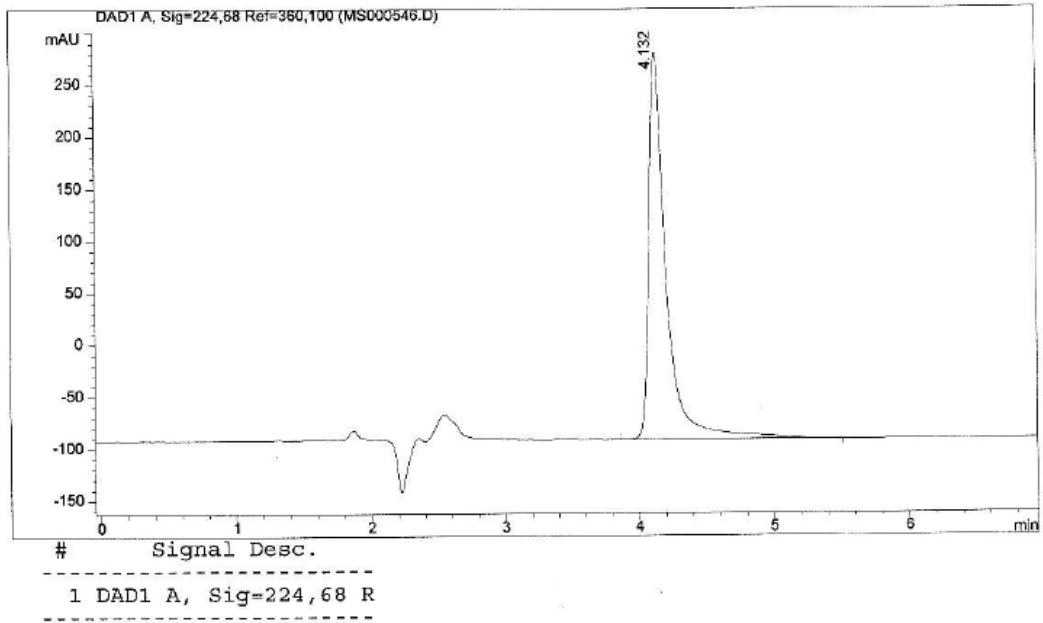


Figura B16. Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 500  $\mu$ M-3.

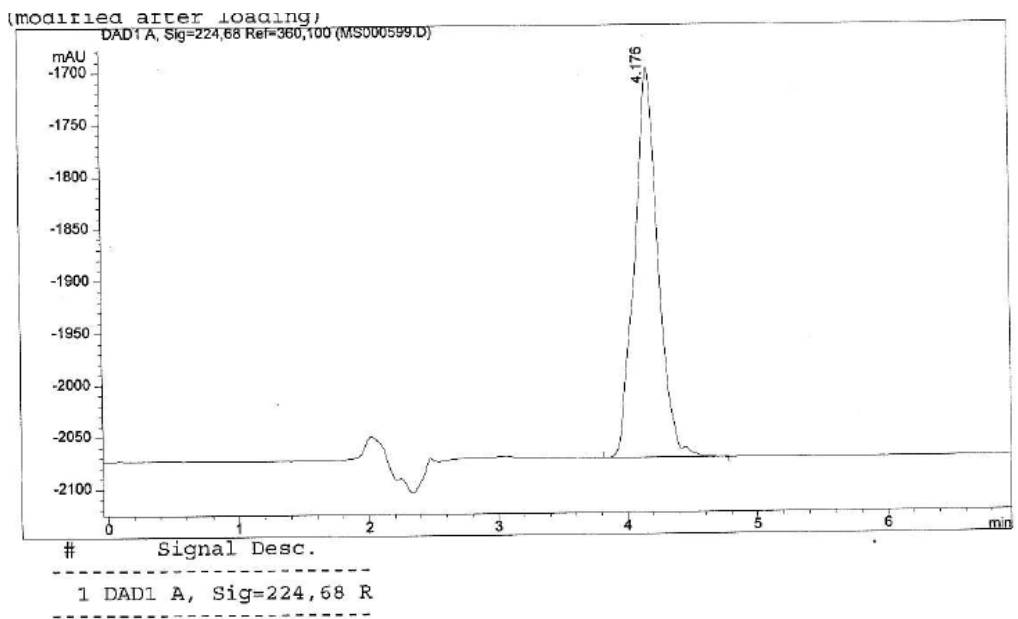


Figura B17. Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 1000  $\mu$ M-1.



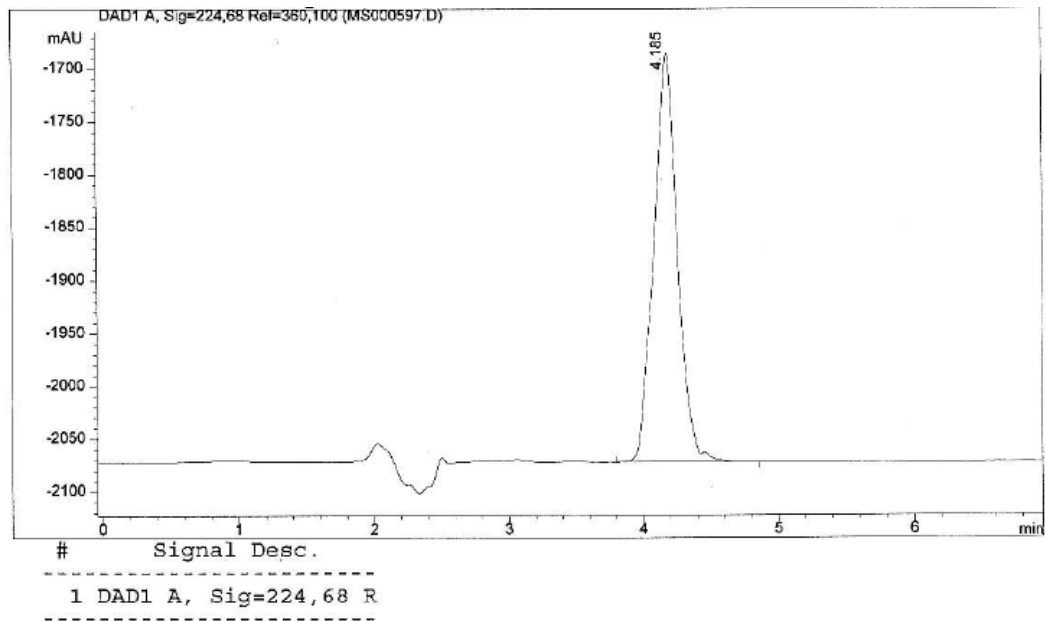


Figura B18. Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 1000  $\mu$ M-2.

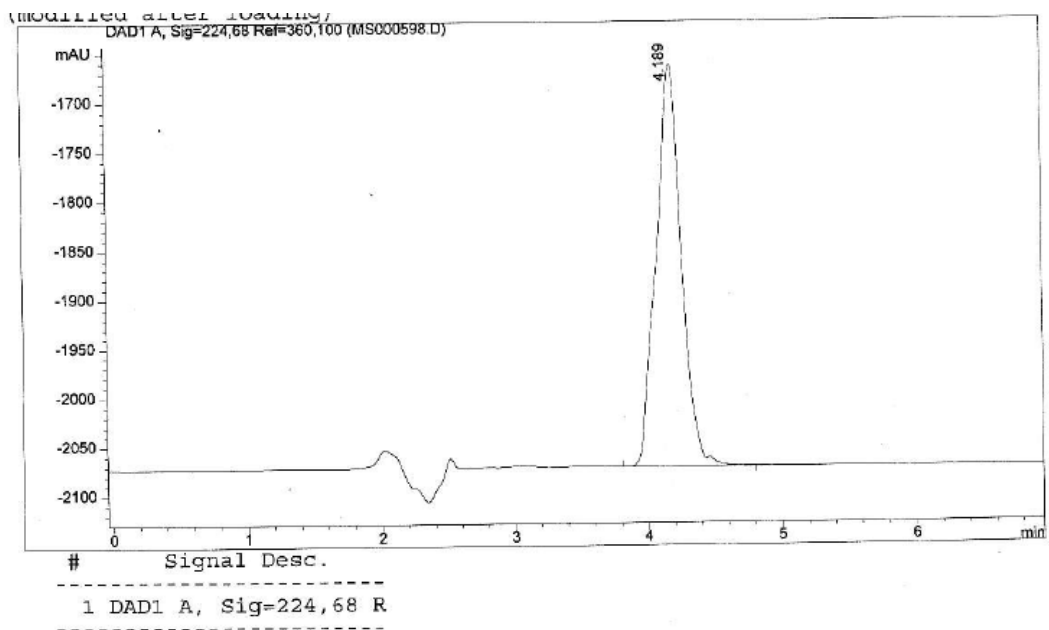


Figura B19. Cromatograma de la solución muestra de ibuprofeno 1000  $\mu$ M-3.

### Anexo C. Termogravimetría

Las curvas de los termogramas que se muestran a continuación, indican los cambios de pérdida masa durante el calentamiento. También se muestra la derivada de la curva termogravimétrica, que muestra cambios que no son obvios en la curva termogravimétrica

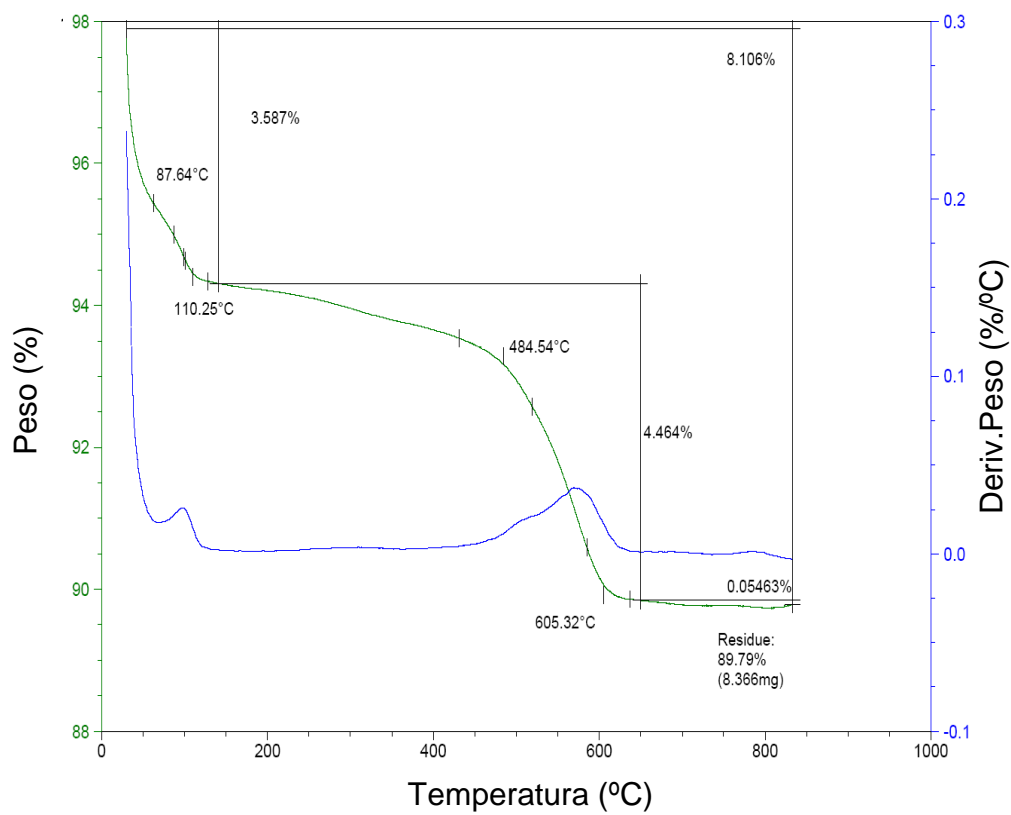


Figura C1. Termograma de la montmorillonita testigo.

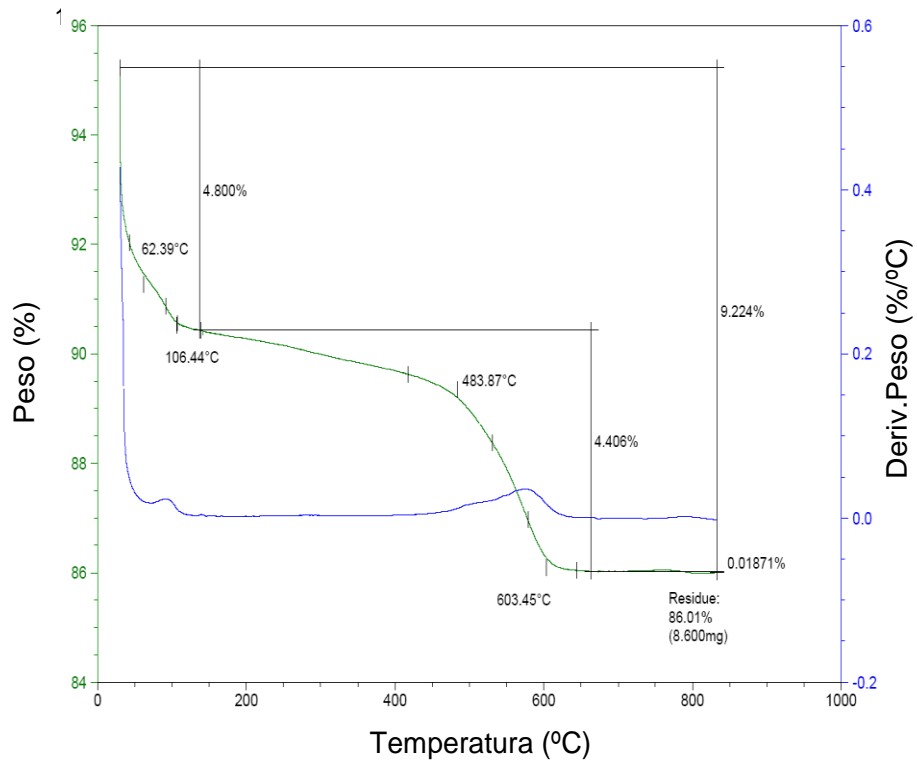


Figura C2. Termograma de la montmorillonita tratada con ibuprofeno 250

μM.

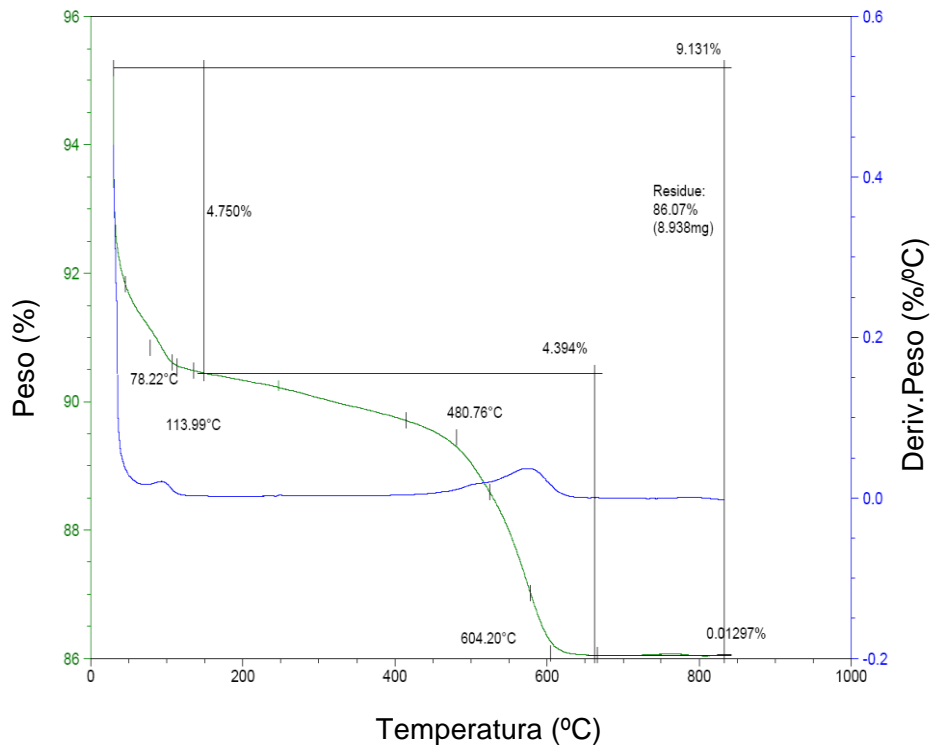


Figura C3. Termograma de la montmorillonita tratada con ibuprofeno 500

μM.

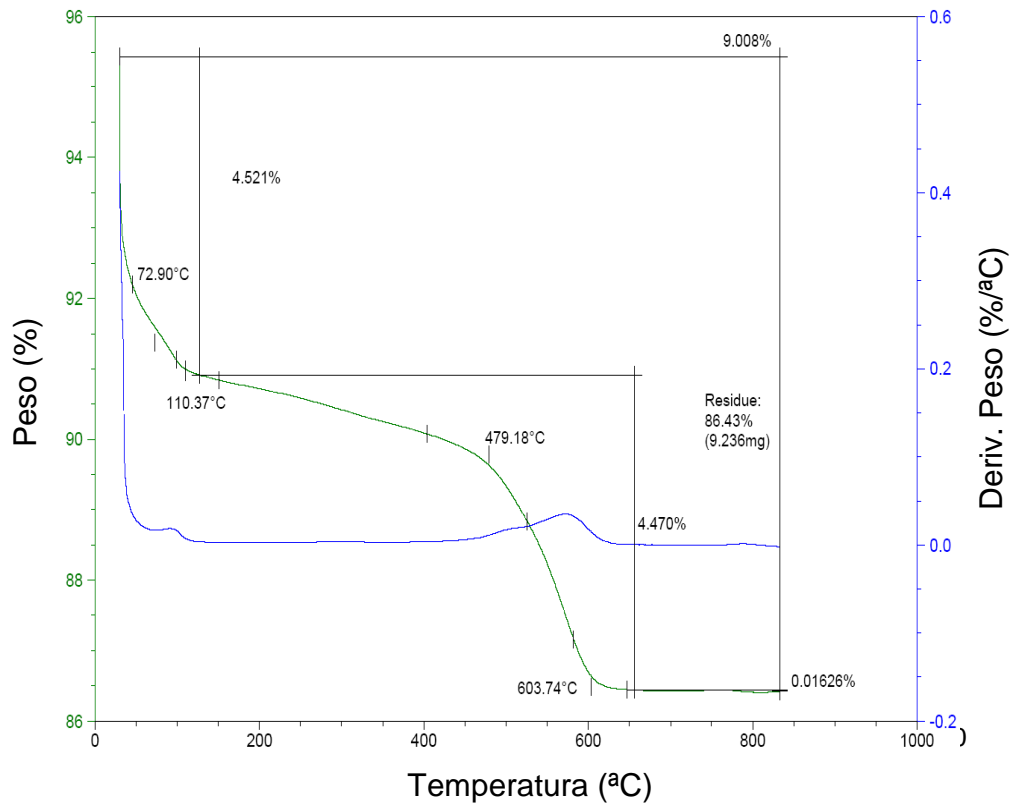


Figura C4. Termograma de la montmorillonita tratada con ibuprofeno 1000  $\mu$ M.

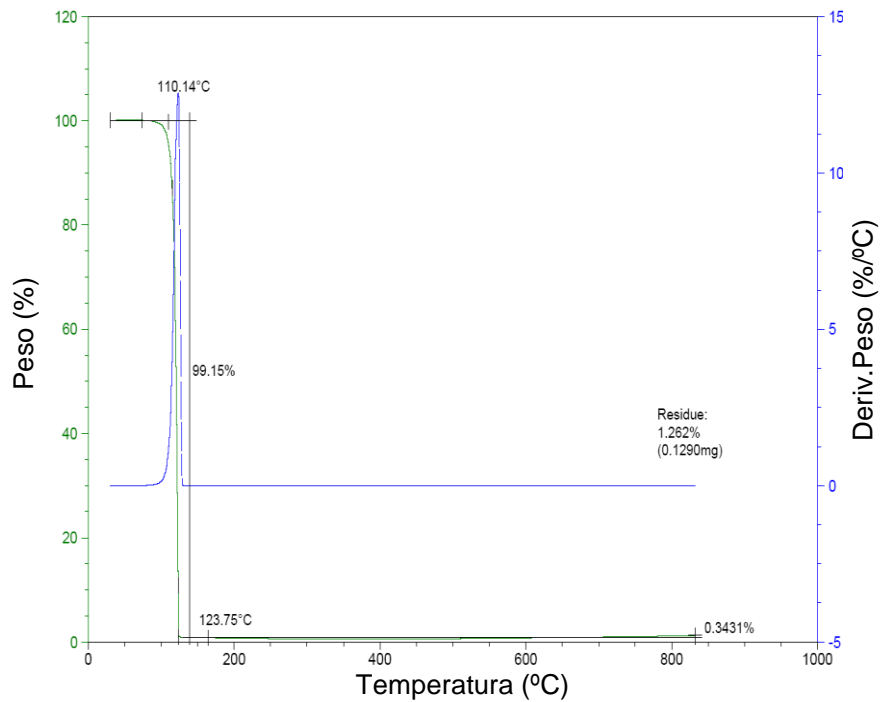


Figura C5. Termograma de ibuprofeno (sólido, 98%, Sigma Aldrich)