

**Caracterización y modificación de zeolitas naturales tipo clinoptilolita y chabazita para su
aplicación en la industria farmacéutica**

Adriana Milena Vargas

Cindy Carolina Cipagauta

Trabajo de grado para optar el título de Geólogo

Director

Carlos Alberto Ríos Reyes

PhD. en Ciencias Aplicadas

Co-director

Daniel Ricardo Molina Velasco

PhD. en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ingenierías Fisicoquímicas

Escuela de Geología

Bucaramanga

2019

Agradecimientos

A la Universidad Industrial de Santander por brindarnos la oportunidad de formarnos como personas y como profesionales.

Al director Carlos Alberto Ríos y codirector Daniel Ricardo Molina, por el tiempo y asesoramiento, dedicado en la realización del proyecto.

Agradecimiento especial al codirector Daniel Ricardo Molina, nuestro mentor en las prácticas de laboratorio, gracias por todas sus enseñanzas, por su paciencia y tiempo, que fueron cruciales en la realización de este proyecto.

Al Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander, por ser el centro de investigación que nos permitió el desarrollo investigativo, en especial al laboratorio de resonancia magnética nuclear, dirigido por el profesor Daniel Ricardo Molina Velasco y la auxiliar profesional Mary Helena Torres por facilitarnos los espacios y equipos necesarios para la ejecución de este proyecto.

Al Laboratorio de Microscopía, dirigido por Carlos Alberto Ríos y su profesional analista Carlos Chacón, por el apoyo brindado en la asistencia y adquisición de datos.

Al Laboratorio de Rayos X dirigido por José Antonio Henao Martínez y sus profesionales analíticas por el apoyo brindado en la asistencia y adquisición de datos.

Al Laboratorio de Espectroscopia dirigido por Rafael Cabanzo Hernández y su auxiliar Profesional Ximena Calderón Cascavita, por su aporte técnico y asistencia en la adquisición de datos.

Al Laboratorio de Investigación en Polímeros, dirigido por Gustavo Emilio Ramírez Caballero y sus profesionales analíticas Karen Patiño y Carolina Ardila, por su aporte técnico y asistencia en la adquisición de datos.

Al Centro de Investigaciones en Catálisis, dirigido por Víctor Gabriel Baldovino y su profesional de laboratorio Diana Sánchez, por su aporte técnico y asistencia en la adquisición de datos.

Al Laboratorio de Hongos, dirigido por Inés Hernández Celi, por facilitarnos los espacios y equipos necesarios para la ejecución de este proyecto.

A todas aquellas personas que nos acompañaron en el transcurso de esta investigación.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	15
1. Objetivos	17
1.1 Objetivo general.....	17
1.2 Objetivos específicos	17
2. Marco teórico	18
2.1 Zeolitas naturales	18
2.1.1 Estructura de zeolitas naturales clinoptilolita y chabazita	19
2.2 Surfactantes	20
2.2.1 Adsorción de surfactantes en sólidos	21
2.2.2 Modificación de zeolitas con surfactantes para la adsorción y liberación de diclofenaco sódico	23
3. Metodología	25
3.1 Materiales y reactivos	25
3.1.1 Equipos requeridos para el desarrollo experimental	25
3.2. Desarrollo experimental.....	26
3.2.1 Molienda y tamizado del material zeolítico	26
3.2.2 Acondicionamiento de las muestras zeolíticas con <i>NaCl</i>	26

3.2.3 Isotermas de adsorción del CTAB	27
3.2.4 Modificación de las muestras zeolíticas con CTAB	28
3.2.5 Adsorción del diclofenaco sódico en Zeolitas naturales y modificadas	28
3.2.6 Preparación de comprimidos de las zeolitas CLI-M-DS Y CHA-M-DS	29
3.2.7 Liberación de DS en fluido intestinal simulado <i>in vitro</i>	29
3.2.8 Adsorción y liberación del diclofenaco sódico (DS)	30
3.3 Caracterización de las rocas zeolíticas CLI-CHA.....	31
3.3.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM)	31
3.3.2 Espectroscopia infrarroja (IR).....	32
3.3.3 Difracción de rayos X (DRX)	32
3.3.4 Fluorescencia de rayos X (FRX).....	32
3.3.5 Análisis Térmogravimétrico (TGA)	33
3.3.6 Análisis de área específica por el método Brunauer-Emmett-Teller (BET).....	33
4. Resultados	34
4.1 Caracterización de zeolitas naturales y modificadas	34
4.1.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM) y Microanálisis elemental por espectroscopia de dispersión de rayos X (EDS).....	34
4.1.2 Difracción de Rayos X (DRX).....	46
4.1.3 Fluorescencia de rayos X (XRF).....	49
4.1.4 Espectroscopia infrarroja (IR).....	52
4.1.5 Análisis Termogravimétrico	56
4.1.6 Análisis de área específica por el método Brunauer-Emmett-Teller (BET).....	60
4.2 Análisis de las isotermas de adsorción.....	61

4.3 Adsorción de diclofenaco sódico en las zeolitas naturales y modificadas	64
4.4 Liberación de diclofenaco sódico en fluido intestinal simulado <i>in vitro</i>	67
5. Conclusiones	69
Referencias Bibliográficas	71
Apéndices.....	74

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Estructura de la clinoptilolita (a), anillo de 10 miembros [001] (b), anillos de 8 miembros [001] (c) y anillos de 8 miembros [100] (d).....	19
Figura 2. Estructura de la chabazita (a), anillo de 8 miembros (b).	20
Figura 3. Estructura del surfactante.	20
Figura 4. Estructura molecular del CTAB. T.....	21
Figura 5. Isotermas de adsorción de surfactantes.	23
Figura 6. Estructura química del DS.	24
Figura 7. Molienda y tamizado de las muestras zeolíticas (a) chabazita, (b) clinoptilolita.	26
Figura 8. Acondicionamiento de las muestras zeolíticas con NaCl (a) clinoptilolita (b) chabazita.....	27
Figura 9. Preparación para la adsorción del diclofenaco sódico en las zeolitas naturales y modificadas	29
Figura 10. Preparación del comprimido de las zeolitas CLI-M-DS Y CHA-M-DS.....	29
Figura 11. Preparación de la liberación de DS en fluido intestinal simulado in vitro.	30
Figura 12. Micrografías por SEM de la clinoptilolita natural a) 5 000x y b) 20 000x.	35
Figura 13. Micrografías por SEM de la clinoptilolita acondicionada con NaCl a) 5 000 x y b) 20 000 x.	35

Figura 14. Micrografías por SEM de la clinoptilolita modificada con CTAB a) 5 000 x y b) 20 000 x.....	36
Figura 15. Micrografías por SEM de la clinoptilolita con DS a) 5 000 x y b) 20 000 x.	36
Figura 16. Micrografías por SEM de la chabazita natural a) 5 000 x y b) 20 000 x.	37
Figura 17. Micrografías por SEM de la chabazita acondicionada con NaCl a) y b) 5 000 x.	38
Figura 18. Micrografías por SEM de la chabazita modificada con CTAB a) y b) 5 000 x.	38
Figura 19. Micrografías por SEM de la chabazita con DS a) 5 000 x y b) 20 000 x.	39
Figura 20. Microanálisis elemental de la muestra clinoptilolita natural.	41
Figura 21. Microanálisis elemental de la muestra clinoptilolita acondicionada con NaCl.	41
Figura 22. Microanálisis elemental de la muestra clinoptilolita modificada con CTAB.	42
Figura 23. Microanálisis elemental de la muestra clinoptilolita con DS.	42
Figura 24. Microanálisis elemental de la muestra chabazita natural.	43
Figura 25. Microanálisis elemental de la muestra chabazita acondicionada con NaCl.	44
Figura 26. Microanálisis elemental de la muestra chabazita modificada con CTAB.	45
Figura 27. Microanálisis elemental de la muestra chabazita con DS.	45
Figura 28. Difracción de rayos X para la clinoptilolita natural.	46
Figura 29. Difracción de rayos X para la clinoptilolita acondicionada con NaCl.	47
Figura 30. Difracción de rayos X para la clinoptilolita acondicionada con NaCl.	47
Figura 31. Patrones de difracción de rayos X para la clinoptilolita natural, acondicionada con NaCl y modificada con CTAB.	47
Figura 32. Difracción de rayos X para la chabazita.	48
Figura 33. Difracción de rayos X para la chabazita acondicionada con NaCl.	48
Figura 34. Difracción de rayos X para la chabazita modificada con CTAB.	49

Figura 35. Patrones de difracción de rayos X para la chabazita natural, acondicionada con NaCl y modificada con CTAB.....	49
Figura 36. Análisis elemental por FRX de la clinoptilolita natural	50
Figura 37. Análisis elemental por FRX de la chabazita natural	51
Figura 38. Espectros FTIR de CLI, CLI-Na, CLI-M, CLI-M-DS, DS y CTAB.	53
Figura 39. Espectros FTIR de CHA, CHA-Na, CHA-M, CHA-M-DS, DS y CTAB.	55
Figura 40. Análisis termogravimétrico de la clinoptilolita natural.	56
Figura 41. Análisis termogravimétrico de la clinoptilolita acondicionada con NaCl	57
Figura 42. Análisis termogravimétrico de la clinoptilolita modificada con CTAB.....	57
Figura 43. Análisis termogravimétrico de la chabazita natural.	58
Figura 44. Análisis termogravimétrico de la chabazita acondicionada con NaCl	59
Figura 45. Análisis termogravimétrico de la chabazita modificada con CTAB.	59
Figura 46. Resultados de análisis BET de área superficial, volumen de poros y tamaño de poros para las zeolitas CLI, CLI-Na, CLI-M.....	60
Figura 47. Resultados de análisis superficial BET de área superficial, volumen de poros y tamaño de poros para las zeolitas CHA, CHA-Na, CHA-M.	61
Figura 48. Espectro de RMN ^1H de surfactante CTAB	62
Figura 49. Isoterma de adsorción para la clinoptilolita.....	63
Figura 50. Isoterma de adsorción para la chabazita.	63
Figura 51. Espectro de RMN ^1H del DS	64
Figura 52. Adsorción de diclofenaco sódico en función del tiempo para la clinoptilolita natural y modifica.	65

Figura 53. Adsorción de diclofenaco sódico en función del tiempo para la clinoptilolita natural y modificada.....	66
Figura 54. Liberación de diclofenaco sódico en función del tiempo para la clinoptilolita y chabazita modificadas.	68

Lista de Apéndices

	Pág.
Apéndice A. Espectros RMN ^1H a diferentes concentraciones de CTAB para la clinoptilolita ...	74
Apéndice B. Espectros RMN ^1H a diferentes concentraciones de CTAB para la Chabazita	75
Apéndice C. Espectros RMN ^1H de adsorción de DS a diferentes intervalos de tiempo para la clinoptilolita modificada	76
Apéndice D. Espectros RMN ^1H de adsorción de DS a diferentes intervalos de tiempo para la chabazita modificada.....	77
Apéndice E. Espectros RMN ^1H de liberación de DS a diferentes intervalos de tiempo para la clinoptilolita modificada	78
Apéndice F. Espectros RMN ^1H de liberación de DS a diferentes intervalos de tiempo para la chabazita modificada.....	79

Introducción

Las formas de dosificación farmacéuticas contienen tanto principios activos como excipientes añadidos; los excipientes se introducen con el objeto de mejorar sus características organolépticas, facilitar la elaboración del preparado farmacéutico y facilitar la liberación del principio activo. La selección de excipientes durante el desarrollo de un producto farmacéutico se enfoca en las características que se desean o se buscan en el excipiente, por ejemplo, funcionalidad, consistencia del material, aceptación por autoridades sanitarias, el costo, su disponibilidad y su origen (Villafuerte, 2011).

Una gran variedad de minerales han sido utilizados como excipientes en preparaciones farmacéuticas puesto que poseen ciertas propiedades físicas y fisicoquímicas, tales como alta capacidad de adsorción, área de superficie específica, capacidad de hinchamiento, también poseen otras propiedades como solubilidad y dispersión del agua, higroscopicidad, untuosidad, reacción ligeramente alcalina (pH), plasticidad, opacidad y color. Estos minerales no deben ser tóxicos para los humanos. Los minerales comúnmente usados como excipientes en preparaciones farmacéuticas son: óxidos, carbonatos, sulfatos, cloruros, fosfatos y filosilicatos. Más recientemente, algunos tectosilicatos como las zeolitas, se han añadido en las preparaciones farmacéuticas debido a sus propiedades de adsorción e intercambio iónico (Krajisnik et al., 2011; de Gennaro et al., 2015; de Gennaro et al., 2016).

Las zeolitas son aluminosilicatos hidratados con metales alcalinos y alcalinotérreos. Han sido identificadas cerca de 40 zeolitas naturales; las más comunes chabazita, clinoptilolita,

erionita, heulandita, mordenita y filipita. Las propiedades únicas de adsorción, intercambio catiónico, deshidratación, rehidratación y catalítica, le dan a estos minerales diferentes aplicaciones industriales y ambientales (Wong, 2009).

Una de las aplicaciones de las zeolitas naturales es su uso en la industria farmacéutica, éstas se utilizan para preparaciones de formas farmacéuticas, como portador de moléculas farmacológicamente activas, funcionando como vehículo para garantizar la liberación controlada; sin embargo para alcanzar este objetivo es necesario modificar las zeolitas con surfactantes que aumentan la hidrofobicidad de la superficie proporcionando una alta afinidad con las moléculas de fármaco (Cappelletti et al., 2015; de Gennaro et al., 2016).

El presente trabajo de investigación tiene como finalidad realizar la caracterización de las zeolitas naturales y modificadas tipo clinoptilolita y chabazita mediante las técnicas analíticas como difracción de rayos x (DRX), espectroscopia de fluorescencia de rayos x (FRX), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopia infrarroja (IR), microscopia electrónica de barrido (SEM) y el análisis BET; asimismo realizar la modificación de las zeolitas con CTBA como el fin de mejorar la adsorción de las moléculas orgánicas del diclofenaco sódico y examinar la interacción DS – clinoptilolita y DS - chabazita para establecer su funcionalidad como un sistema portador – liberador de principios activos, para ser usadas como posibles excipientes, para el desarrollo de formas farmacéuticas.

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Evaluar la adsorción del diclofenaco en zeolitas naturales modificadas tipo clinoptilolita y chabazita y su potencial aplicación como excipiente en la industria farmacéutica.

1.2 Objetivos específicos

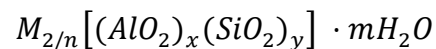
- Caracterizar las muestras de zeolitas naturales y modificadas tipo clinoptilolita (CLI) y chabazita (CHA) mediante XRD, XRF, SEM, TGA y BET.
- Modificar la superficie de las zeolitas naturales clinoptilolita (CLI) y chabazita (CHA) con el fin de mejorar la capacidad de adsorción de diclofenaco sódico.
- Simular *in vitro* la funcionalidad de las zeolitas modificadas clinoptilolita (CLI) y chabazita (CHA) como un sistema portador – liberador del diclofenaco sódico.

2. Marco teórico

2.1 Zeolitas naturales

Las zeolitas naturales están compuestas principalmente de aluminosilicatos con una estructura de armazón tridimensional que contiene tetraedros de AlO_4 y SiO_4 . Estos están conectados entre sí al compartir todo el oxígeno para formar cavidades y canales interconectados que contienen moléculas de agua móviles y cationes alcalinos (sodio, potasio, litio y cesio) y / o alcalinotérreos (calcio, estroncio, bario y magnesio). Estos cationes intercambiables dan lugar a las propiedades de intercambio iónico del material (Englert y Rubio, 2005).

La fórmula química general de una zeolita es (Costafreda, 2004):



Donde:

M : representa cationes de valencia n (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ ...)

x, y : representan respectivamente el número de átomos de aluminio y silicio

m : representa el número de moléculas de agua

Las características estructurales de las zeolitas le dan una serie de propiedades químicas que se describen a continuación (Krajisnik *et al.*, 2011):

- ✓ Capacidad para perder y ganar agua de manera reversible.
- ✓ Capacidad para adsorber moléculas de diámetro transversal apropiado.

- ✓ Capacidad para intercambiar sus cationes inorgánicos constituyentes sin ningún cambio importante en su estructura.

2.1.1 Estructura de zeolitas naturales clinoptilolita y chabazita

- ✓ Estructura clinoptilolita

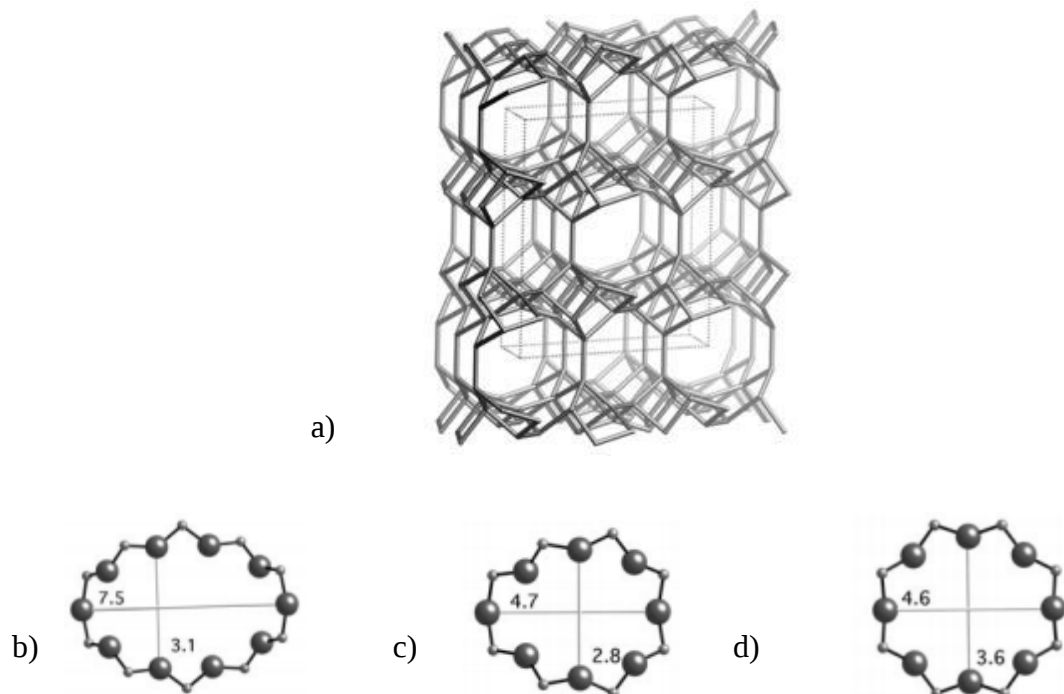


Figura 1. Estructura de la clinoptilolita (a), anillo de 10 miembros [001] (b), anillos de 8 miembros [001] (c) y anillos de 8 miembros [100] (d). Tomado de Baerlocher, Meier, Olson y McCusker (2007).

✓ Estructura Chabazita

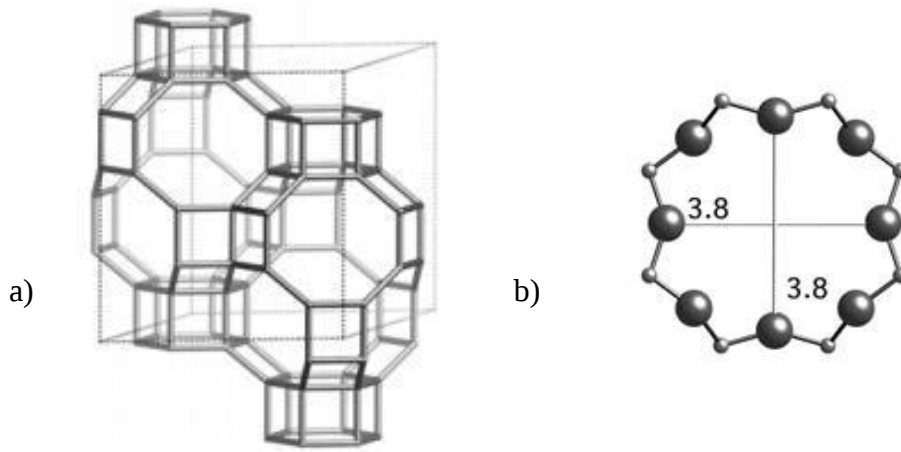


Figura 2. Estructura de la chabazita (a), anillo de 8 miembros (b). Tomado de Baerlocher *et al.* (2007).

2.2 Surfactantes

Los surfactantes son compuestos orgánicos que poseen al menos un grupo lipofílico y un grupo lipofóbico en la molécula. Si el disolvente en el que se va a usar el surfactante es agua o una solución acuosa, entonces se usan los términos respectivos "hidrófilo" e "hidrófobo". En otras palabras, un surfactante contiene al menos un grupo no polar y un grupo polar (o iónico) y se representa en una forma algo estilizada que se muestra en la Figura 3. Dos fenómenos resultan de estas fuerzas opuestas dentro de la misma molécula: la adsorción y la adición (Farn, 2006).

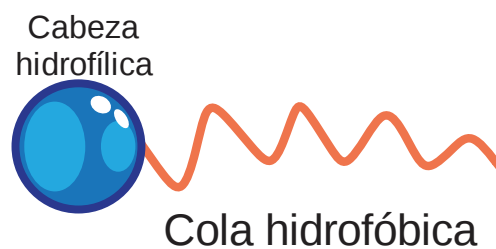


Figura 3. Estructura del surfactante. Adaptado y modificado de Farn (2006).

El Bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) es un surfactante catiónico de cadena larga con propiedades de adsorción y detergencia. Su estructura molecular Figura 4.

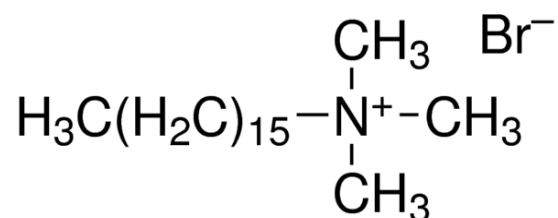


Figura 4. Estructura molecular del CTAB. Tomado de Cappelletti (2015).

2.2.1 Adsorción de surfactantes en sólidos Generalmente la adsorción de surfactante en superficies sólidas se describe mediante isothermas de adsorción. Para este propósito, se pueden realizar experimentos de adsorción a temperatura constante mediante la dispersión de cantidades conocidas de adsorbente sólido en un volumen constante de solución de surfactante diluido en el que se varían las concentraciones del surfactante y se ponen bajo agitación hasta alcanzar el equilibrio. La cantidad de surfactante adsorbido por unidad de masa del sólido para cada solución se puede determinar a partir de un balance de masa. Comúnmente los resultados obtenidos son analizados mediante graficas de adsorción vs concentración, en estas se pueden apreciar cuatro regiones como se muestra en la Figura 5 (Farn, 2006).

La región 1 representa la adsorción a una baja concentración de surfactante y en ella la isoterma de adsorción lineal exhibe una pendiente moderada. En esta región, las moléculas de surfactante adsorbidas en la superficie sólida no interactúan entre sí y el potencial zeta de la superficie sólida permanece sin cambios. Los tensioactivos iónicos se adsorben en la superficie sólida por interacción electrostática o enlaces hidrófobos. En la región 2, la isoterma de adsorción muestra un aumento mayor en la pendiente. En esta región, las moléculas de tensioactivo se

mueven hacia la superficie sólida y forma hemi-micelas en la superficie del sólido hidrofílico o monocapas en la superficie sólida hidrófoba. A medida que aumenta la concentración, las moléculas de surfactante libres interactúan con las moléculas de surfactante previamente adsorbidas por enlace hidrofóbico y crean admicelas en la superficie sólida hidrofílica. En la región 3, la pendiente de la isoterma disminuye ya que la velocidad de formación de la bicapa disminuye y la adsorción se produce en la parte menos energética de la superficie sólida. En la región 4, la isoterma llega a una meseta nivelándose debido a la formación de micelas (Farn, 2006).

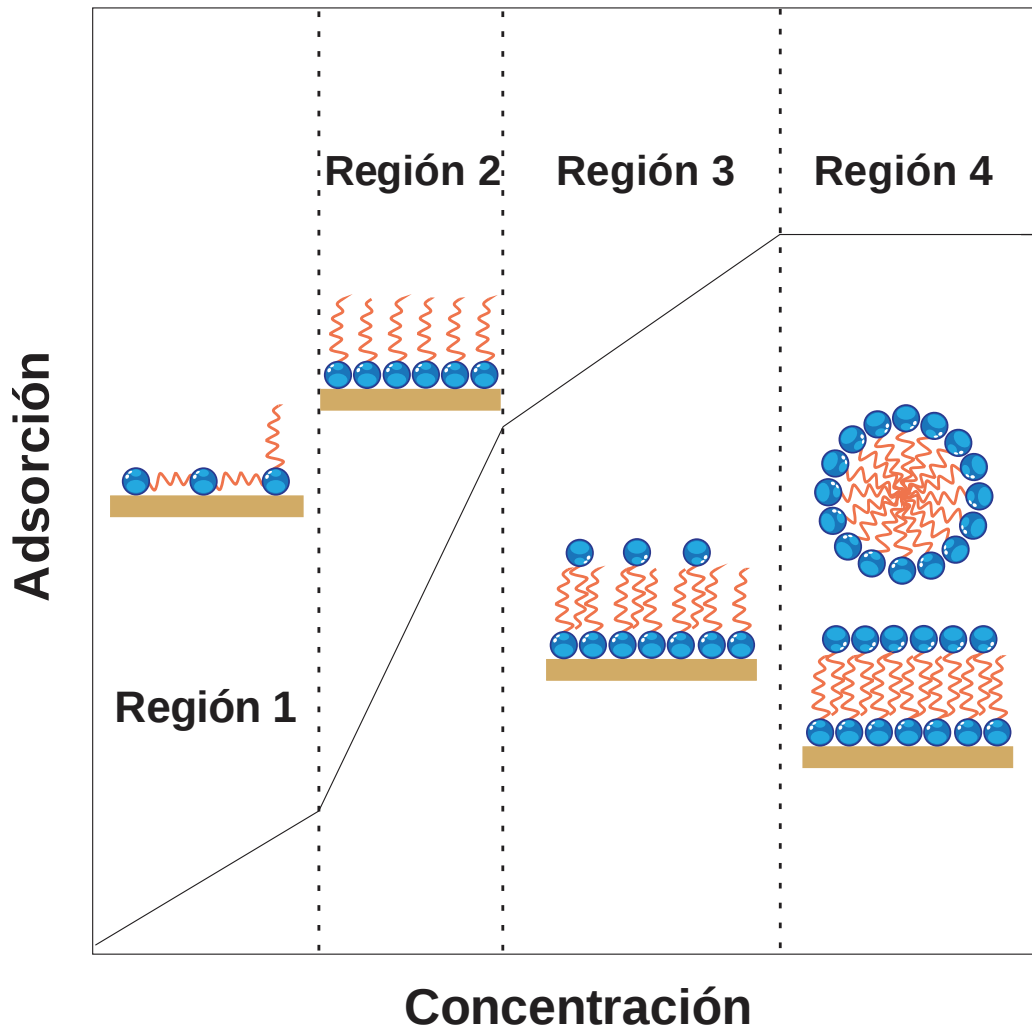


Figura 5. Isotermas de adsorción de surfactantes. Adaptado y modificado de Farn (2006).

La adsorción de surfactantes en la superficie líquido-sólido se ve afectada por la naturaleza de la superficie sólida (carga superficial, polaridad y no polaridad), la estructura molecular de las moléculas de surfactante y las características de la fase líquida (pH, concentración de electrolitos, presencia de aditivos y temperatura), generando cambios en las regiones de las isotermas de adsorción (Farn, 2006).

2.2.2 Modificación de zeolitas con surfactantes para la adsorción y liberación de diclofenaco sódico La interacción del mineral con las moléculas orgánicas puede ser utilizada para controlar la liberación de fármacos, mejorando así sus propiedades terapéuticas. Las zeolitas son materiales adecuados para funcionar como portadores y liberadores de fármacos, debido a su inocuidad, gran área de superficie específica y alta capacidad de adsorción (Krajišnik, 2013).

El tratamiento de zeolitas naturales con surfactantes catiónicos, tiene como finalidad mejorar la capacidad de carga de un sistema portador de ingredientes activos de diferente naturaleza y se busca la funcionalización de la superficie de los materiales zeolíticos con moléculas orgánicas de cadena larga, a fin de obtener sistemas que puedan intercambiar y / o absorber otros aniones en las moléculas. Los complejos que se forman de esta manera son capaces de unir compuestos hidrófobos y facilitar la solubilización en agua de sistemas hidrófobos que normalmente son insolubles, en nuestro caso el diclofenaco sódico. La funcionalización de un mineral es prometedora para diseñar materiales con propiedades de superficie innovadoras. Las propiedades tales como hidrofobicidad, hidrofiliidad y capacidad de formar moléculas específicas complejas pueden controlarse mediante la funcionalización de las superficies externas y / o internas de los

minerales con moléculas orgánicas, que las hace adecuadas para aplicaciones en sectores específicos (Cappelletti, 2015).

2.3 Diclofenaco sódico

El DS es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se usa para reducir la inflamación y / o como analgésico, lo que reduce el dolor en ciertas afecciones. El nombre "diclofenaco" deriva de su nombre químico: ácido 2- (2,6-dicloranilino) fenilacético, y se suministra como, o está contenido en, medicamentos bajo una variedad de nombres comerciales. Se usa para tratar dolor, migrañas agudas y trastornos inflamatorios, como molestias musculoesqueléticas, osteoartritis, dolor dental o dismenorrea (De Gennaro, 2015, p.102).

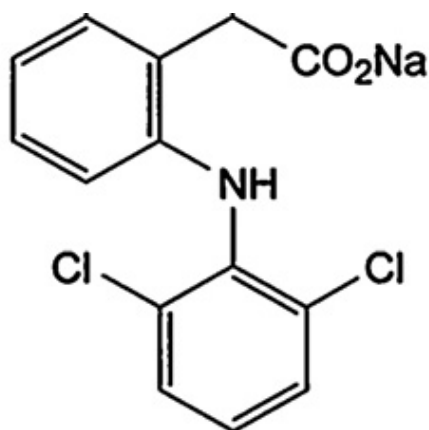


Figura 6. Estructura química del DS. Tomado de Krajišnik (2011).

3. Metodología

3.1 Materiales y reactivos

Los materiales utilizados a lo largo de la parte experimental consistieron en: muestras zeolíticas tipo chabazita y clinoptilolita, tubos de ensayo plástico con tapón de rosca, gradillas, pipeta Pasteur, micropipeta, embudo, papel filtro, frasco lavador, mortero de ágata, espátula, probeta, Erlenmeyer, vasos precipitados y matraz de fondo redondo. Los reactivos necesarios para desarrollar esta investigación fueron: cloruro de sodio (NaCl) Merck pureza > 99.5, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) BDH Chemicals pureza 98%, diclofenaco sódico (DS) (CAS [15307-79-6]) Alfa Aesar pureza 98%, nitrato de plata (AgNO_3), hidróxido de sodio (NaOH) Merck pureza > 99.5, fosfato monopotásico (KH_2PO_4) Merck pureza > 99.5 y agua destilada.

3.1.1 Equipos requeridos para el desarrollo experimental Balanza electrónica (OHAUS / DISCOVERY), rotaevaporador (IKA[®] RV 10 CS1), horno (BINDER), agitador orbital (New Brunwisch), peachímetro (SCHOTT INSTRUMENTS), Desecador (SCHOTT DURAN), prensa manual, agitador magnético SCHOTT.

3.2. Desarrollo experimental

3.2.1 Molienda y tamizado del material zeolítico Se utilizó en este trabajo de investigación dos muestras zeolíticas, la clinoptilolita (CLI) y la chabazita (CHA), ambas muestras se molieron y tamizaron seleccionando un tamaño de partícula igual a $75\ \mu\text{m}$ (malla No. 200).

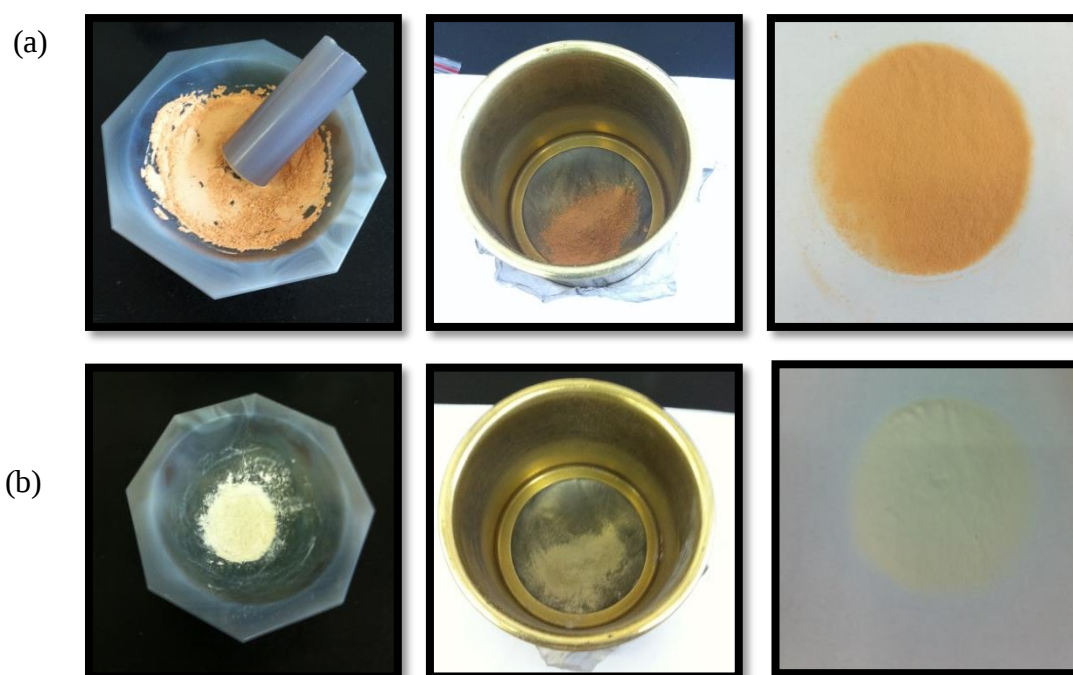


Figura 7. Molienda y tamizado de las muestras zeolíticas (a) chabazita, (b) clinoptilolita.

3.2.2 Acondicionamiento de las muestras zeolíticas con NaCl Las muestras se trataron con una solución 0.5M de NaCl para favorecer el intercambio de iones Na^+ . Para ello pusieron en contacto 20 g de cada muestra (clinoptilolita - chabazita) en 400 ml de la solución antes mencionada durante 2 horas bajo agitación continua a $60\ ^\circ\text{C}$, al finalizar este tiempo se filtró y se agregó al mineral zeolítico 400 ml de una solución fresca de NaCl 0.5M, realizando 11 ciclos de

intercambio. Al término de este procedimiento se lavó la muestra exhaustivamente con agua destilada para la eliminación de los iones de cloruro, mediante la prueba de precipitación con cloruro de plata (AgNO_3). Finalmente se secó en el horno a 60°C y se rehidrata por 24 horas en un desecador.

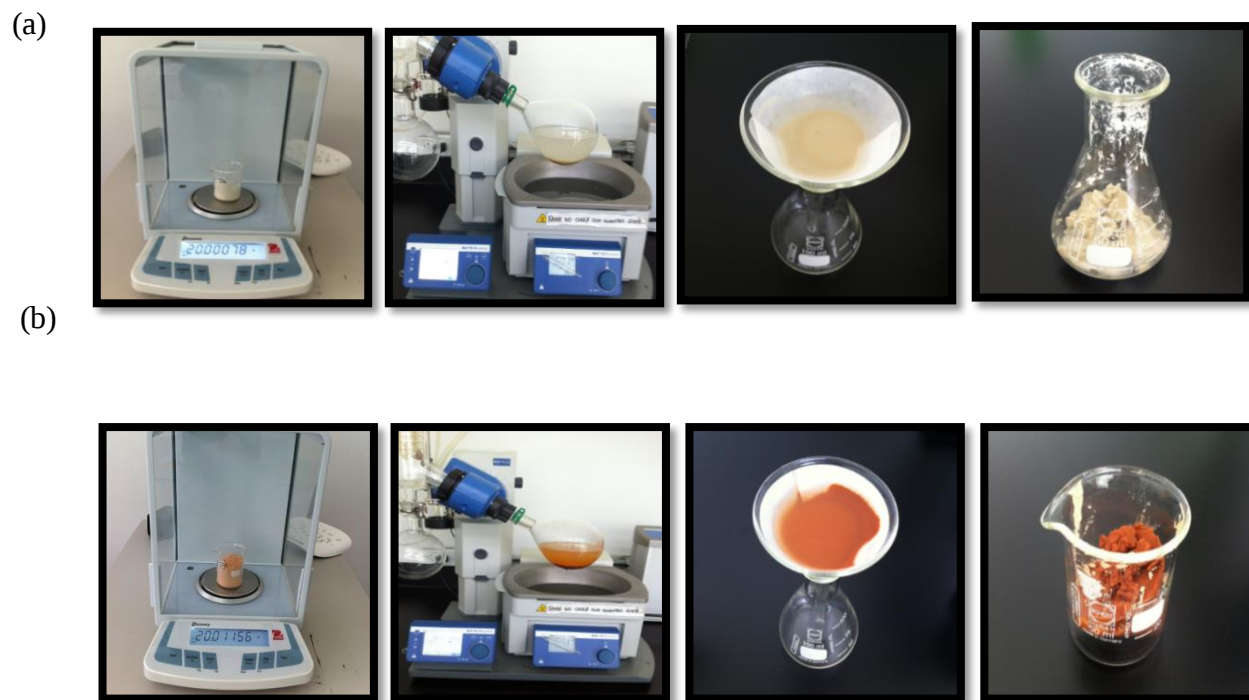


Figura 8. Acondicionamiento de las muestras zeolíticas con NaCl (a) clinoptilolita (b) chabazita.

3.2.3 Isotermas de adsorción del CTAB Las isotermas de adsorción se realizaron con fin de determinar la concentración de surfactante a la cual se modificarían las muestras. Para ello se tomaron 250 mg de cada muestra (clinoptilolita sódica – chabazita sódica) a diferentes concentraciones (10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60 y 70 mmol) de CTAB en 10 ml de solución. Luego las muestras fueron puestas en un agitador orbital (Shaker) por un periodo de 48 horas a 28°C con agitación continua 150rpm. Posteriormente se tomaron alícuotas de 1ml, se filtraron,

la cuantificación de las concentraciones iniciales y finales de CTAB se realizó por medio de resonancia magnética nuclear (RMN).

3.2.4 Modificación de las muestras zeolíticas con CTAB Después de realizar el acondicionamiento de las muestras con *NaCl* se procedió a modificar las muestras con el surfactante bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB). Para esto se pesaron 8 g de chabazita y se pusieron en contacto con 65 ml de solución de CTBA a concentración de 60 mmol/L y 12 g de clinoptilolita se pusieron en contacto con 90 ml a concentración de 50 mmol/L, por un periodo de 48 horas a 28 °C con agitación continua 150rpm. Posteriormente se realizaron lavados a las muestras con agua destilada, con el propósito de eliminar el exceso de surfactante, se filtraron y se secaron en el horno a 60°.

3.2.5 Adsorción del diclofenaco sódico en Zeolitas naturales y modificadas Se tomaron 2 gr de las zeolitas CLI, CHA, CLI-Na, CHA-Na y se pusieron en contacto en 500 ml de solución acuosa de DS (400mg) con un pH ajustado a 7.4 y se agitaron a temperatura ambiente. Posteriormente a intervalos de tiempo (10, 20, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 min) se tomaran alícuotas de 1ml del sobrenadante y se filtraron. La cuantificación de DS adsorbido se realizó por resonancia magnética nuclear (RMN).

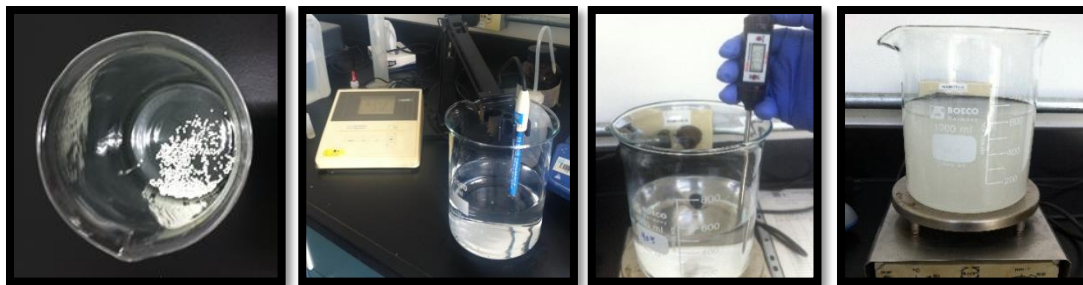


Figura 9. Preparación para la adsorción del diclofenaco sódico en las zeolitas naturales y modificadas

3.2.6 Preparación de comprimidos de las zeolitas CLI-M-DS Y CHA-M-DS Para mejorar y retardar la desintegración de las zeolitas en la simulación intestinal, se realizaron comprimidos utilizando 250mg de cada muestra cargada con DS. Para ello se montó el disco cargado de la muestra en una prensa manual, dando una simple compresión para luego expulsar la pastilla.

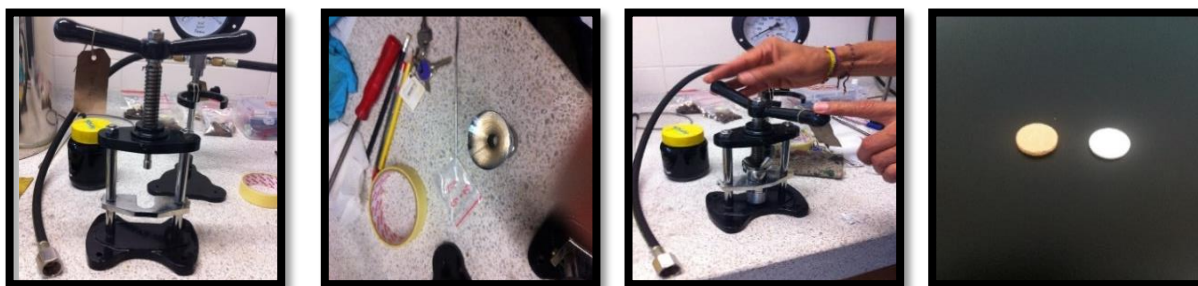


Figura 10. Preparación del comprimido de las zeolitas CLI-M-DS Y CHA-M-DS

3.2.7 Liberación de DS en fluido intestinal simulado *in vitro* Las muestra cargadas de DS fueron dispersadas en fluido intestinal simulado (SIF), preparado como se describe en United States Pharmacopeia_25 Ed. y ediciones posteriores (68,05 g de KH_2PO_4 , 8.96 g de NaOH , diluido en agua destilada a 10 L) (De Gennaro, 2015). Se añadió los comprimidos de las zeolitas

CLI-M-DS Y CHA-M-DS en 500 ml de SIF a 37 °C bajo agitación continua 150 rpm en un agitador magnético. Luego se tomaron alícuotas de 1 ml del sobrenadante, en diferentes intervalos de tiempo (10, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360 min) y se filtraron. La cuantificación de DS liberado se realizó por resonancia magnética nuclear (RMN).

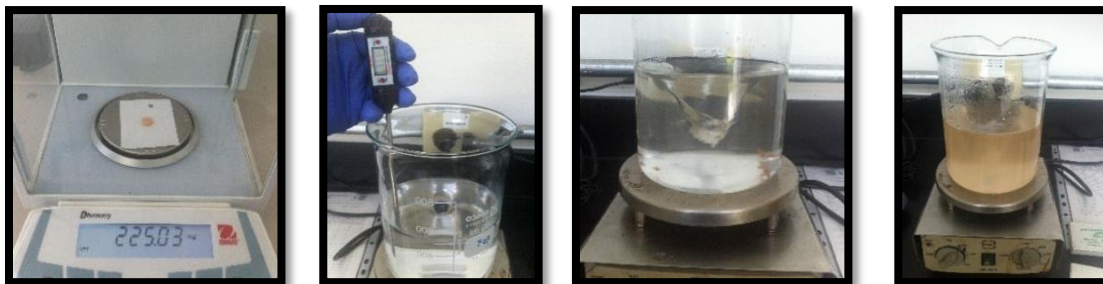


Figura 11. Preparación de la liberación de DS en fluido intestinal simulado *in vitro*.

3.2.8 Adsorción y liberación del diclofenaco sódico (DS) El procedimiento para determinar la adsorción y liberación del diclofenaco sódico en las muestras zeolíticas modificadas, se realizó por resonancia magnética nuclear. Para esto el equipo que se utilizó es un espectrómetro Bruker Ultrashield™ 400 (9.4T, 400 MHz). Se utilizó la secuencia de pulsos zg10 con 32 scans (n) y un tiempo de espera de (d1) de diez segundos.

Las señales emitidas por las concentraciones iniciales y finales de DS en los espectros de RMN ^1H fueron remplazadas en la ecuación

$$q \left[\frac{\text{mg}}{\text{g}} \right] = \frac{(C_0 - C_e) \left[\frac{\text{mg}}{\text{L}} \right] \times V[\text{L}]}{M}$$

Para el porcentaje de adsorción y liberación de diclofenaco sódico fue utilizada la ecuación:

$$\% = \frac{(C_0 - C_e)}{C_0} \times 100$$

3.3 Caracterización de las rocas zeolíticas CLI-CHA

Las rocas zeolíticas se caracterizaron antes y después de su acondicionamiento con NaCl y modificación con CTAB. Se emplearon las técnicas de microscopía electrónica de barrido (SEM), espectroscopia infrarroja (IR), difracción de rayos X (DRX), espectroscopia de fluorescencia de rayos x (FRX), análisis Térmogravimétrico (TGA) y análisis de área específica por el método de Brunauer, Emmett y Teller (BET).

3.3.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM) La microscopía electrónica se ha utilizado para obtener información acerca de la morfología, distribución de tamaño de los cristales y de la composición química por área o puntual de las muestras de zeolitas naturales y modificadas.

Las muestras se colocaron en muy pequeñas cantidades sobre stubs metálicos con cinta adhesiva de carbón, se recubrieron con oro en un equipo de recubrimiento Quorum 150ES, es muy importante dispersar cuidadosamente las muestras para evitar la formación de agregados que dan lugar a la aparición de puntos muy brillantes en las imágenes que dificultan la obtención de microfotografías de calidad.

Las muestras se realizaron en un microscopio electrónico de barrido ambiental de emisión de campo (FEG-ESEM), dotado de un cañón de emisión de campo que permite enfocar a la vez gran parte de la muestra. Estas imágenes fueron tomadas de alta resolución a alto vacío, mediante los detectores de electrones secundarios y electrones retrodispersados, con un potencial acelerador de 25 kV, para análisis químico se utilizó un detector EDAX APOLO X resolución de 126.1 eV (en. Mn K α) para realizar análisis EDS (Energy-Dispersive

Spectroscopy). Se tomaron imágenes con aumentos de 1000x, 5000x, 10000x, 20.000x en todas las muestras.

3.3.2 Espectroscopia infrarroja (IR) La técnica de espectroscopia infrarroja se empleó para identificar la presencia de determinados grupos funcionales de las zeolitas naturales y modificadas. Las muestras se prepararon por el método de la pastilla usando bromuro de potasio para obtener pastillas translúcidas. Se utilizó un equipo Nicolet iS50 FT-IR de Thermo Scientific, dentro de un intervalo de 400 a 4000cm^{-1} con una resolución de 4cm^{-1} a 32 scans y una velocidad óptica de 0.4747 cm/s .

3.3.3 Difracción de rayos X (DRX) Para obtener información sobre la composición mineralógica de las muestras naturales, acondicionadas y modificadas, se utilizó esta técnica. El registro de datos se realizó en un difractómetro marca Bruker modelo D8 Advance con Geometría DaVinci.

Los especímenes seleccionados de las muestras fueron molturados y homogenizados en un mortero de ágata. Posteriormente, fueron montados en un portamuestras de polimetilmetacrilato (PMMA), mediante la técnica de llenado frontal.

Las condiciones que se usaron fueron: Intervalo angular de barrido fue entre $5-70^\circ$, tiempo de conteo por paso 0,6s, duración del análisis 34 min, voltaje kV 40, potencia mA 40, temperatura 25°C .

3.3.4 Fluorescencia de rayos X (FRX) Se utilizó para brindar información en cuanto a la composición química y determinar el contenido de elementos pesados y livianos en las muestras

clinoptilolita y chabazita, antes y después de las modificaciones realizadas, los análisis cuantitativos se realizaron mediante el método QUANT-EXPRESS en el rango de sodio (Na) a uranio (U), en un espectrómetro de fluorescencia de rayos X, de longitud de onda dispersiva de 4KW marca BRUKER modelo S8 TIGER.

3.3.5 Análisis Térmogravimétrico (TGA) Se utilizó para determinar el patrón de degradación térmico del material zeolítico natural, acondicionado con NaCl y modificado con CTAB. Se realizó el análisis termogravimétrico con un equipo Discovery TGA 5500, en una atmósfera de nitrógeno (N₂), con un intervalo de temperatura de 25-1000 °C y una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El análisis de los datos fue realizado en el software 3FLEX V.4.03 de MICROMERITICS.

3.3.6 Análisis de área específica por el método Brunauer-Emmett-Teller (BET) Para determinar el área superficial y tamaño del poro del material zeolítico natural, acondicionado con NaCl y modificado con HDTMA, se empleó el método Brunauer Emmet Telle (BET), utilizando un equipo 3FLEXTM de MICROMERITICS. Todas las muestras tuvieron un proceso de desgasificación a 120 °C, durante 2 horas y presión al vacío (6Pa).

4. Resultados

4.1 Caracterización de zeolitas naturales y modificadas

4.1.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM) y Microanálisis elemental por espectroscopia de dispersión de rayos X (EDS) En las imágenes de SEM de la clinoptilolita acondicionada con NaCl, muestra que el acondicionamiento favorece en cierta forma, la apreciación de los cristales característicos de esta, con respecto a la muestra sin acondicionar, probablemente debido al tratamiento previo que se les dio (Figuras 12 y 13). Los cristales de la clinoptilolita presentan simetría monoclinica y algunos de estos tienen la forma tabular y en bloque (Cappelletti et al, 2015; Welton 1984).

De igual manera cuando la clinoptilolita acondicionada se modifica con surfactante CTAB, se pueden observar también, al igual que en el caso anterior, la morfología de los cristales típicos (Figura 14).

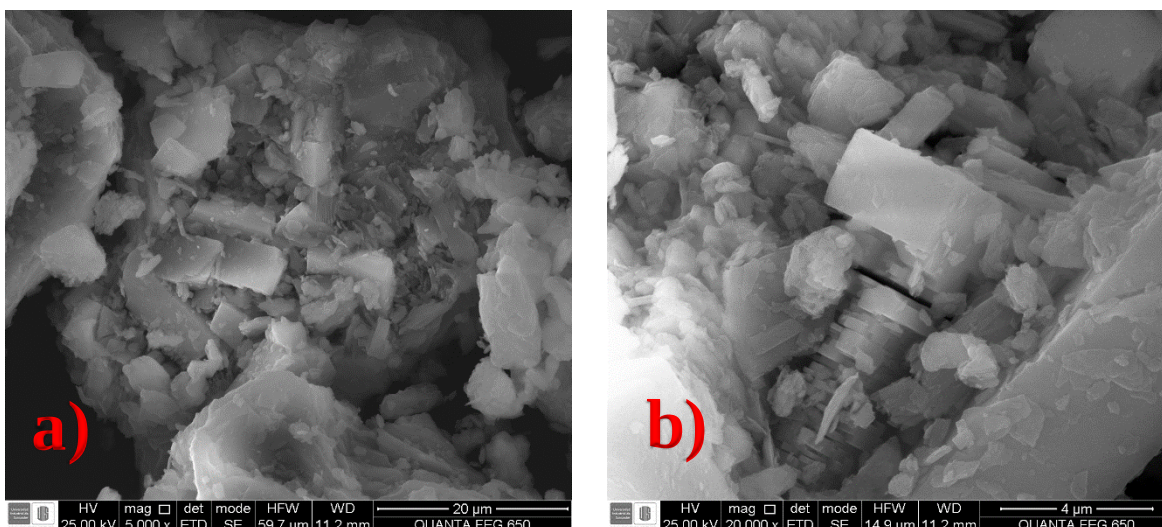


Figura 12. Micrografías por SEM de la clinoptilolita natural a) 5 000x y b) 20 000x.

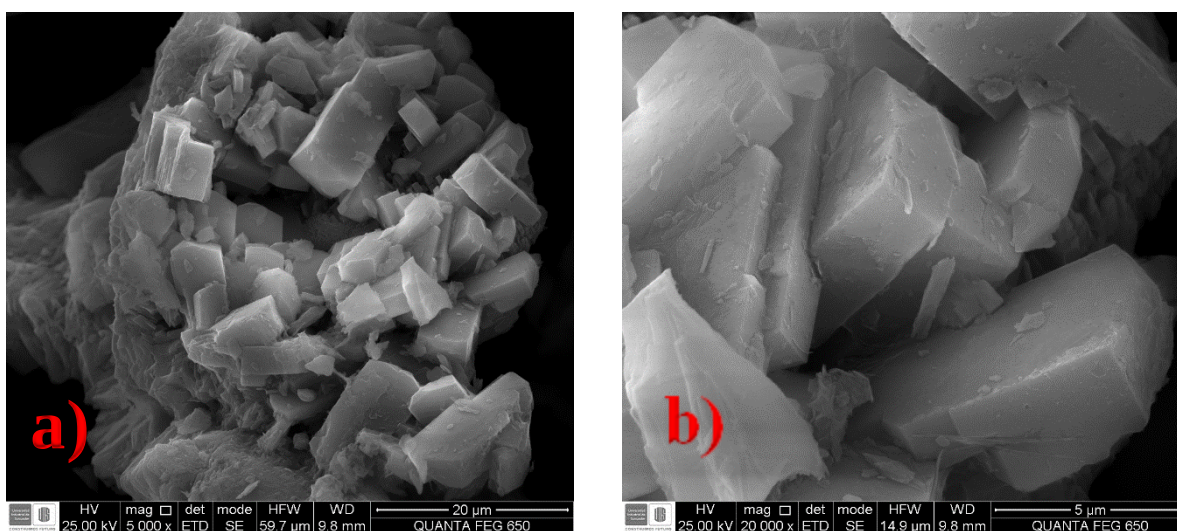


Figura 13. Micrografías por SEM de la clinoptilolita acondicionada con NaCl a) 5 000 x y b) 20 000 x.

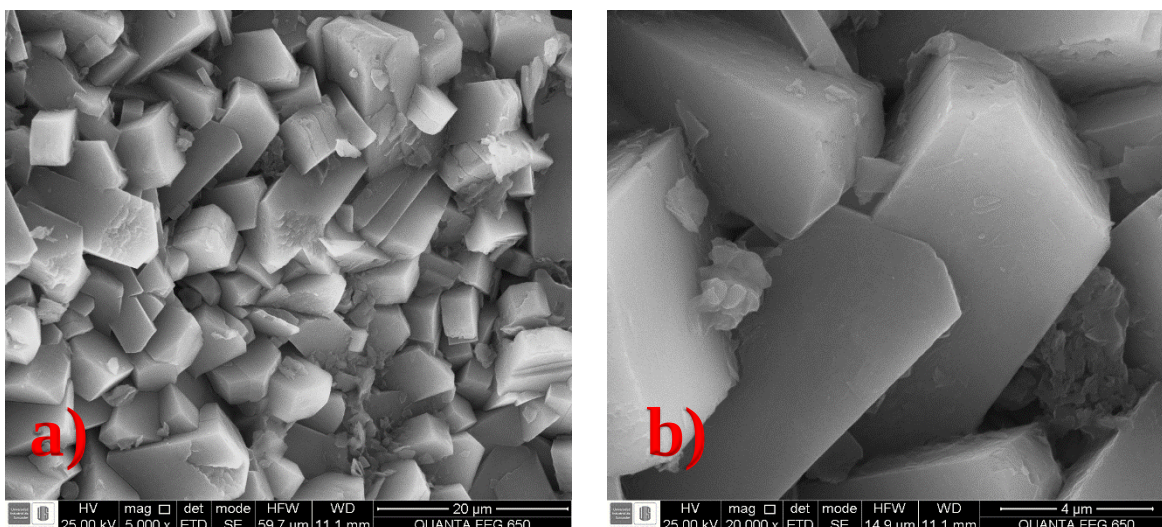


Figura 14. Micrografías por SEM de la clinoptilolita modificada con CTAB a) 5 000 x y b) 20 000 x.

En las imágenes del SEM de la clinoptilolita con diclofenaco sódico, se pueden observar las mismas características de los cristales como en los casos anteriores, pero se puede notar una superficie más áspera, posiblemente a pequeñas partículas adheridas en la superficie de la muestra asociadas al DS (Figura 15).

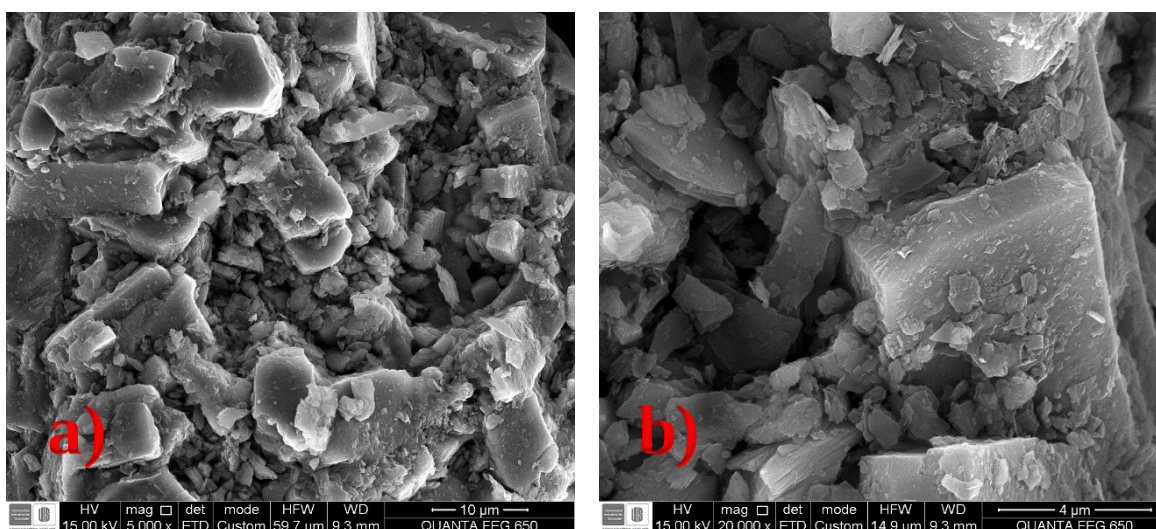


Figura 15. Micrografías por SEM de la clinoptilolita con DS a) 5 000 x y b) 20 000 x.

Cabe mencionar que independientemente del acondicionamiento con el NaCl, la modificación con el CTAB y la adsorción del diclofenaco sódico, la zeolita clinoptilolita no cambia su morfología en ninguna de estas etapas.

En las imágenes de SEM, de la chabazita se puede observar que los cristales no están bien definidos (Figura 16), probablemente debido a las pequeñas partículas adheridas al material que no permiten dicha observación. Por otro lado, cuando la muestra se acondiciona con NaCl (Figura 17), favorece en cierta forma la apreciación de discos con cristales rómbicos (Welton 1984). En la chabazita modificada con surfactante CTAB, se puede observar discos con cristales rómbicos y cristales romboédricos, la morfología de los cristales característicos de la chabazita (Figura 18).

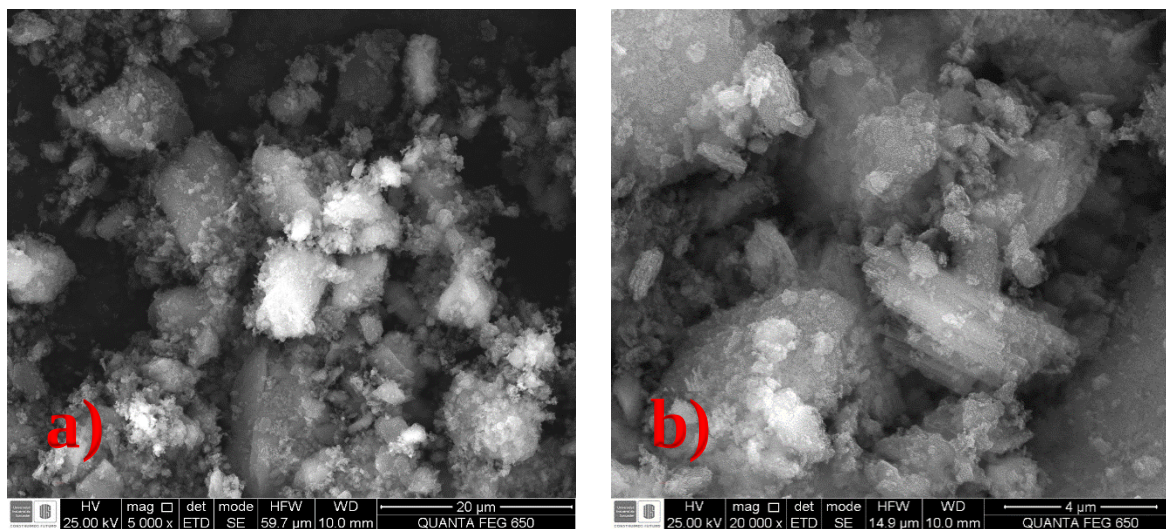


Figura 16. Micrografías por SEM de la chabazita natural a) 5 000 x y b) 20 000 x.

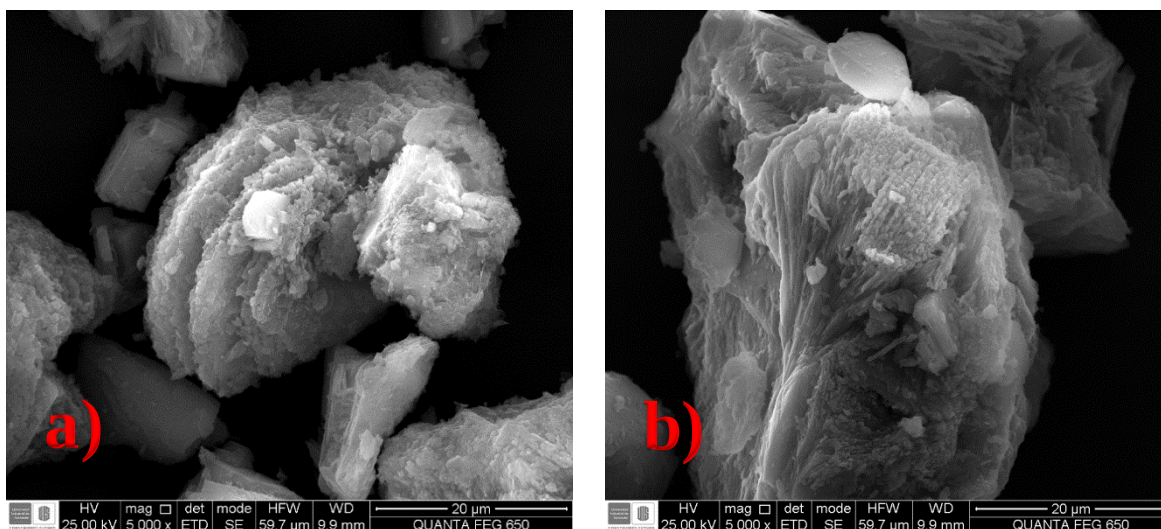


Figura 17. Micrografías por SEM de la chabazita acondicionada con NaCl a) y b) 5 000 x.

En las imágenes del SEM de la chabazita con diclofenaco sódico, se observan cristales romboédricos y pseudo-cúbicos, también se puede notar una superficie más áspera, posiblemente a pequeñas partículas adheridas en la superficie de la muestra asociadas al DS (Figura 19).

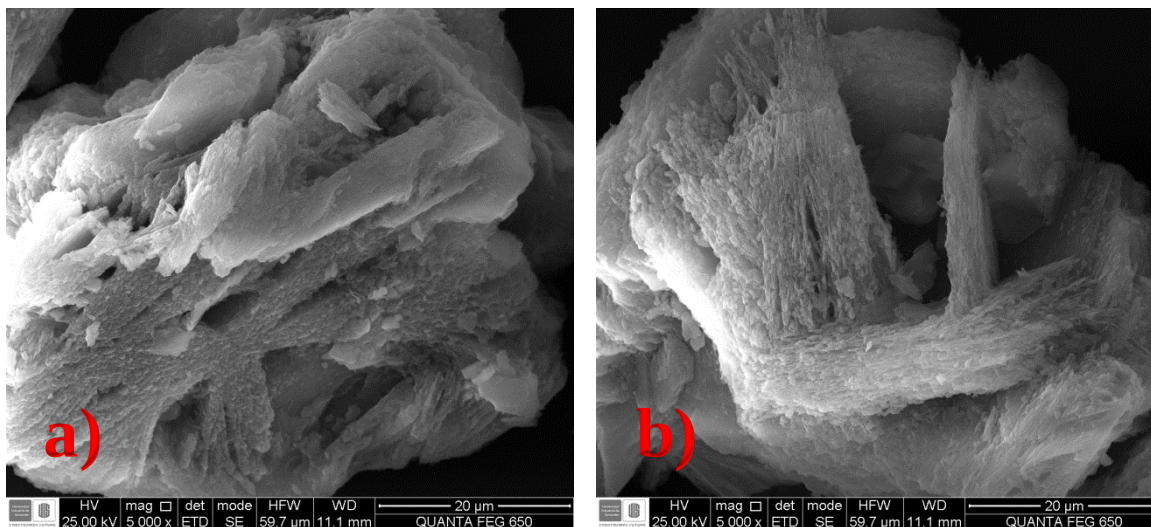


Figura 18. Micrografías por SEM de la chabazita modificada con CTAB a) y b) 5 000 x.

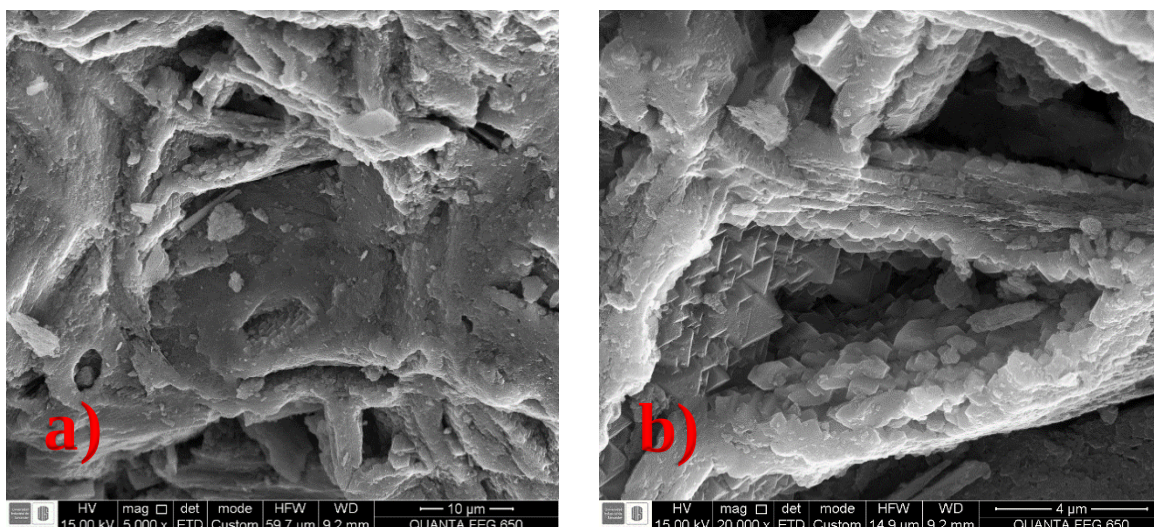


Figura 19. Micrografías por SEM de la chabazita con DS a) 5 000 x y b) 20 000 x.

Cabe mencionar que independientemente del acondicionamiento con el NaCl, la modificación con el CTAB y la adsorción del diclofenaco sódico, la zeolita chabazita no cambia su morfología en ninguna de estas etapas.

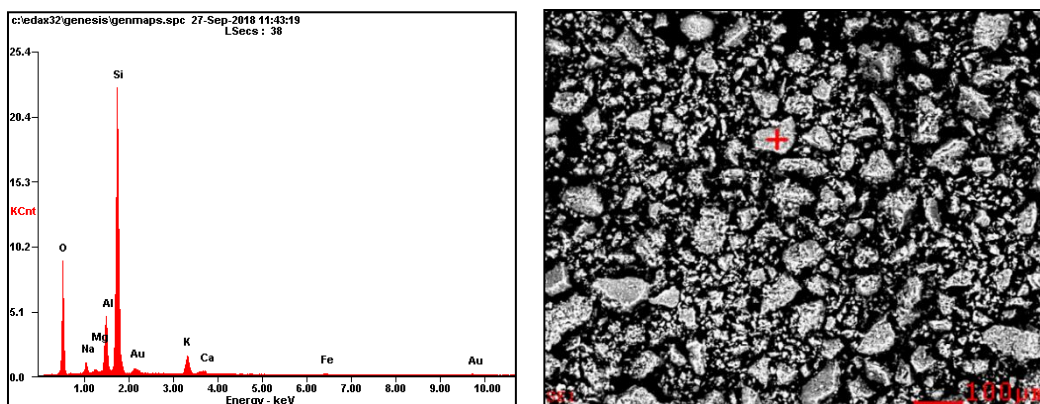
Con base a los resultados del análisis de EDS se determinó que la zeolita clinoptilolita natural, acondicionada con NaCl, modificada con CTAB y con diclofenaco sódico, tiene una composición elemental de Al, Si, K, Na, Mg, Ca, Fe. Estando en mayor proporción el Si y el Al, lo que confirma la presencia del aluminosilicato, el cual es el componente principal en la estructura del tetraedro en la zeolita (Krajišnik et al., 2010).

En el espectro de energía EDS de la zeolita clinoptilolita acondicionado con NaCl, se observa que el sodio incrementa con respecto a la zeolita clinoptilolita no acondicionada (Figura 20y 21), donde se observa que el sodio pasa de 02.36% a 03.73% en peso y disminuyen otros cationes como potasio y calcio de la clinoptilolita acondicionada.

Para entender el proceso de homoionización de la muestra clinoptilolita natural con la solución de NaCl, se lleva a cabo a partir de los resultados de la composición elemental obtenida

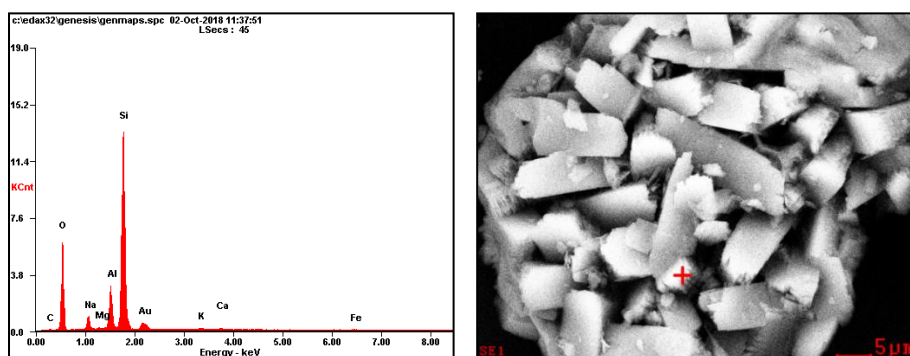
por EDS, en la que se observa la disminución de los porcentajes en peso de potasio y calcio, asociándolo a que el sodio que es el catión principal en el proceso de homoionización utilizado para obtener la clinoptilolita sódica; estas variaciones están asociadas con la selectividad de la clinoptilolita, que permite que el Ca^{+2} y K^{+} sean reemplazado por Na^{+} (Cerri et al., 2016);. En los resultados de la composición elemental obtenida por EDS, no se observa la presencia de cloruros, lo que indica que la clinoptilolita fue lavada adecuadamente, ya que durante el acondicionamiento se partió de una sal de NaCl, como se menciona anteriormente.

El análisis elemental de la clinoptilolita modificada con CTAB (Figura 22), muestra un aumento no significativo en el sodio y disminución del calcio y potasio con respecto a la clinoptilolita acondicionada. Este comportamiento ha sido atribuido al intercambio iónico del surfactante con dichos iones presentes en la superficie de la zeolita. En el caso de la clinoptilolita con diclofenaco sódico (Figura 23), no sufre cambios representativos, solo una pequeña disminución en el sodio y magnesio.



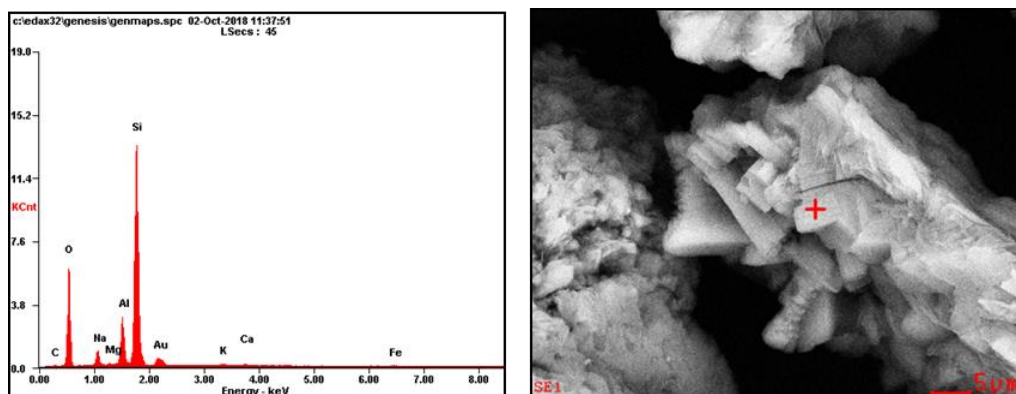
Elemento	W%
O	40.78
Na	02.36
Mg	00.43
Al	07.58
Si	40.48
K	03.58
Ca	00.62
Fe	00.55

Figura 20. Microanálisis elemental de la muestra clinoptilolita natural.



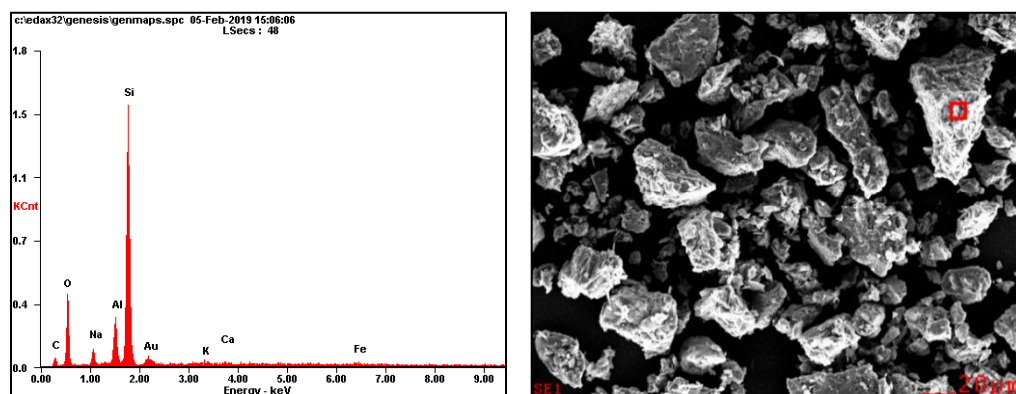
Elemento	W%
O	41.43
Na	03.73
Mg	00.24
Al	07.79
Si	38.57
K	00.43
Ca	00.36
Fe	00.32

Figura 21. Microanálisis elemental de la muestra clinoptilolita acondicionada con NaCl.



Elemento	W%
O	46.40
Na	04.85
Mg	00.30
Al	07.33
Si	34.17
K	00.38
Ca	-----
Fe	-----

Figura 22. Microanálisis elemental de la muestra clinoptilolita modificada con CTAB.

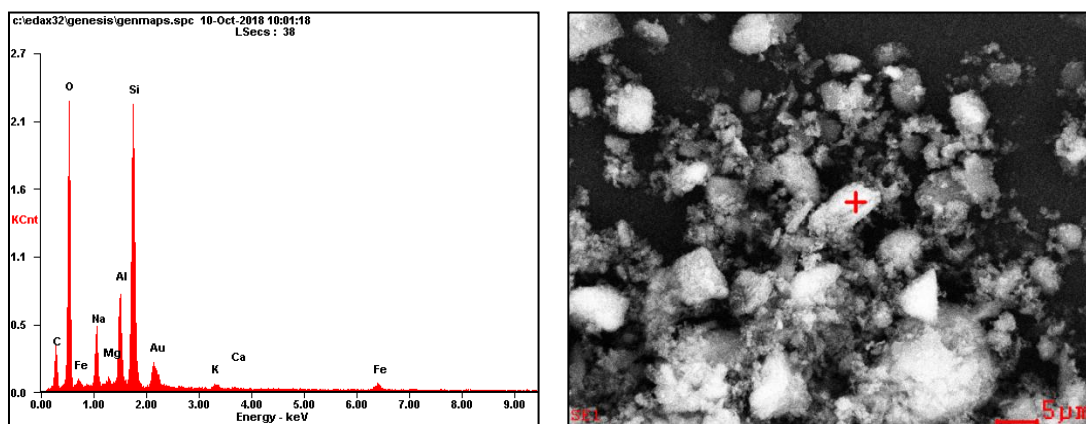


Elemento	W%
O	34.48
Na	03.52
Mg	-----
Al	06.60
Si	34.38
K	00.53
Ca	00.43
Fe	00.77

Figura 23. Microanálisis elemental de la muestra clinoptilolita con DS.

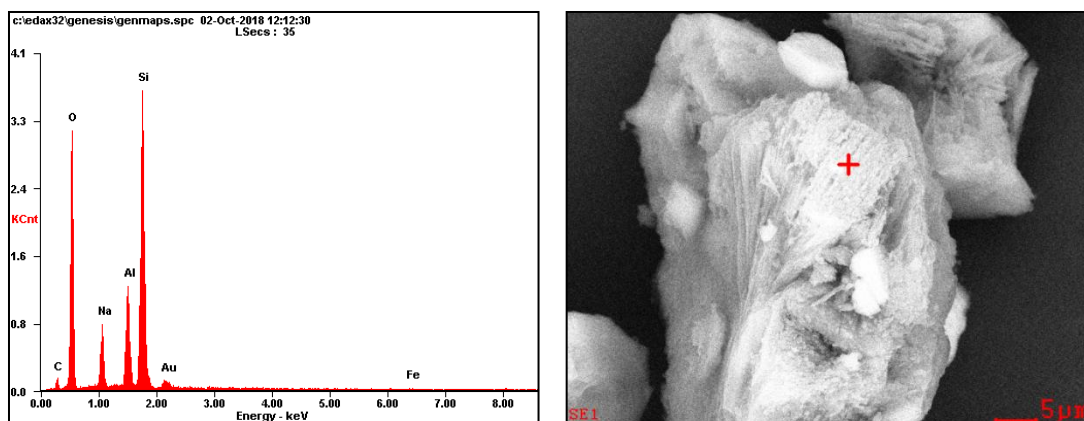
Con base a los resultados del análisis de EDS se determinó que la zeolita chabazita natural, acondicionada con NaCl, modificada con CTAB y con diclofenaco sódico, tiene una composición elemental de K, Na, Mg, Al, Si, Ca, Fe. Pero en su mayor proporción por Si y Al; lo que confirma la presencia del aluminosilicato, el cual es el componente principal en la estructura del tetraedro en la zeolita (Krajišnik et al., 2010).

En el espectro de energía EDS de la zeolita chabazita acondicionado con NaCl se observa que el sodio se incrementa con respecto a la zeolita chabazita no acondicionada (Figura 24 y 25); donde se observa que el sodio pasa de 05.77% a 08.05% en peso, disminuyen los cationes de magnesio y desaparecen los cationes de potasio y calcio. Es evidente que la chabazita fue lavada adecuadamente ya que en ninguno de los análisis se observa cloro, aunque se utilizó una sal de NaCl para el acondicionamiento.



Elemento	W%
O	44.61
Na	05.77
Mg	00.44
Al	06.30
Si	18.99
K	00.34
Ca	00.10
Fe	01.16

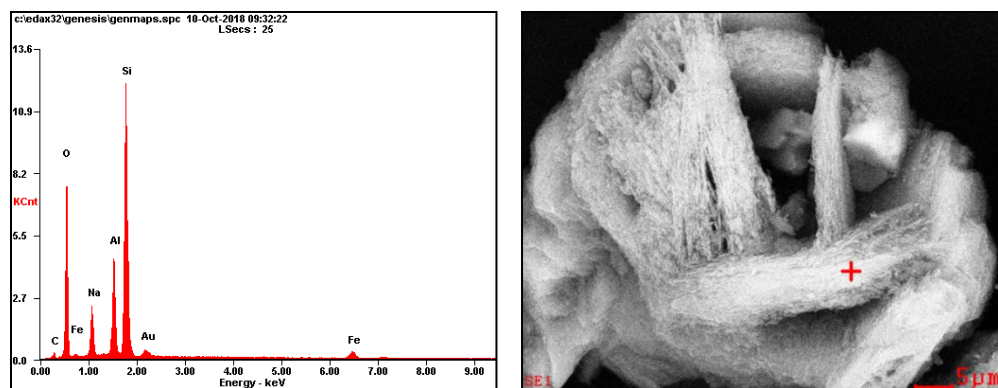
Figura 24. Microanálisis elemental de la muestra chabazita natural.



lemento	W%
O	46.15
Na	08.05
Mg	00.15
Al	09.30
Si	27.55
K	----
Ca	----
Fe	00.23

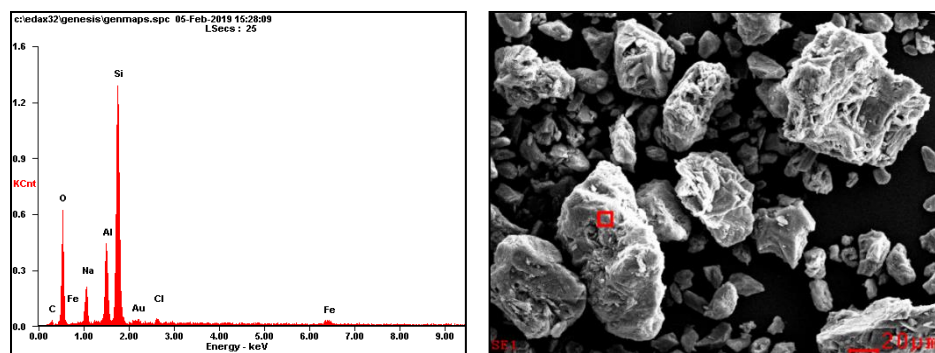
Figura 25. Microanálisis elemental de la muestra chabazita acondicionada con NaCl.

La composición de la chabazita modificada con CTAB (Figura 26) varía con respecto a la de la chabazita sódica, apreciándose una ligera disminución en la cantidad de sodio y en la ausencia de las cantidades de magnesio. Este comportamiento ha sido atribuido al intercambio iónico del surfactante con dichos iones presentes en la superficie de la zeolita. En el caso de la chabazita con diclofenaco sódico (Figura 27), hay ausencia de los cationes de magnesio. Además se determinó la presencia del cloro, que no se mencionaba en los elementos anteriores, debido posiblemente a la presencia del diclofenaco sódico en la chabazita; el cual tiene la fórmula química ($C_{14}H_{11}NCl_2O_2$).



Elemento	W%
O	41.87
Na	07.76
Mg	----
Al	10.41
Si	30.64
K	----
Ca	----
Fe	02.05

Figura 26. Microanálisis elemental de la muestra chabazita modificada con CTAB.



Elemento	W%
O	39.20
Na	07.95
Mg	----
Al	10.56
Si	32.42
K	----
Ca	----
Cl	00.68
Fe	02.05

Figura 27. Microanálisis elemental de la muestra chabazita con DS.

4.1.2 Difracción de Rayos X (DRX) Los componentes que se encontraron en los materiales zeolíticos naturales, acondicionados con NaCl y modificados con CTAB, se obtuvieron al comparar los difractogramas con la de la base de datos PDF 2004.

En la Figura 28 se puede observar que los patrones de difracción característicos de la clinoptilolita- Na (PDF 47-1870) coinciden en un 92% con la muestra CLI y un 97% con CLI-NA (Figura 29) y CLI-M (Figura 30), siendo este el componente principal de las muestras. En la Figura 31 se representa los difractogramas superpuestos correspondientes a las muestras de la clinoptilolita natural, acondicionada con NaCl y modificada con CTAB, donde en primera instancia se observa que presentan los mismos patrones de difracción y la intensidad de cada pico es similar para todos los casos, lo anterior es debido a que no se afectó la estructura cristalina de la zeolita en ninguno de sus tratamientos.

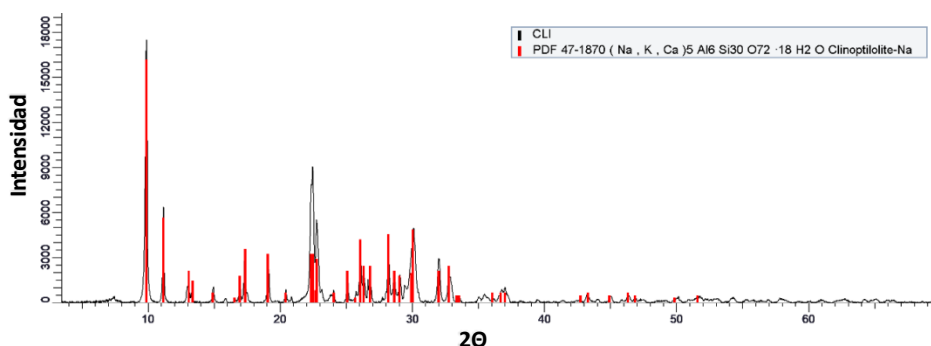


Figura 28. Difracción de rayos X para la clinoptilolita natural

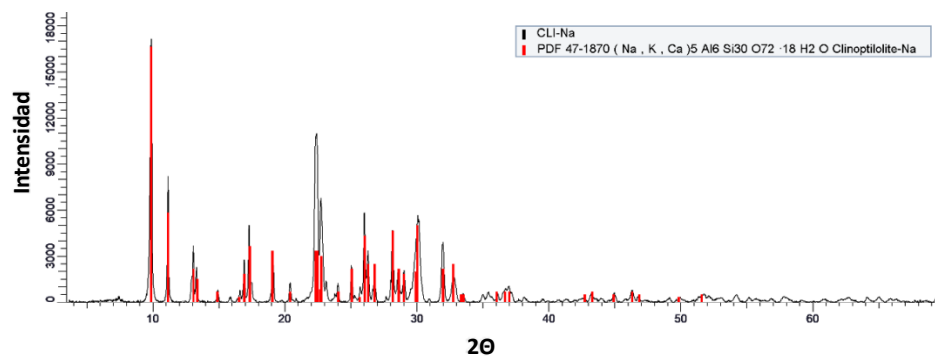


Figura 29. Difracción de rayos X para la clinoptilolita acondicionada con NaCl.

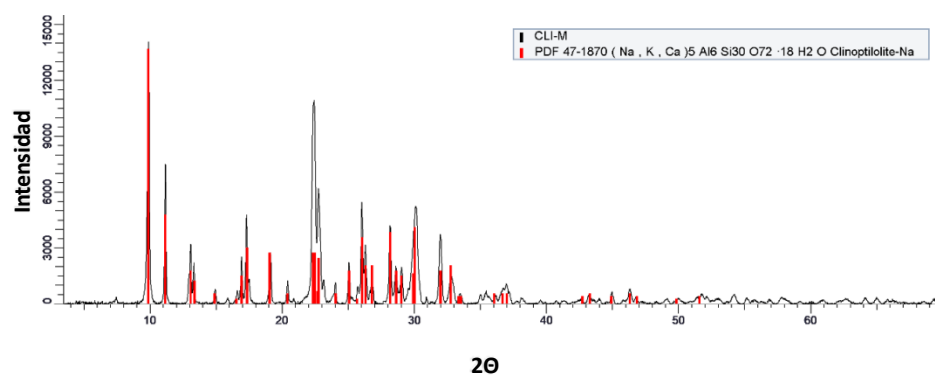


Figura 30. Difracción de rayos X para la clinoptilolita modificada con CTAB.

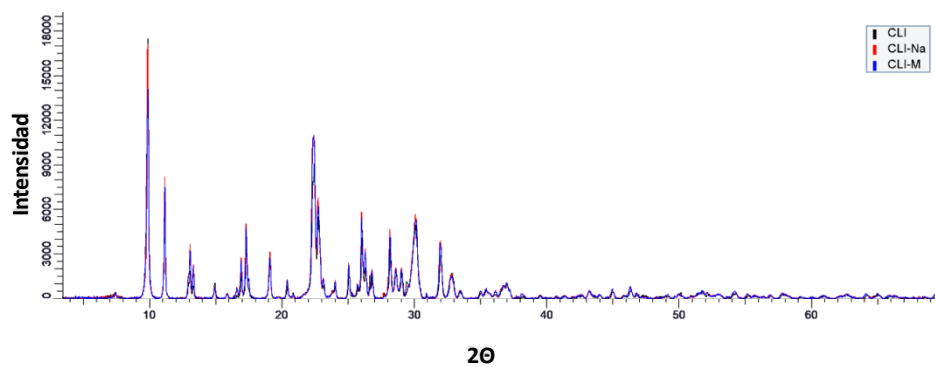


Figura 31. Patrones de difracción de rayos X para la clinoptilolita natural, acondicionada con NaCl y modificada con CTAB.

En la Figuras 32, 33 y 34 correspondientes a la CHA, CHA-Na y CHA-M se puede observar las siguientes fases minerales: chabazita-Ca (PDF 86-2226), clinoptilolita-Na (PDF 47-1870). Siendo la chabazita el componente principal de la muestra. Para el pico 7.712 (2θ) no se encontró concordancia con las reflexiones de las bases de datos PDF 2004 y PDF4-2018.

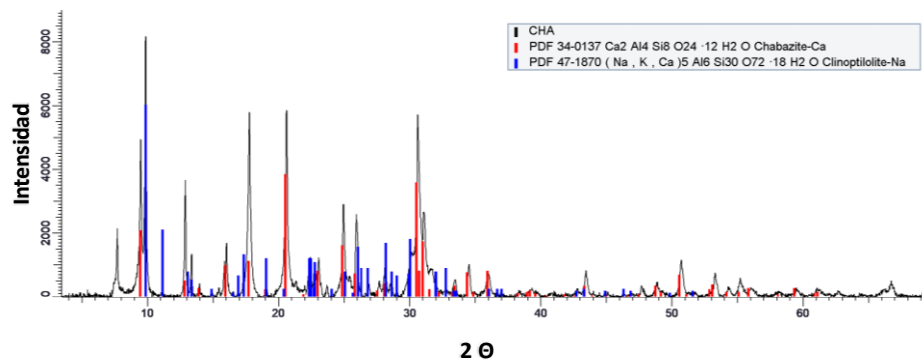


Figura 32. Difracción de rayos X para la chabazita.

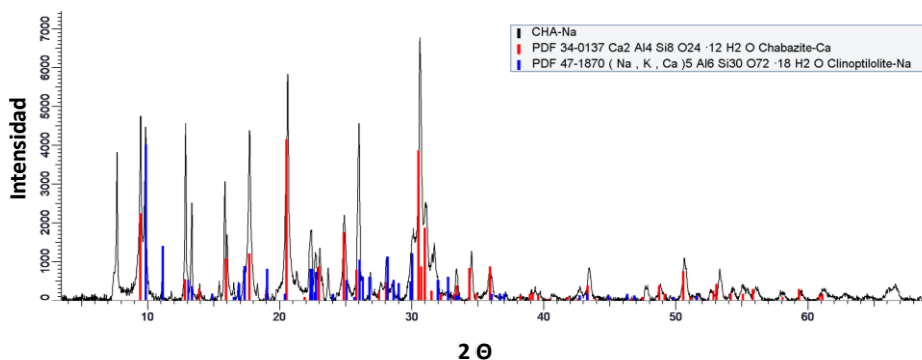


Figura 33. Difracción de rayos X para la chabazita acondicionada con NaCl.

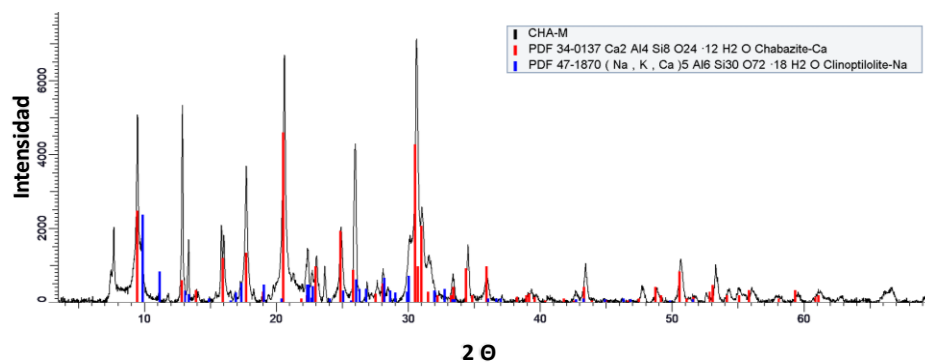


Figura 34. Difracción de rayos X para la chabazita modificada con CTAB.

En la Figura 35 se representa los difractogramas superpuestos correspondientes a las muestras de la chabazita natural, acondicionada con NaCl y modificada con CTAB, donde en primera instancia se observa que presentan los mismos patrones de difracción y la intensidad de cada pico es similar para todos los casos, lo anterior es debido a que no se afectó la estructura cristalina de la zeolita en ninguno de sus tratamientos.

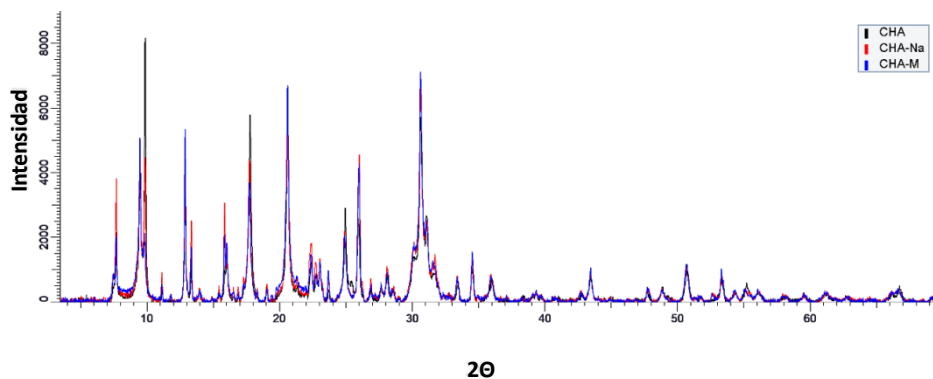


Figura 35. Patrones de difracción de rayos X para la chabazita natural, acondicionada con NaCl y modificada con CTAB.

4.1.3 Fluorescencia de rayos X (XRF) Los resultados del análisis químico de la clinoptilolita natural (Figura 36), muestran la composición química de la muestra, siendo los

elementos más relevantes como Si, Al, K, Na, Ca, Fe y Mg, estos concuerdan con los obtenidos en el EDS habiendo algunas variaciones dado que el EDS es puntual.

Elemento	Número atómico (Z)	Concentración
Si	14	30,61%
Al	13	5,99%
K	19	3,72%
Na	11	2,72%
Ca	20	1,12%
Fe	26	0,74%
Mg	12	0,62%
P	15	0,21%
Sr	38	0,08%
Ti	22	0,07%
S	16	0,07%
Ba	56	0,06%
Mn	25	0,03%
Cl	17	0,02%
Cu	29	0,01%
Rb	37	85 mg/Kg
Zn	30	81 mg/Kg
Zr	40	46 mg/Kg
Ni	28	22 mg/Kg
Pb	82	19 mg/Kg
Ga	31	12 mg/Kg
Nb	41	10 mg/Kg

Figura 36. Análisis elemental por FRX de la clinoptilolita natural

Los resultados del análisis químico de la chabazita natural (Figura 37), muestran la composición química de la muestra, siendo los elementos más relevantes como Si, Al, Na, Fe,

K, Ca y Mg, estos concuerdan con los obtenidos en el EDS habiendo algunas variaciones dado que el EDS es puntual.

Elemento	Número atómico (Z)	Concentración
Si	14	24,53%
Al	13	7,81%
Na	11	6,45%
Fe	26	2,02%
K	19	0,94%
Ca	20	0,67%
S	16	0,41%
Mg	12	0,40%
P	15	0,20%
Sr	38	0,13%
Ti	22	0,06%
Ba	56	0,06%
Mn	25	0,02%
Cl	17	0,02%
Zr	40	0,01%
Cu	29	0,01%
Zn	30	77 mg/Kg
As	33	73 mg/Kg
V	23	56 mg/Kg
Ni	28	26 mg/Kg
Pb	82	25 mg/Kg
Ga	31	25 mg/Kg

Figura 37. Análisis elemental por FRX de la chabazita natural

Con respecto a la cantidad de elementos pesados, estos se compararon con los requerimientos de la USP para la bentonita, ya que es el excipiente que más se asemeja a las zeolitas y debido a la falta de monografías para estas (Cerri, 2016); la USP 29 dice: As < 5 ppm y Pb < 40 ppm (Lopez, Viseras y Cerezo 2007). Para la clinoptilolita y la chabazita se evidencio

el contenido de Pb menor 50 ppm, en el caso del arsénico no se evidencio en la clinoptilolita, en cambio para la chabazita se encontró que el arsénico sobrepasa los estándares requeridos.

Con el fin de reducir el contenido de elementos pesados dañinos para el cuerpo humano, se realizó un acondicionamiento con NaCl, sin embargo para este estudio no se pudo realizar un segundo análisis FRX, para comparar si hubo disminución de estos elementos.

4.1.4 Espectroscopia infrarroja (IR) Los espectros de transmisión de IR de las muestras de zeolita clinoptilolita (CLI), CLI-Na, CLI-M, CLI-M-DS, DS y CTAB se representa en la Figura 38, donde se observa la presencia de las siguientes bandas: banda 3625 cm^{-1} relacionada con los grupos hidroxilo Si-OH-Al, la banda ubicada a 1627 cm^{-1} asociada con la vibración de deformación del agua absorbida, la banda 1008 cm^{-1} de fuerte intensidad, correspondiente a vibraciones de estiramiento asimétrico de los enlaces internos de T-O en tetraedros TO_4 (T= Si o Al), además, la banda en 790 cm^{-1} asignada a vibraciones de estiramiento de los grupos O-T-O (T=Si), y finalmente una banda en 600 cm^{-1} asignada a las vibraciones de torsión de los enlaces Al-O-Si, siendo todas las mencionadas anteriormente, bandas características de la clinoptilolita (Mansouri, Rikhtegar, Panahi, Atabi y Shahraki 2013).

El espectro de la zeolita clinoptilolita modificada (CLI-M) con CTAB, no presenta cambios significativos en las frecuencias de las bandas características de ésta, debido a que la adsorción del surfactante ocurre en la superficie del mineral, y no afecta los enlaces Si-O y Al-O. Las señales características del surfactante, aparecen en las bandas 2929 cm^{-1} y 2853 cm^{-1} , atribuidas a las vibraciones de estiramiento asimétrico del CH_3 y simétrico del CH_2 ; (Sun *et al.*, 2017; Krajišnik *et al.*, 2010). Para el espectro de la adsorción del diclofenaco sódico en la clinoptilolita (CLI-M-DS), solo se detectó la banda en 1536 cm^{-1} , atribuida a la vibración de estiramiento

C=O (Sun et al, 2017) mientras que, las otras bandas de vibración de la molécula del fármaco no se detectaron posiblemente por la interferencia de las bandas de estructura zeolítica.

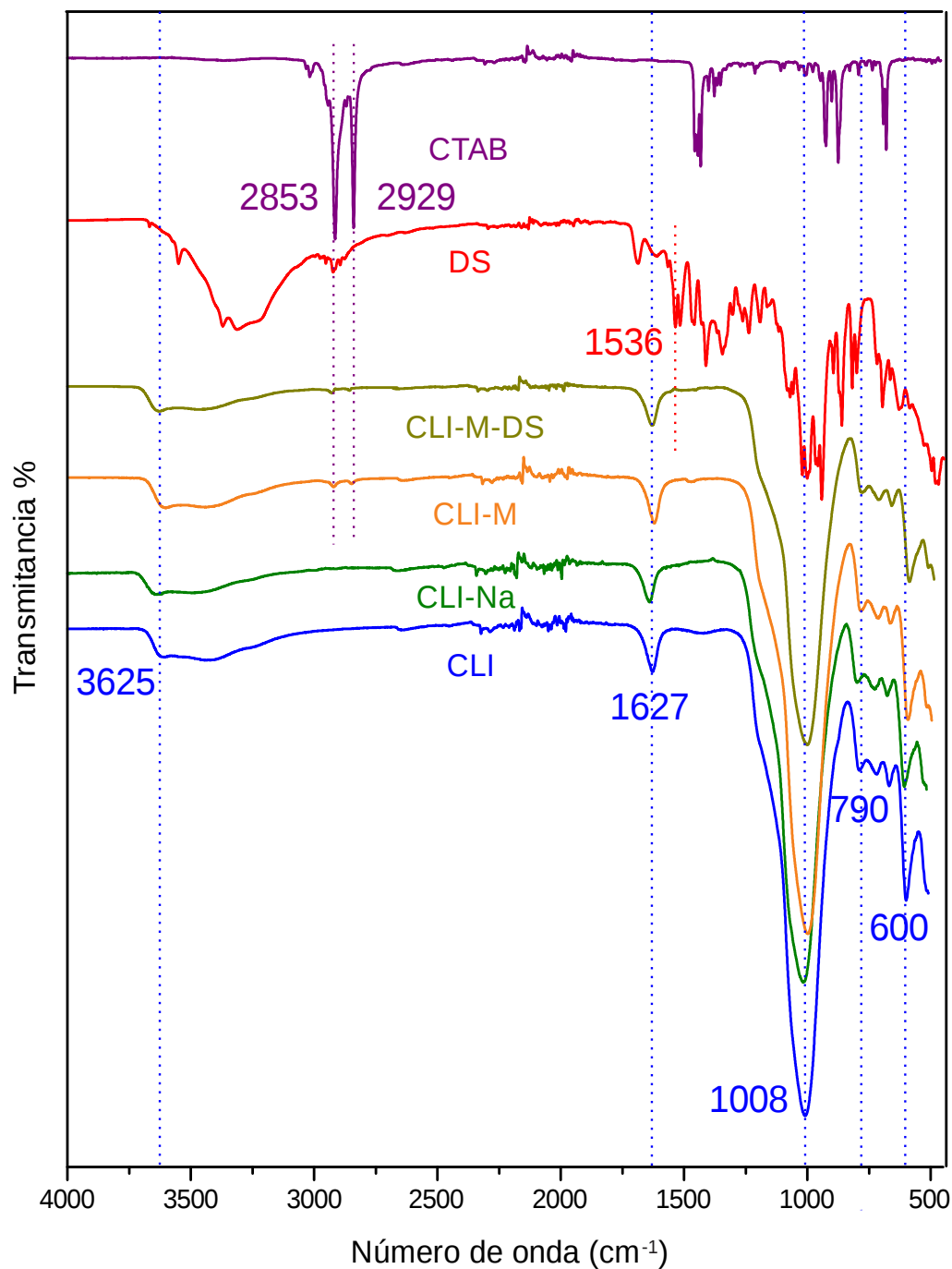


Figura 38. Espectros FTIR de CLI, CLI-Na, CLI-M, CLI-M-DS, DS y CTAB.

Los espectros de transmisión de IR de las muestras de zeolita chabazita (CHA), CHA-Na, CHA-M, CHA-M-DS, DS y CTAB se representa en la Figura 39, donde se observa la presencia de las siguientes bandas: banda 3600 cm^{-1} relacionada con los grupos hidroxilo Si-(OH)-Al, la banda ubicada a 1641 cm^{-1} asociada con la vibración de deformación del agua absorbida, la banda 1010 cm^{-1} de fuerte intensidad, correspondiente, a vibraciones de estiramiento de los enlaces internos T-O en tetraedros TO_4 (T= Si o Al), además la banda en 718 cm^{-1} asignada a vibraciones de estiramiento de los grupos O-T-O (T=Si), y finalmente a una banda en 629 cm^{-1} asignada a las vibraciones de torsión de los enlaces Al-O-Si (Aysan, Edebalı, Ozdemir, Celik y Karakaya 2016).

En el espectro de la zeolita chabazita modificada (CHA-M) con CTAB, la intensidad y localización de estas bandas no sufren cambios significativos, debido a que la adsorción de surfactante ocurre en la superficie del mineral y no afecta los enlaces Si-O y Al-O. Las bandas características del surfactante, aparecen en 2929 cm^{-1} y 2853 cm^{-1} , atribuidas a las vibraciones de estiramiento asimétrico del CH_3 y simétrico del CH_2 (Sun et al, 2017; Krajišnik et al, 2010). Para el espectro de la adsorción del diclofenaco sódico en la chabazita (CHA-M-DS), solo se detectó la banda en 1540 cm^{-1} , atribuida a la vibración de estiramiento C=O (Sun et al, 2017) mientras que, las otras bandas de vibración de la molécula del fármaco no se detectaron posiblemente por la interferencia de las bandas de la estructura zeolítica.

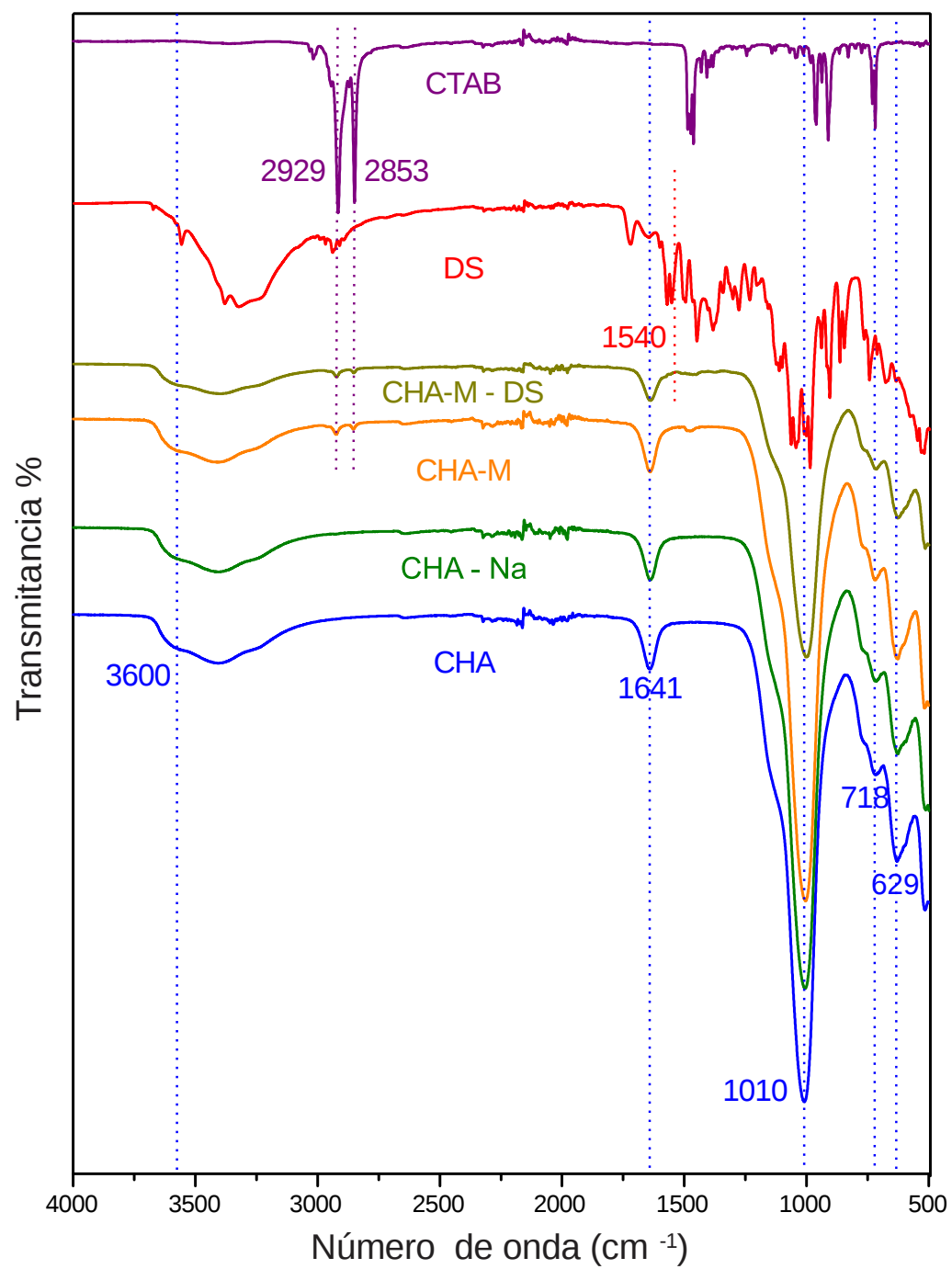


Figura 39. Espectros FTIR de CHA, CHA-Na, CHA-M, CHA-M-DS, DS y CTAB.

4.1.5 Análisis Termogravimétrico En los resultados de TGA para la clinoptilolita natural (figura 40) y acondicionada con NaCl (Figura 41), la pérdida de masa se debe principalmente a la pérdida del agua de la estructura, además en la clinoptilolita natural se observa un bajón en 550°C a 700°C probablemente debido a una descomposición de un contenido de carbonato muy bajo (de Gennaro *et al.*, 2016).

Para la clinoptilolita modifica con CTAB (Figura 42), se observa pérdida inicial de masa a una temperatura entre 25 a 250°C, esta es causada por la desorción del agua y se presenta una degradación del surfactante dentro de un intervalo de temperatura de 300° a 700°C (Krajisnik *et al.*, 2013).

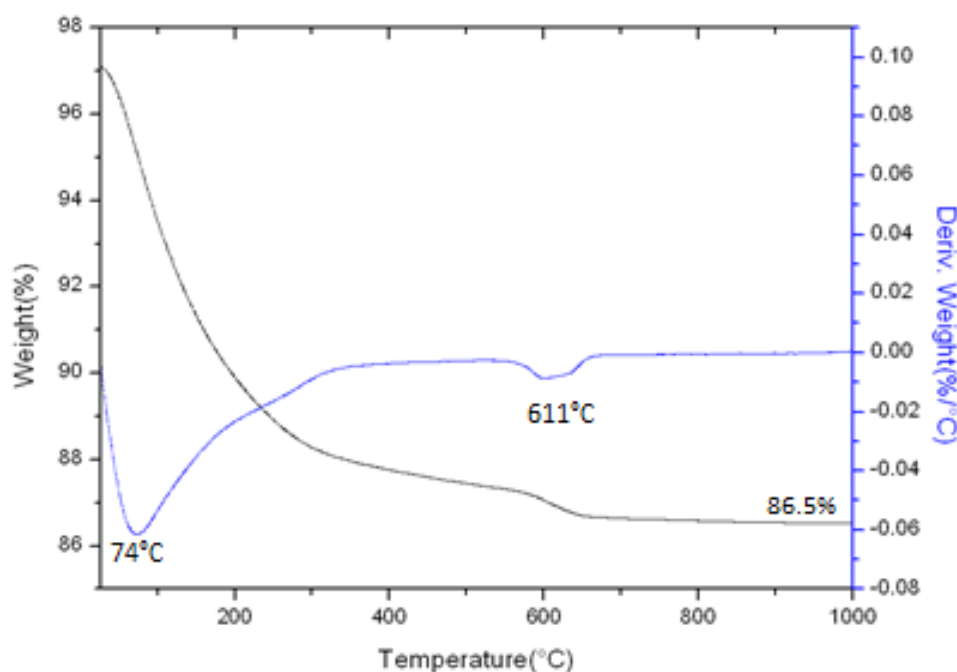


Figura 40. Análisis termogravimétrico de la clinoptilolita natural.

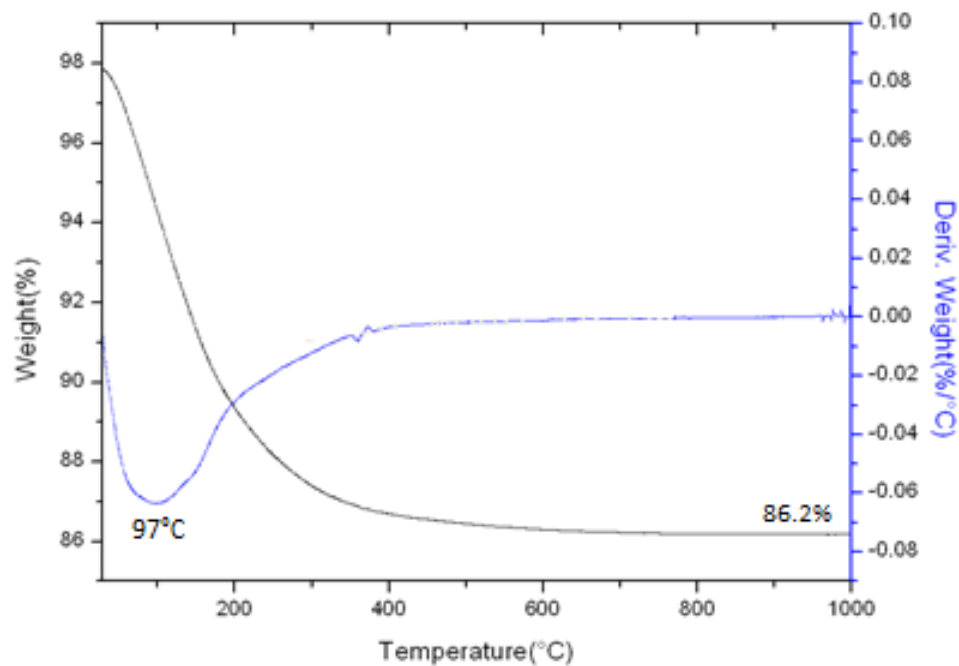


Figura 41. Análisis termogravimétrico de la clinoptilolita acondicionada con NaCl.

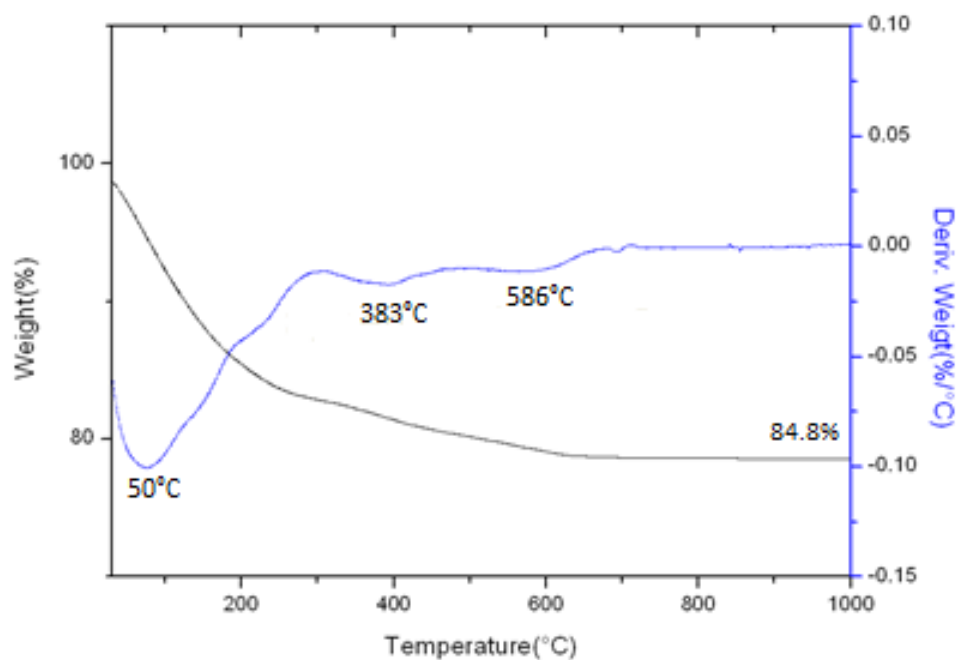


Figura 42. Análisis termogravimétrico de la clinoptilolita modificada con CTAB.

En los resultados de TGA para la chabazita natural (Figura 43) y acondicionada con NaCl (Figura 44), la pérdida de masa se debe principalmente a la pérdida del agua de la estructura, además en la chabazita natural se observa un bajón en 800°C a 950°C probablemente debido a una descomposición de un contenido de carbonato muy bajo (de Gennaro et al., 2016).

Para la chabazita modifica con CTAB (Figura 45), se observa pérdida inicial de masa a una temperatura entre 25 a 250°C, esta es causada por la desorción del agua y se presenta una degradación del surfactante dentro de un intervalo de temperatura de 300° a 700°C (Krajisnik et al., 2013).

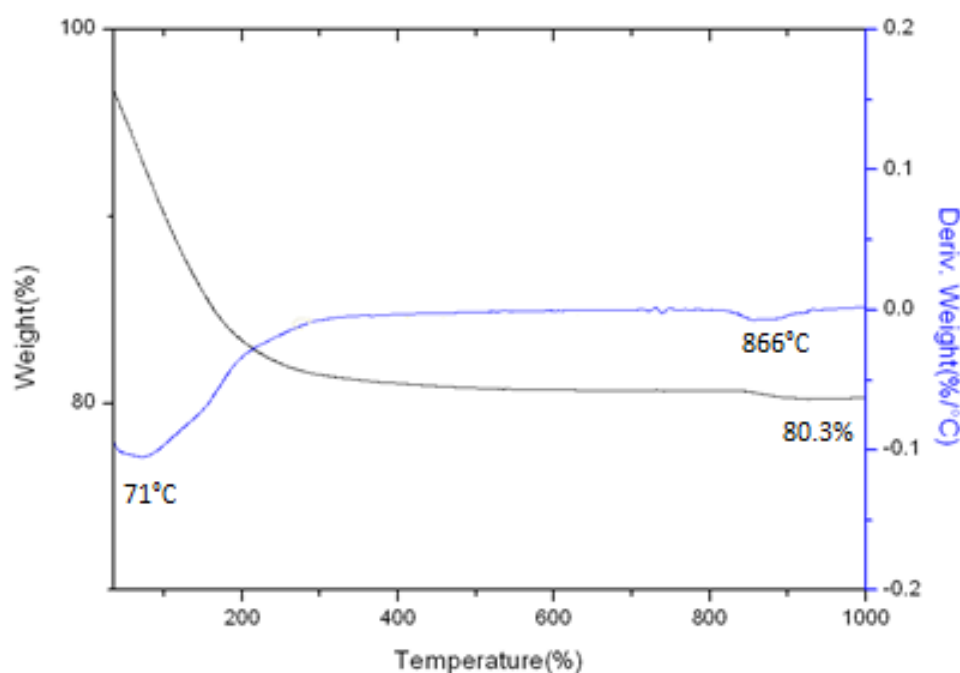


Figura 43. Análisis termogravimétrico de la chabazita natural.

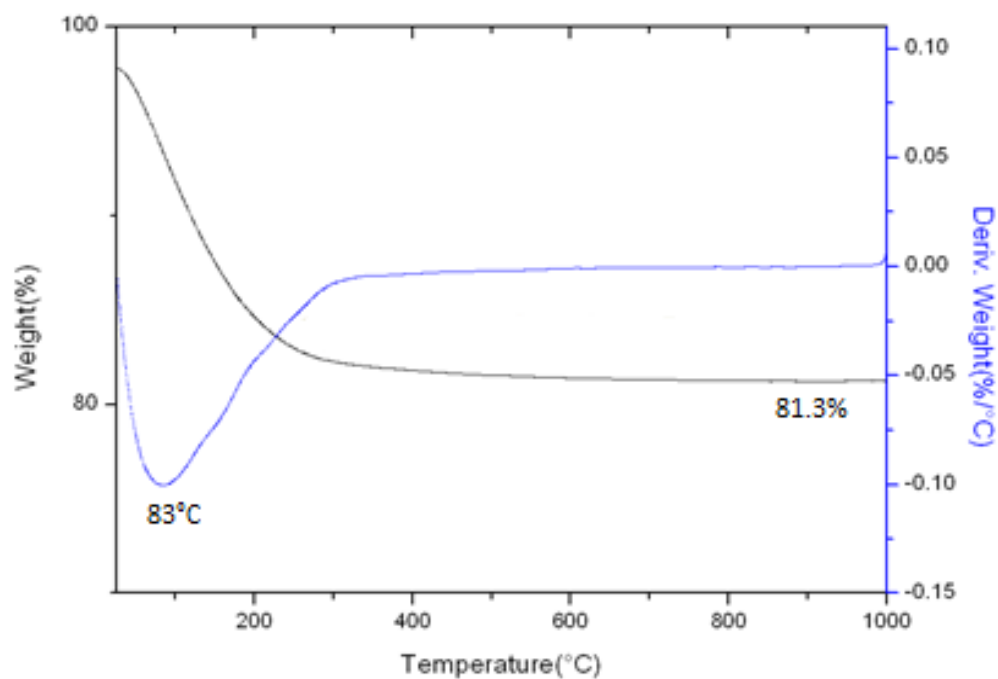


Figura 44. Análisis termogravimétrico de la chabazita acondicionada con NaCl

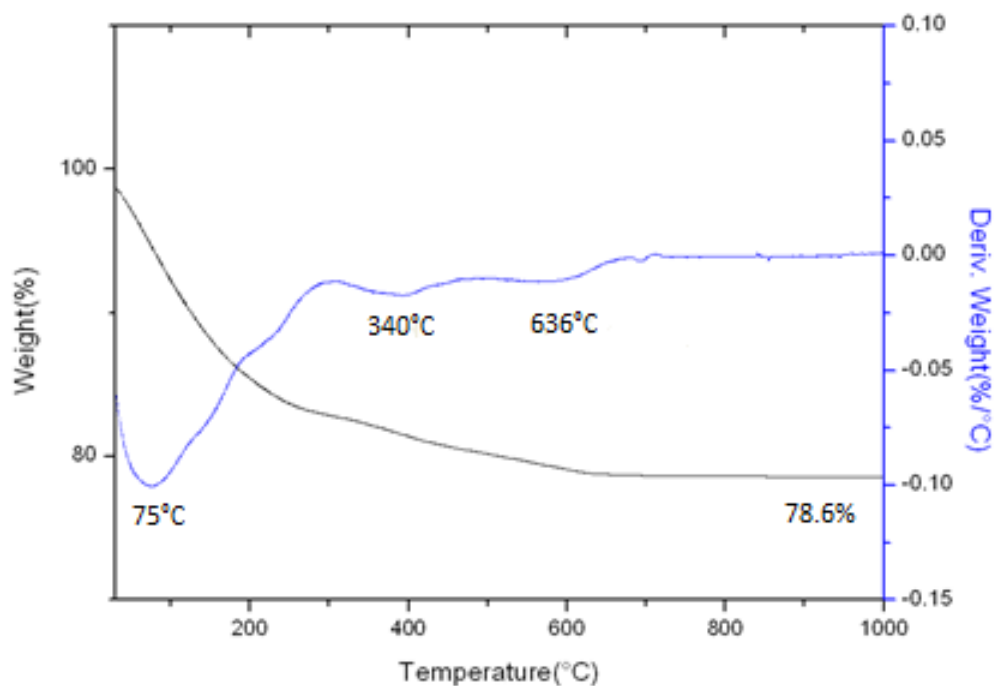


Figura 45. Análisis termogravimétrico de la chabazita modificada con CTAB.

4.1.6 Análisis de área específica por el método Brunauer-Emmett-Teller (BET) En la Figura 46 se muestran los resultados de los análisis BET de área específica, volumen y tamaño de poros, de las muestras clinoptilolita natural, acondicionada con NaCl y modificada con CTAB. Donde se observa que los cambios de reducción de volumen son mínimos para la zeolita acondicionada en comparación con la zeolita natural, por ende no se espera modificación en la porosidad de la zeolita acondicionada.

En los resultados de área superficial se puede observar que esta disminuye cuando la muestra es acondicionada con NaCl, esto sugiere que los cationes más grandes son reemplazados por iones de sodio en el mineral zeolítico, debido a la selectividad del intercambio iónico sobre la clinoptilolita natural. Además se observa claramente que el área superficial de la clinoptilolita modificada, es menor comparada con la natural y acondicionada, debido a la adsorción del surfactante en la superficie externa de la zeolita, lo que impide la entrada del argón (utilizado en la medición) a los sitios de adsorción del mineral, además se aprecia la disminución del volumen y tamaño de poro. Los datos concuerdan con otras zeolitas estudiadas reportadas en la literatura (Ruggieri *et al.*, 2008).

Muestras	Área superficial m ² /g	Volumen de poro cm ³ /g	Tamaño de poro nm
CLI	14.44	0.048	12.67
CLI-Na	10.03	0.034	12.66
CLI-M	5.78	0.038	11.45

Figura 46. Resultados de análisis BET de área superficial, volumen de poros y tamaño de poros para las zeolitas CLI, CLI-Na, CLI-M.

En la Figura 47 se muestran los resultados de los análisis BET de área específica, volumen y tamaño de poros, de las muestras chabazita natural, acondicionada con NaCl y modificada con

CTAB. Donde se observa que los cambios de reducción de volumen son mínimos para la zeolita acondicionada en comparación con la zeolita natural, por ende no se espera modificación en la porosidad de la zeolita acondicionada. En los resultados de área superficial se puede observar que esta disminuye cuando la muestra es acondicionada con NaCl, esto sugiere que los cationes más grandes son reemplazados por iones de sodio en el mineral zeolítico, debido a la selectividad del intercambio iónico sobre la chabazita natural. Además se observa que el área superficial de la chabazita modificada, es menor comparada con la natural y acondicionada, debido a la adsorción del surfactante en la superficie externa de la zeolita, lo que impide la entrada del argón (utilizado en la medición) a los sitios de adsorción del mineral, además se aprecia una disminución en el volumen y tamaño de poro. La chabazita presenta una mayor área específica comparada con la clinoptilolita, una posible explicación puede ser a la presencia de una jaula mucho más ancha en la chabazita. Los datos de la chabazita difieren bastante en comparación con otras zeolitas estudiadas reportadas en la literatura (Ruggieri *et al.*, 2008).

Muestras	Área superficial m ² /g	Volumen de poro cm ³ /g	Tamaño de poro nm
CHA	410.18	0.225	11.39
CHA-Na	390.64	0.224	11.40
CHA-M	357.77	0.187	11.19

Figura 47. Resultados de análisis superficial BET de área superficial, volumen de poros y tamaño de poros para las zeolitas CHA, CHA-Na, CHA-M.

4.2 Análisis de las isotermas de adsorción

Para las isotermas de adsorción se realizaron espectros de RMN ¹H para las diferentes concentraciones de CTAB (Apéndices A y B), además se elaboró un espectro inicial con una

concentración 5 mmol/L que se utilizó como patrón para cuantificar la cantidad adsorbida de cada ensayo. Las lecturas para la cuantificación de concentraciones iniciales y finales se realizaron en el pico 0.82 ppm correspondiente al CH_3 del CTAB Figura 48.

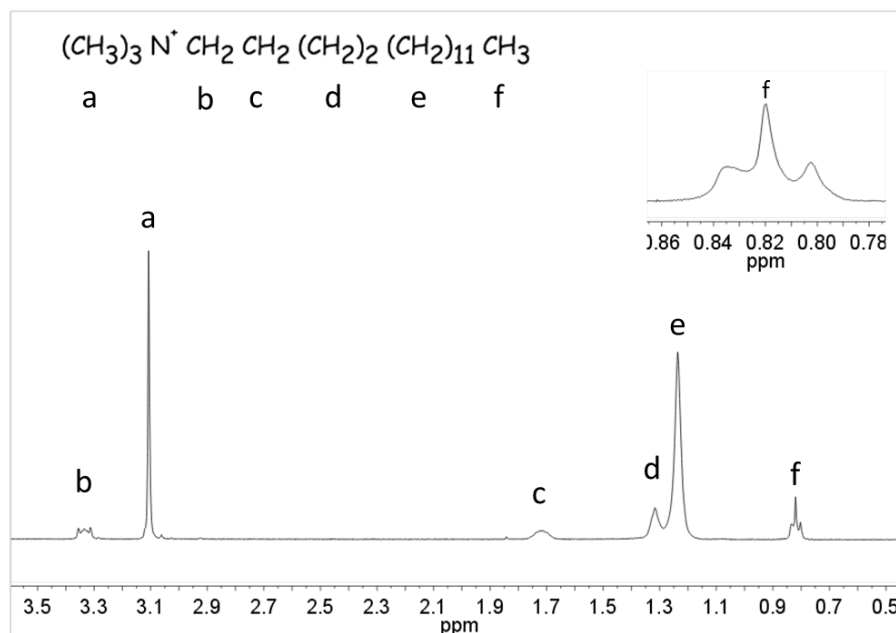


Figura 48. Espectro de RMN 1H de surfactante CTAB

En las Figuras 49 y 50 las isothermas de adsorción cumplen con el modelo de las 4 regiones y se observa que al aumentar la concentración de CTAB, la cantidad adsorbida sobre la superficie de las zeolitas aumenta de forma gradual hasta alcanzar el equilibrio, donde se forman las bicapas.

En la Figura 49 la adsorción del CTAB sobre la superficie de la clinoptilolita entra en equilibrio a una concentración de 50 mmol/L. En la chabazita dicho equilibrio se alcanza a una concentración de 60 mmol/L (Figura 50). Estas concentraciones fueron utilizadas para la modificación de las zeolitas naturales con el fin de mejorar la adsorción de diclofenaco sódico.

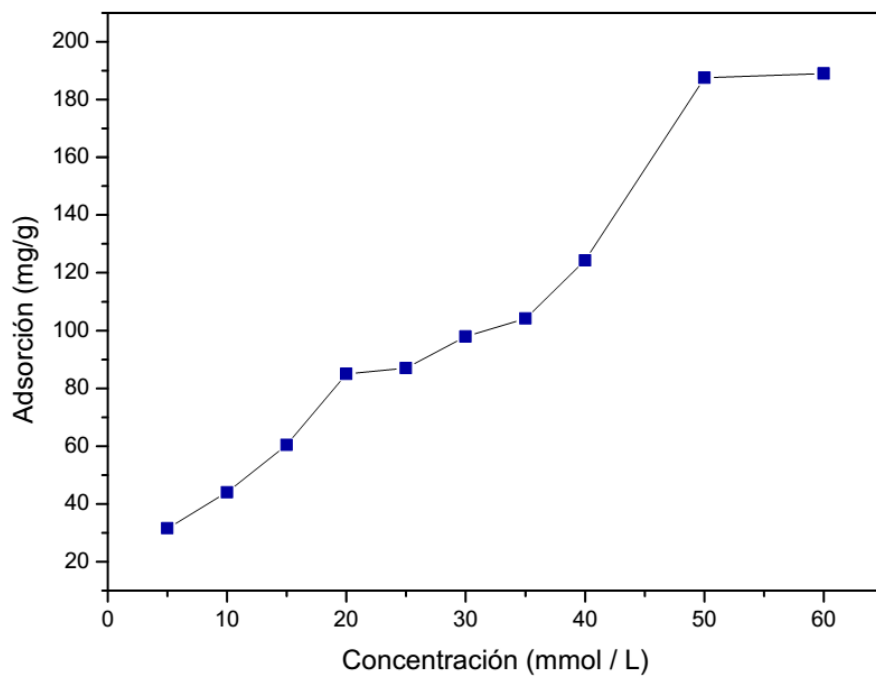


Figura 49. Isoterma de adsorción para la clinoptilolita

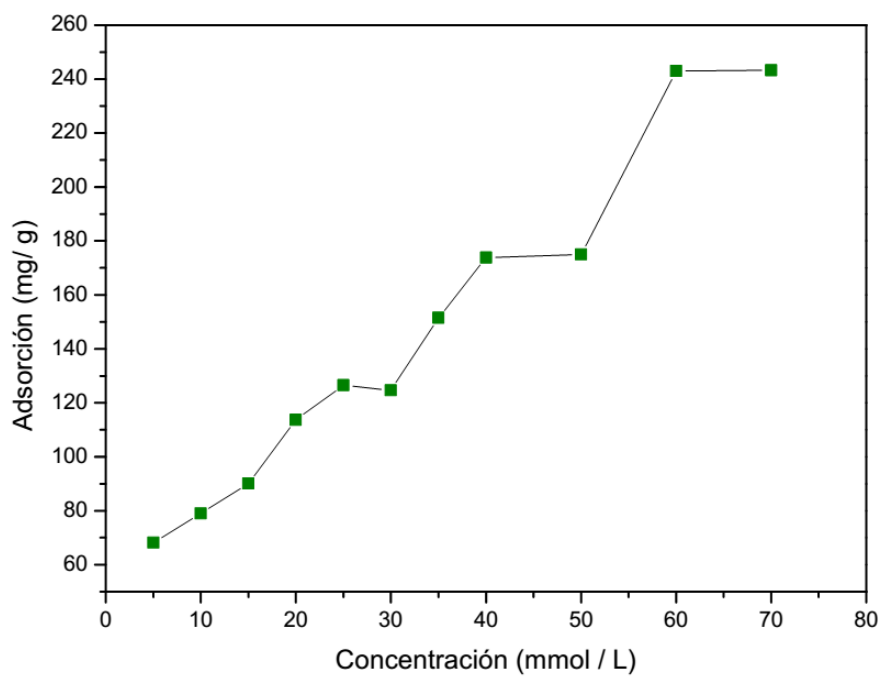


Figura 50. Isoterma de adsorción para la chabazita.

4.3 Adsorción de diclofenaco sódico en las zeolitas naturales y modificadas

Para cuantificar la adsorción de DS en las zeolitas naturales y modificadas con CTAB se realizaron espectros de RMN ^1H a diferentes intervalos de tiempo (Apéndices C y D), además se elaboró un espectro inicial que se utilizó como patrón para cuantificar la cantidad adsorbida de cada ensayo y determinar los picos distintivos del DS. En el espectro de RMN ^1H se reconocieron los desplazamientos químicos 6 -7.5 correspondiente a los aromáticos y 3.65 ppm correspondiente al CH_2 , dichos desplazamientos coinciden por lo señalado por Adeyeye y Li (1990), las lecturas para la cuantificación de concentraciones iniciales y finales se realizaron en el pico 7.42 ppm Figura 51.

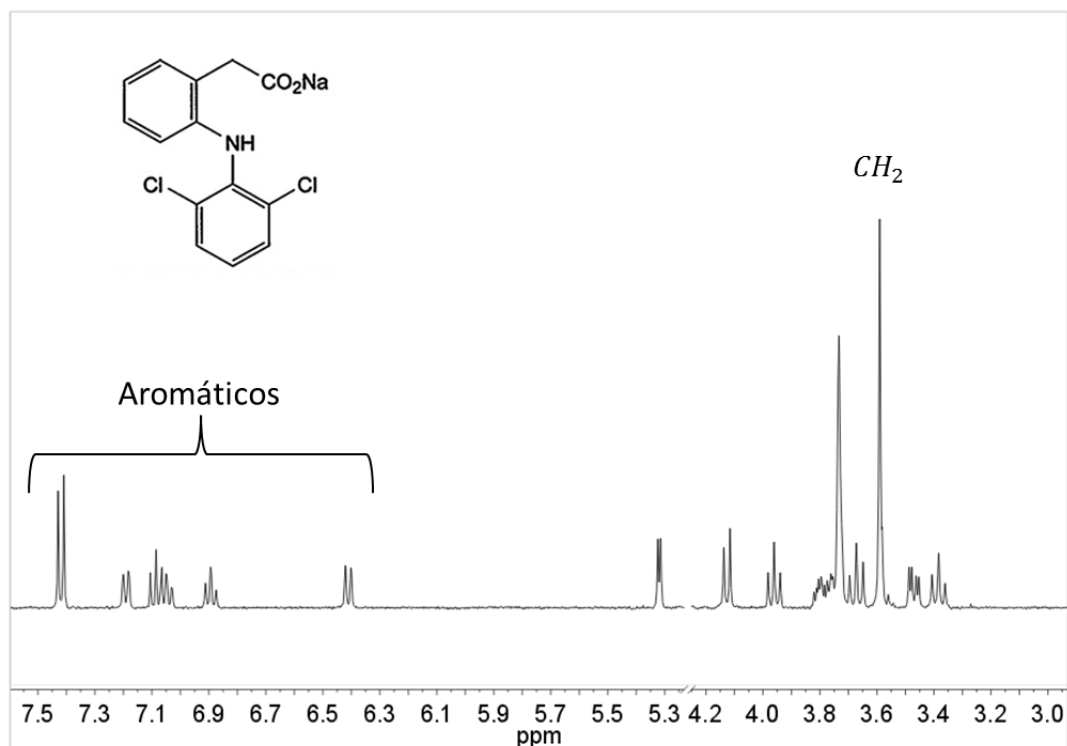


Figura 51. Espectro de RMN ^1H del DS

La capacidad de adsorción a determinado tiempo fue cuantificada con la siguiente ecuación:

$$\% A = \frac{(C_o - C_e)}{C_o} \times 100$$

En la Figura 52 se muestra el comportamiento de adsorción sobre la clinoptilolita natural y modificada a diferentes tiempos, en ella se observa una rápida adsorción durante los primeros 30 min. En la clinoptilolita modificada se alcanza un equilibrio a los 360 min, obteniendo una capacidad de adsorción del 21.9%, para la clinoptilolita natural el equilibrio se alcanza a los 60 min con una capacidad de adsorción del 5 %, no siendo muy significativa.

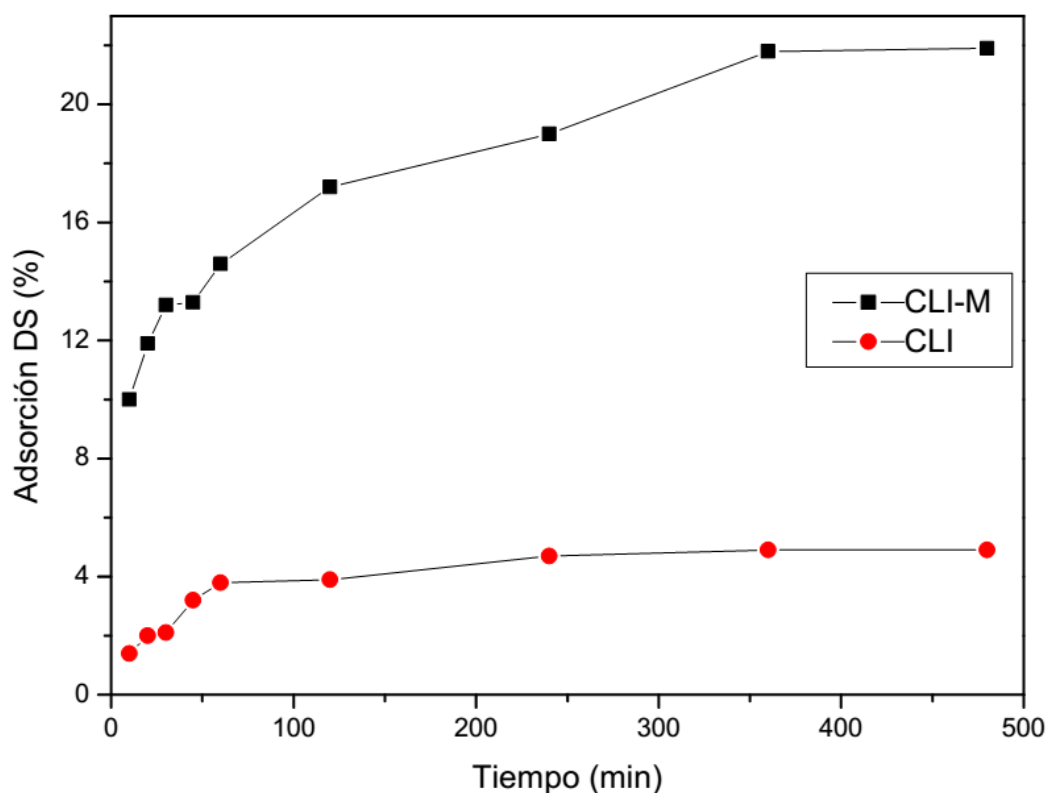


Figura 52. Adsorción de diclofenaco sódico en función del tiempo para la clinoptilolita natural y modificada con CTAB.

En la Figura 53 se muestra el comportamiento de adsorción sobre la chabazita natural y modificada a diferentes tiempos, en ella se observa una rápida adsorción a durante los primeros

30 min. Para el caso de la chabazita modificada se alcanza un equilibrio a los 240 min, obteniendo una capacidad de adsorción del 33.7%, siendo esta la de mayor adsorción, para la chabazita natural el equilibrio se alcanza a los 120 min con una capacidad de adsorción del 18.4 %. La mayor adsorción de la chabazita modificada quizás se deba a la modificación con mayor concentración de CTAB.

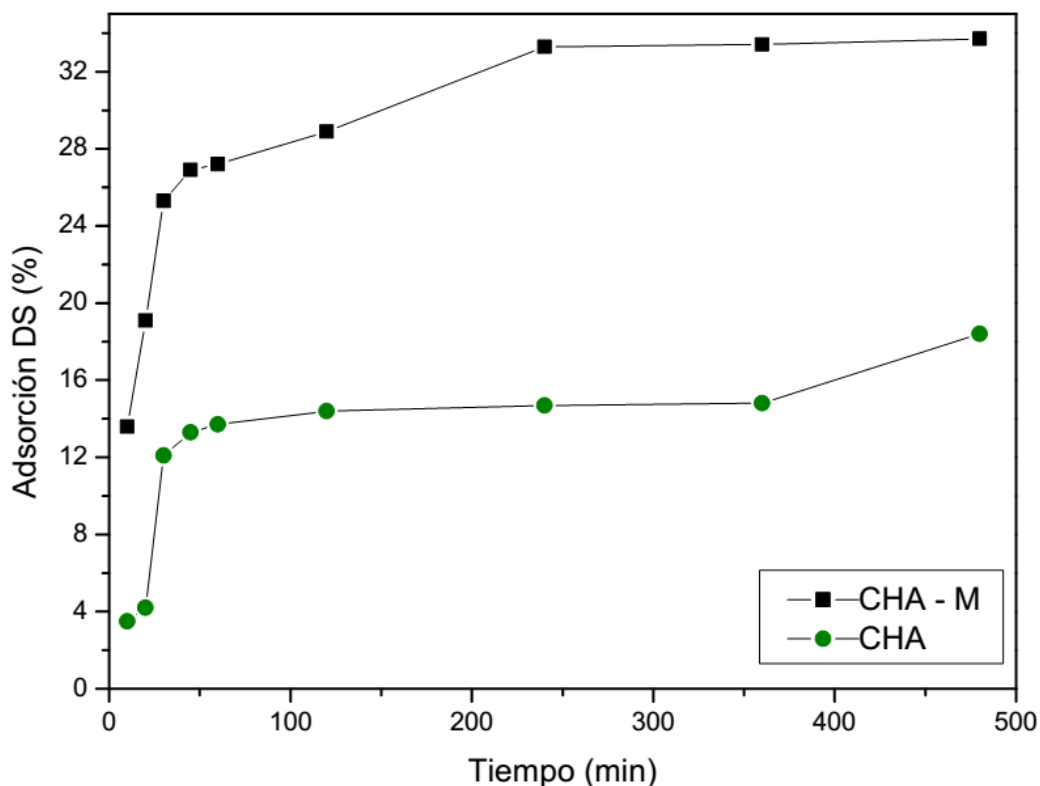


Figura 53. Adsorción de diclofenaco sódico en función del tiempo para la chabazita natural y modificada con CTAB.

En los resultados obtenidos las zeolitas modificadas tuvieron una mejor adsorción de DS con respecto a las zeolitas naturales, lo cual nos indica que la modificación de zeolitas con CTAB si mejora la adsorción del diclofenaco sódico que se da por la interacción iónica. Estudios anteriores demuestran que la modificación con surfactantes aumenta la hidrofobicidad de la superficie de las zeolitas creando una alta afinidad con las moléculas orgánicas del DS, además

de aumentar la adsorción de DS al aumentar la concentración del surfactante (Sun, K., Shi, Y., Wang, X., y Li, Z. 2017; Krajisnik *et al.*, 2011).

En las zeolitas naturales la adsorción de DS fue en menor proporción sobre todo en la clinoptilolita ya se solo adsorbió un 5% de DS, esto se debe a que las zeolitas naturales tiene una carga negativa neta y presencia de cationes inorgánicos hidratados (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^{+} y K^{+}) en la superficie hidrófila, por lo tanto no tiene afinidad con las especies hidrófoba ni aniónicas (Krajisnik *et al.*, 2011).

4.4 Liberación de diclofenaco sódico en fluido intestinal simulado *in vitro*

Se realizaron pruebas de SIF *in vitro* para las zeolitas modificadas con CTAB ya que en ellas se presentó mayor adsorción de DS. Para cuantificar el porcentaje de liberación de DS se realizaron espectros a diferentes intervalos de tiempo (Apéndices E y F), se utilizó el patrón de RMN 1H del DS para cuantificar la cantidad liberada de cada ensayo (Figura 51), las lecturas para la cuantificación de concentraciones se realizaron en el pico 3.65 ppm correspondiente al CH_2 de DS.

El porcentaje de liberación a determinado tiempo fue cuantificado con la siguiente ecuación:

$$\% L = \frac{(C_o - C_e)}{C_o} \times 100$$

En la Figura 54 se presenta el perfil de liberación del diclofenaco sódico de las zeolitas modificadas CLI-M y CHA-M, en forma de comprimidos sin recubrimiento. Con base en los resultados obtenidos en la CHA-M se observa una liberación muy rápida del DS del 97.7% durante los primeros 60 minutos y alcanzando una liberación del 100% del fármaco a las 3h, no siendo apta para una liberación prolongada.

En caso de la CLI-M se observa una liberación del 57% del DS durante los primeros 60 minutos, aunque la liberación es menor comparada con la CHA-M sigue siendo rápida, luego tiene una liberación paulatina durante las siguientes 5 horas, siendo apta para una liberación prolongada ya que a las 6 h aún no ha liberado el 100% del fármaco.

Cabe mencionar que la rápida velocidad de liberación inicial pudiera ser modificada elaborando comprimidos con recubrimiento, que permitieran una liberación inicial más lenta del DS.

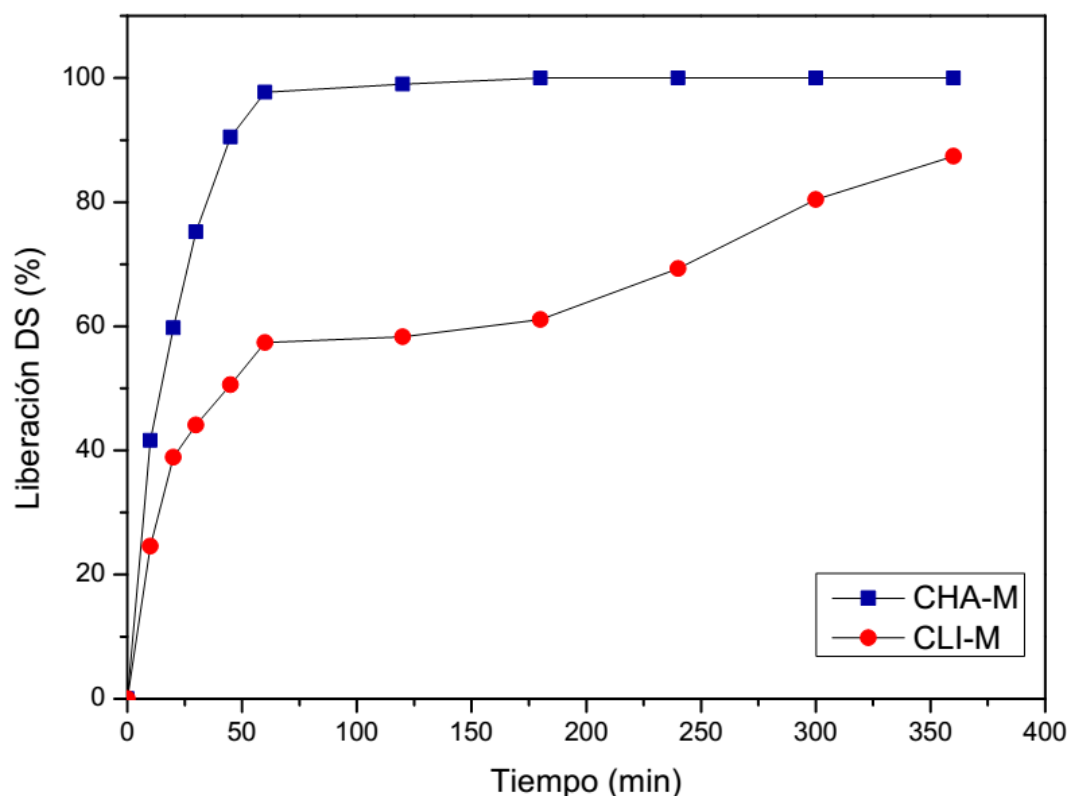


Figura 54. Liberación de diclofenaco sódico en función del tiempo para la clinoptilolita y chabazita modificadas.

5. Conclusiones

En el presente estudio se caracterizaron por DRX, FRX, SEM, FTIR, TGA y BET dos zeolitas naturales. Los resultados confirman la presencia de clinoptilolita y chabazita como componentes principales. La caracterización igualmente confirmó la presencia de CTAB y DS en las zeolitas naturales modificadas, así como la poca afectación de su estructura cristalina.

Los experimentos de adsorción de CTAB sobre las zeolitas naturales revelan que el aumentar las concentraciones del CTAB aumenta la cantidad adsorbida de CTAB en las zeolitas naturales, debido a la formación de bicapas sobre la superficie del material.

Por otra parte, las pruebas de adsorción de DS sobre las zeolitas modificadas muestran que la capacidad de adsorción (%) fue mejor que en zeolitas naturales no modificadas, lo cual indica que la modificación con el surfactante CTAB ayuda en la adsorción del diclofenaco sódico sobre las zeolitas modificadas.

En las pruebas de liberación de DS se observó que la chabazita modificada tuvo una liberación muy rápida del 100% de DS a las 3h, por lo cual no es apta para liberación prologada, mientras que la clinoptilolita modificada mostro una liberación inicial rápida, pero mantuvo una liberación paulatina, siendo apta para la liberación prolongada ya que a las 6h no había liberado el 100% del DS.

De los resultados se concluye que la clinoptilolita modificada es más eficiente que la chabazita modificada, debido a la composición mineralógica, química y a su funcionalidad como sistema portador-liberador de diclofenaco sódico, por lo tanto cabe la posibilidad de ser usado en la industria farmacéutica como posible excipiente para el desarrollo de formas

farmacéuticas. Se recomienda estudios previos de toxicidad, mediante pruebas *in vitro* e *in vivo*, para descartar elementos nocivos para la salud humana.

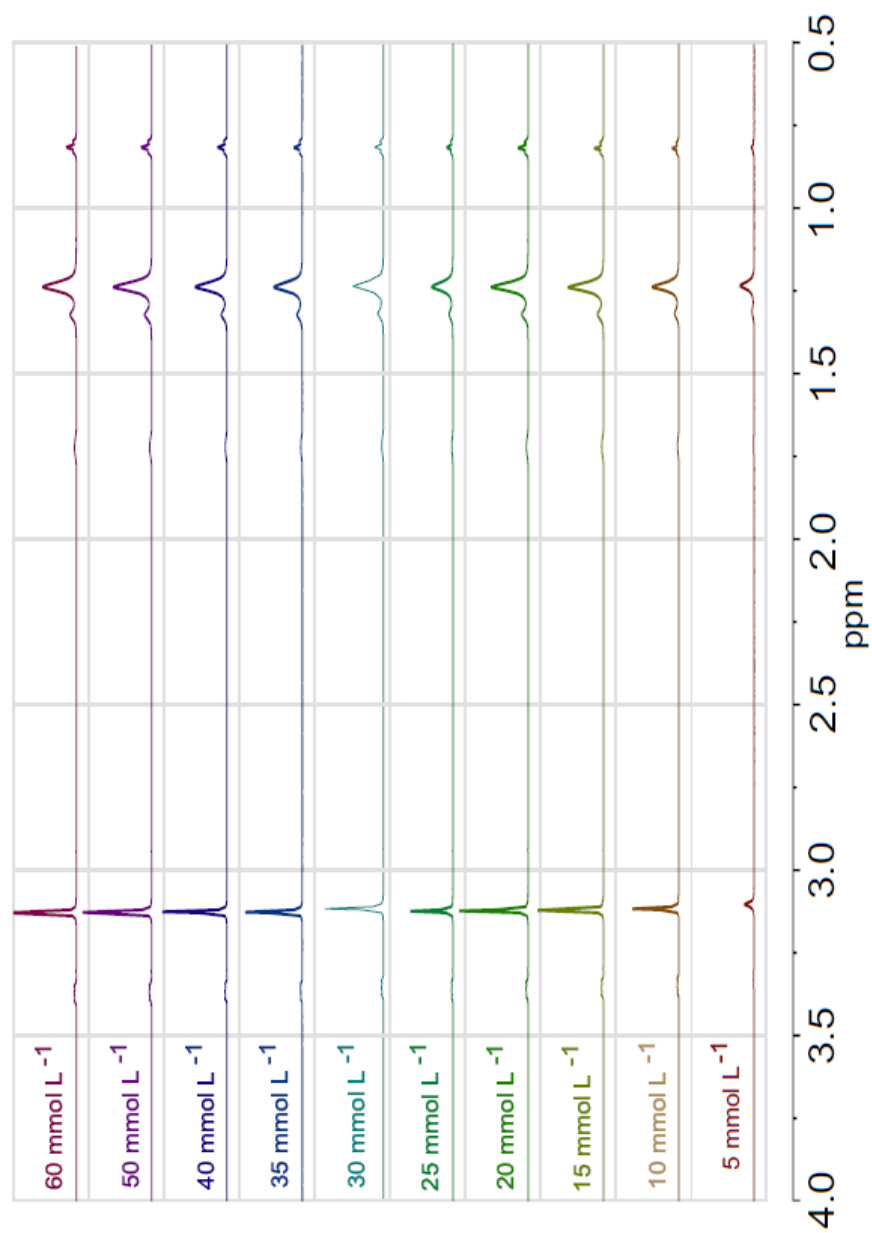
Referencias Bibliográficas

- Adeyeye, C. M., & Li, P.-K. (1990). *Diclofenac Sodium. Analytical Profiles of Drug Substances*, 123–144. doi:10.1016/s0099-5428(08)60366-4.
- Aysan, H., Edebali, S., Ozdemir, C., Celik Karakaya, M., & Karakaya, N. (2016). *Use of chabazite, a naturally abundant zeolite, for the investigation of the adsorption kinetics and mechanism of methylene blue dye. Microporous and Mesoporous Materials*, 235, 78–86.
- Baerlocher, C., Meier, W. M., Olson, D., McCusker, L. B., & International Zeolite Association. (2007). *Atlas of Zeolite Framework Types* (Vol. 6th rev. ed). Amsterdam: Elsevier Science. Recuperado de http://www.iza-structure.org/books/Atlas_6ed.pdf.
- Cappelletti, P., Colella, A., Langella, A., Mercurio, M., Catalanotti, L., Monetti, V., & de Gennaro, B. (2015). Use of surface modified natural zeolite (SMNZ) in pharmaceutical preparations Part 1. Mineralogical and technological characterization of some industrial zeolite-rich rocks. *Microporous and Mesoporous Materials*, 250, 232–244.
- Cerri, G., Farina, M., Brundu, A., Daković, A., Giunchedi, P., Gavini, E., & Rassu, G. (2016). *Natural zeolites for pharmaceutical formulations: Preparation and evaluation of a clinoptilolite-based material. Microporous and Mesoporous Materials*, 223, 58–67.
- Costafreda Mustelier, J.L. (2004) Tectosilicatos con características especiales: las zeolitas naturales. Recuperado de http://oa.upm.es/32548/1/Tectosilicatos_Costafreda.pdf.
- De Gennaro, B., Catalanotti, L., Cappelletti, P., Langella, A., Mercurio, M., Serri, C., Mayol, L. (2015). *Surface modified natural zeolite as a carrier for sustained diclofenac release: A preliminary feasibility study. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 130, 101–109.
- De Gennaro, B., Mercurio, M., Cappelletti, P., Catalanotti, L., Daković, A., De Bonis, A., Langella, A. (2016). *Use of surface modified natural zeolite (SMNZ) in pharmaceutical preparations. Part 2. A new approach for a fast functionalization of zeolite-rich carriers. Microporous and Mesoporous Materials*, 235, 42–49.

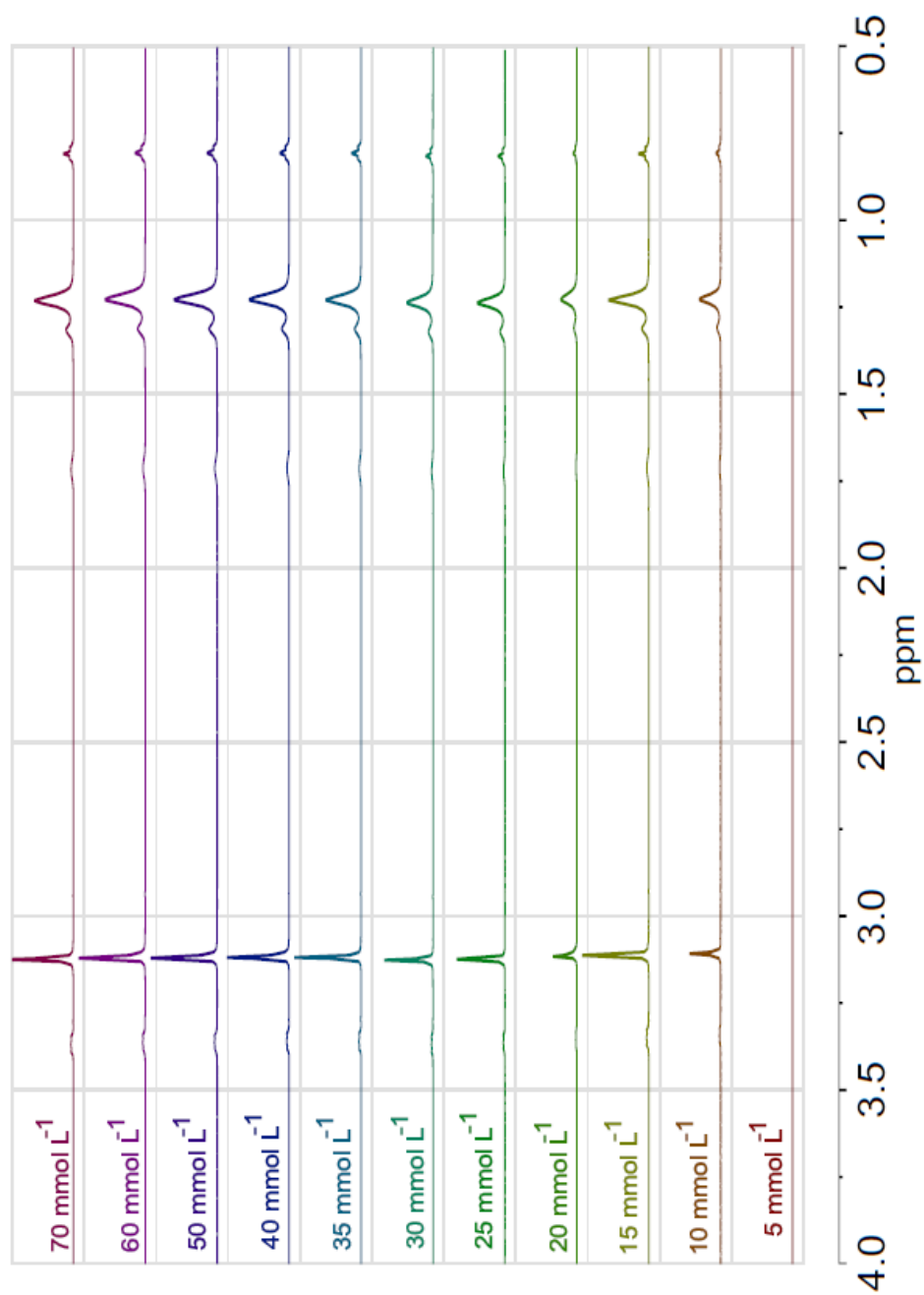
- Englert, A. H., & Rubio, J. (2005). Characterization and environmental application of a Chilean natural zeolite. *International Journal of Mineral Processing*, 75, 21–29.
- Farn, R. J. (2006) Chemistry and Technology of Surfactants. Recuperado de <http://61.188.205.38:8081/hxgcx/hcjs/UploadFiles/pdf/%E6%96%87%E7%8C%AE%E5%BA%93/%E6%A8%A1%E5%9D%972%E8%A1%A8%E9%9D%A2%E6%B4%BB%E6%80%A7%E5%89%82/Chemistry%20and%20Technology%20of%20Surfactants.pdf>.
- Krajišnik, D., Milojević, M., Malenović, A., Daković, A., Ibrić, S., Savić, S., Milić, J. (2010). *Cationic surfactants-modified natural zeolites: improvement of the excipients functionality*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(10), 1215–1224.
- Krajišnik, D., Daković, A., Milojević, M., Malenović, A., Kragović, M., Bogdanović, D. B., Milić, J. (2011). Properties of diclofenac sodium sorption onto natural zeolite modified with cetylpyridinium chloride. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 83, 165–172.
- Krajišnik, D., Daković, A., Malenović, A., Djekić, L., Kragović, M., Dobričić, V., & Milić, J. (2013). An investigation of diclofenac sodium release from cetylpyridinium chloride-modified natural zeolite as a pharmaceutical excipient. *Microporous and Mesoporous Materials*, 167, 94–101.
- Krajišnik, D., Daković, A., Malenović, A., Milojević-Rakić, M., Dondur, V., Radulović, Ž., & Milić, J. (2013). *Investigation of adsorption and release of diclofenac sodium by modified zeolites composites*. *Applied Clay Science*, 83-84, 322–326.
- Lopez-Galindo, A., Viseras, C., & Cerezo, P. (2007). Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. *Applied Clay Science*, 36(1–3), 51–63.
- Mansouri, N., Rikhtegar, N., Panahi, H. A., Atabi, F., & Shahraki, B. K. (2013). Porosity, characterization and structural properties of natural zeolite-clinoptilolite-as a sorbent. *Environment Protection Engineering*, 39(1).
- Ruggieri, F., Marín, V., Gimeno, D., Fernandez-Turiel, J. L., García-Valles, M., & Gutierrez, L. (2008). *Application of zeolitic volcanic rocks for arsenic removal from water*. *Engineering Geology*, 101(3-4), 245–250

- Sun, K., Shi, Y., Wang, X., & Li, Z. (2017). Sorption and retention of diclofenac on zeolite in the presence of cationic surfactant. *Journal of Hazardous Materials*, 323, 584–592.
- Villafuerte Robles, Leopoldo. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(1), 18-36. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100003&lng=es&tlng=es.
- Welton, J.E. (1984). SEM Petrology Atlas. Recuperado de: <http://www.doganaydal.com/nesneler/kutuphanekitaplar/sem-atlas.pdf>.
- Wong, T. W. (2009). *Handbook of Zeolites : Structure, Properties and Applications*. New York: Nova Science Publishers, Inc.

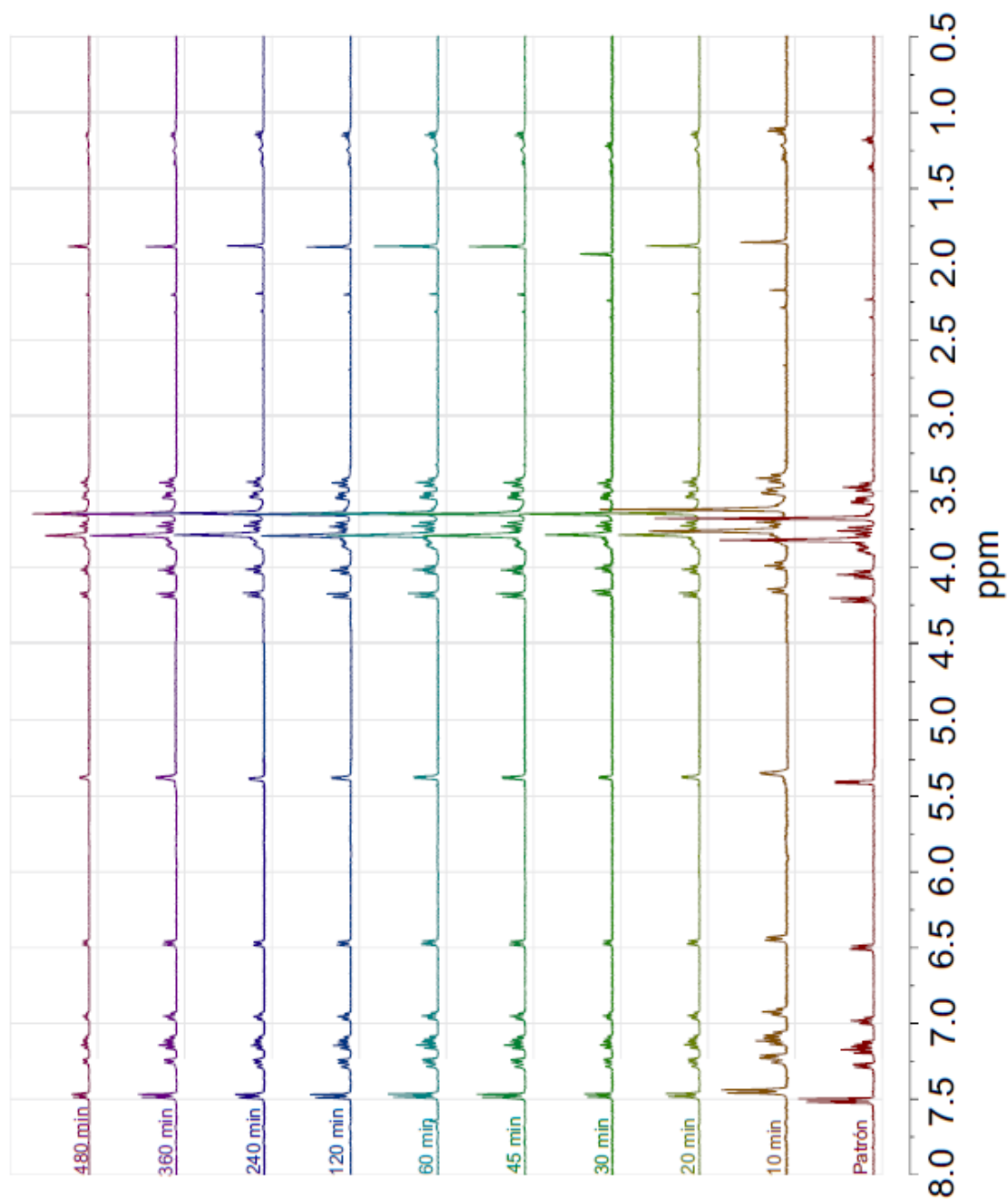
Apéndices

Apéndice A. Espectros RMN ^1H a diferentes concentraciones de CTAB para la clinoptilolita

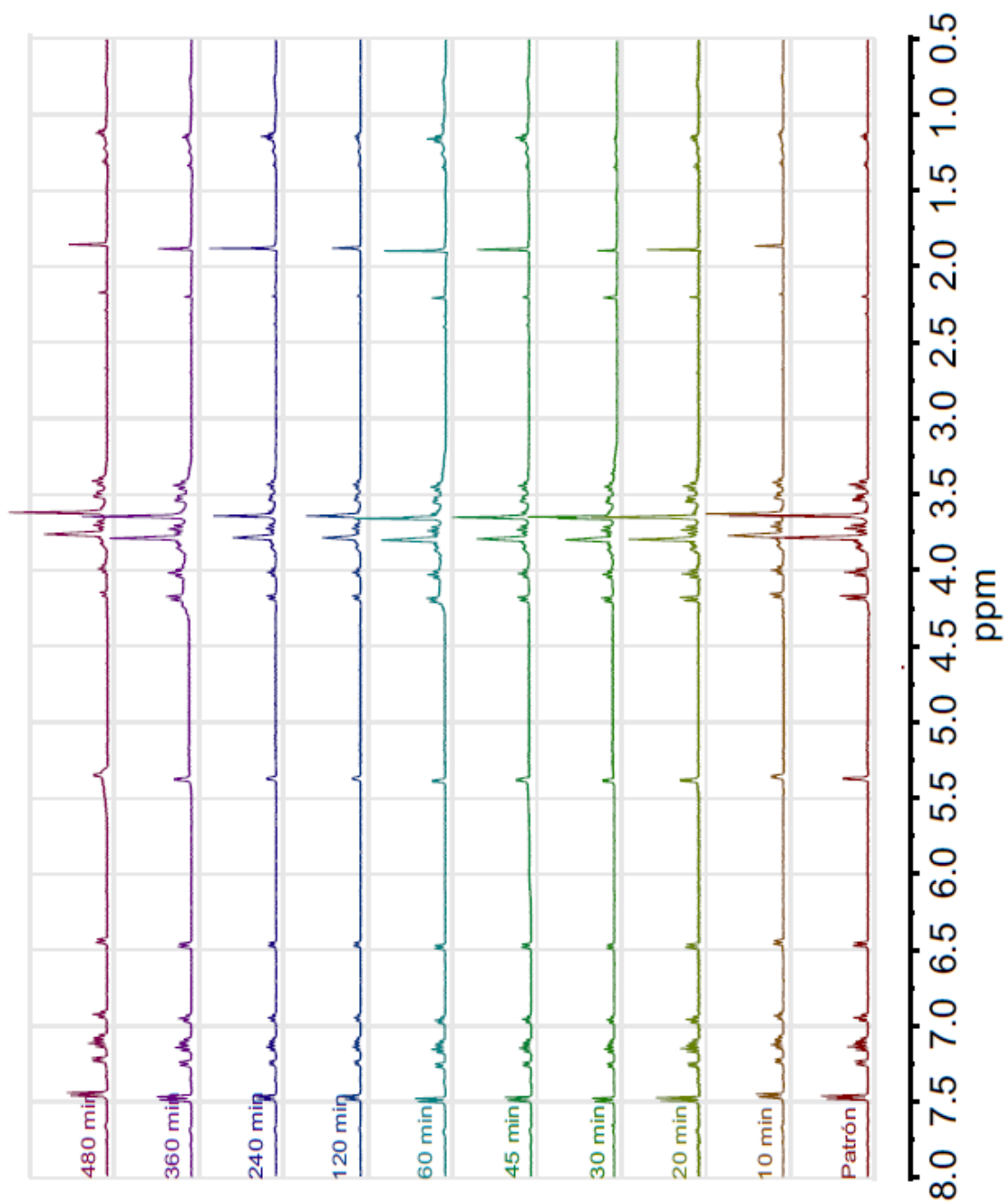
Apéndice B. Espectros RMN ^1H a diferentes concentraciones de CTAB para la Chabazita



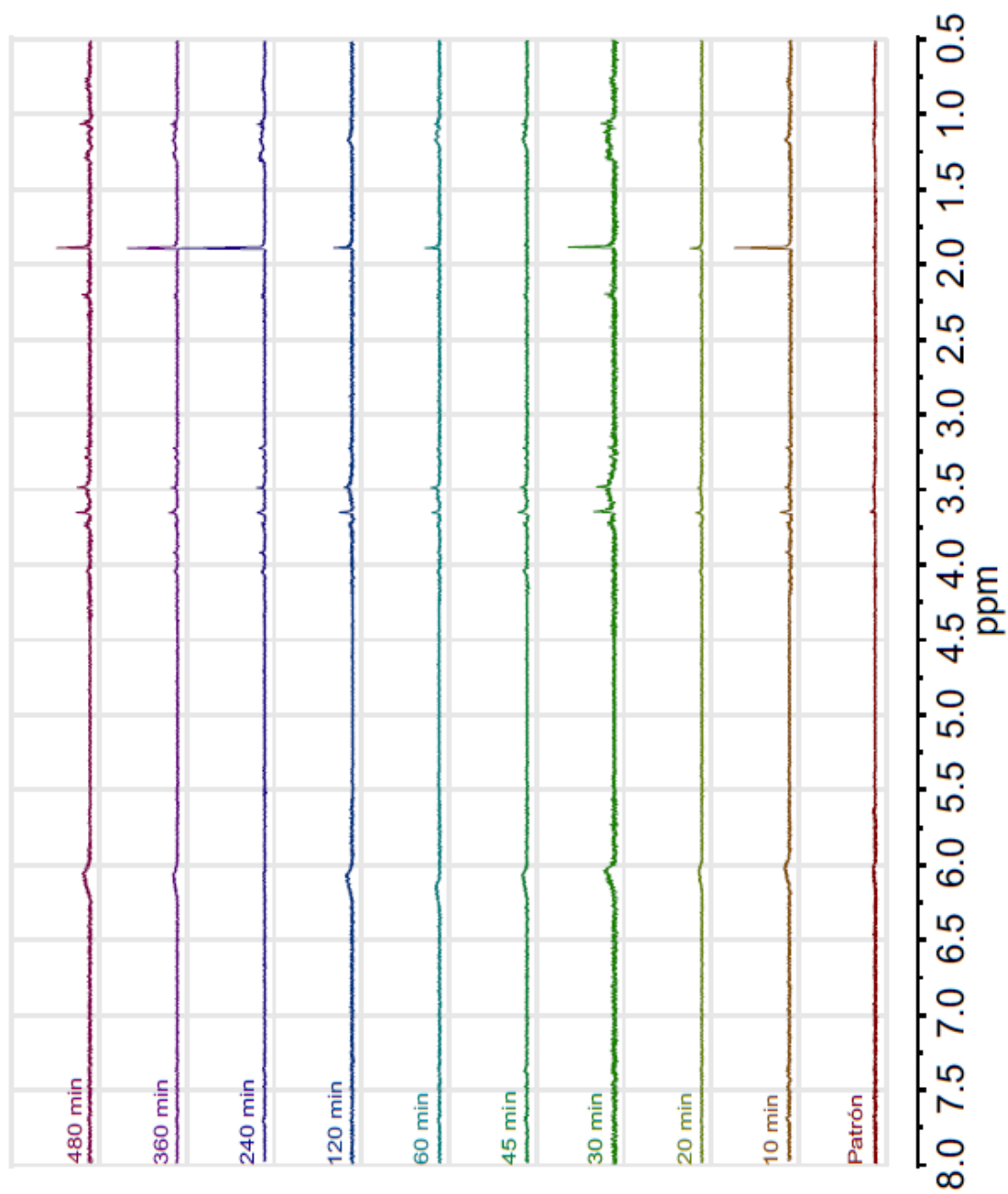
Apéndice C. Espectros RMN ^1H de adsorción de DS a diferentes intervalos de tiempo para la clinoptilolita modificada



Apéndice D. Espectros RMN ^1H de adsorción de DS a diferentes intervalos de tiempo para la chabazita modificada



Apéndice E. Espectros RMN ^1H de liberación de DS a diferentes intervalos de tiempo para la clinoptilolita modificada



Apéndice F. Espectros RMN ^1H de liberación de DS a diferentes intervalos de tiempo para la chabazita modificada

