



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

**DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y
EXACTAS**

**“RECUPERACIÓN DE DICLOFENACO
POR MEDIO DEL SISTEMA DE
MEMBRANAS LÍQUIDAS
EMULSIONADAS”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

P R E S E N T A:

ADRIANA CORONA RODRÍGUEZ

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. TERESA ALEJANDRA RAZO LAZCANO

CO-DIRECTOR DE TESIS:
DR. MARIO ÁVILA RODRÍGUEZ

2022





UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CAMPUS GUANAJUATO

DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS



“Recuperación de diclofenaco por medio del sistema de membranas líquidas emulsionadas”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

P R E S E N T A:

ADRIANA CORONA RODRÍGUEZ

DIRECTORA:

DRA. TERESA ALEJANDRA RAZO LAZCANO

CO-DIRECTOR:

DR. MARIO ÁVILA RODRÍGUEZ

MIEMBROS DEL JURADO

DRA. MARÍA DEL PILAR GONZÁLEZ MUÑOZ _____

Presidente

DRA. GUADALUPE FALCÓN MILLÁN _____

Secretario

DR. RUBÉN DARÍO RIVERA RANGEL _____

Vocal

DRA. LILIANA HERNÁNDEZ PERALES _____

Suplente

2022

DECLARATORIA

Por medio de la presente, me responsabilizo de la autenticidad del presente trabajo, titulado:

“Recuperación de diclofenaco por medio del sistema de membranas líquidas emulsionadas”

Este proyecto de tesis fue llevado a cabo por la I.Q. Adriana Corona Rodríguez, para obtener el grado de Maestra en Ciencias Químicas, en los laboratorios del Departamento de Química sede Pueblito de Rocha de la Universidad de Guanajuato, bajo nuestra dirección.

A T E N T A M E N T E

Dra. Teresa Alejandra Razo Lazcano

Dr. Mario Ávila Rodríguez



AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que me apoyaron durante este tiempo, a las que me escucharon y me acompañaron, a las que me aconsejaron y me cuidaron desde la empatía y el respeto, a mis asesores y compañeros que me guiaron en los aspectos técnicos y administrativos y me ayudaron a hacer más llevaderos los momentos complicados, a CONACYT por la beca otorgada, a la Universidad de Guanajuato que brindó los espacios en los que fue posible la realización de este proyecto, a mi familia y a todo aquel que se volvió parte de mis redes de apoyo...A todos ellos, sinceramente, GRACIAS.



RESUMEN

Los fármacos se encuentran dentro de una categoría de desechos conocidos como contaminantes emergentes, que llegan a las corrientes acuosas por una mala disposición de los sobrantes en hogares u hospitales, al ser vertidos como desechos industriales o por la excreción directa de los consumidores. El diclofenaco (DCF) es un antiinflamatorio no esteroideo, cuya presencia ha sido detectada en aguas superficiales y subterráneas y en efluentes de plantas de tratamiento alrededor de todo el mundo, impactando negativamente en diversas especies de flora y fauna que sufren los efectos de su cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, genotoxicidad, hematotoxicidad y citotoxicidad. En atención a esta problemática, las membranas líquidas emulsionadas (MLE) constituyen una alternativa útil e innovadora para recuperar componentes específicos de aguas, permitiendo su extracción y concentración en un solo paso y a altas velocidades desde soluciones acuosas, esto a través de una fase de membrana con elevada área superficial, haciendo uso de un volumen pequeño de fase orgánica.

La aplicación de esta técnica suele ir de la mano con la realización de estudios preliminares de extracción líquido-líquido (ELL) que permitan establecer parámetros de partida. Al llevar a cabo dichos experimentos para la extracción y desextracción de DCF, se encontró que se podían extraer en su totalidad el DCF de una fase acuosa, con pH de 5, cuando a la fase orgánica se le incorporaba tri-n-octilamina (TOA) como extractante, mientras que el mejor agente de desextracción, que arrojó rendimientos de 100%, resultó ser el NaOH a una concentración de 0.15 mol/L. Posteriormente, al implementar la separación por MLE, se observaron extracciones de más del 75% con distintas concentraciones de Abil® EM 90, como surfactante, disuelto en dodecano y recuperaciones no mayores al 30% luego de 5 minutos de contacto entre fases. La incorporación de TOA a la fase de membrana elevó la extracción por encima del 95% pero disminuyó la recuperación por debajo del 20% y la incorporación de diversos alcoholes con largo de cadena variado, así como un cambio de disolvente (Parleam 4), dio lugar a una disminución general en la eficiencia del proceso.

Asimismo, se realizaron estudios cinéticos y de variación de la concentración del agente de desextracción en donde se comprobó que el NaOH a 0.10 mol/L proporcionó mejores resultados y, al formar la emulsión W/O con una fase orgánica compuesta por 5% m/V de TOA y 2% m/V de Abil® EM 90 en dodecano, dio lugar a una extracción total, luego de 15 min de agitación de las fases a 300 rpm, y a una recuperación del 18.45%, lo que permitió establecer que la desextracción ocurre de forma significativamente más lenta que la extracción. Por otra parte, las mejores condiciones para la formación de la emulsión primaria se encontraron al emulsificar a 15 000 rpm durante 10 min. Además, al realizar el estudio de la influencia de los diversos parámetros de importancia en el sistema, se hizo evidente la afinidad por la fase de membrana del complejo formado por el DCF durante su extracción, adjudicándose el retraso y la dificultad de la transferencia de masa hacia FAI a la presencia del surfactante en fase orgánica y a las estructuras y complejos que pudiera estar formando en ella, por sí solo o en combinación con el resto de las especies presentes.



CONTENIDO

NOMENCLATURA.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII
ÍNDICE DE TABLAS.....	X
INTRODUCCIÓN.....	XII
OBJETIVO GENERAL.....	XVI
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	XVI
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	XVII
HIPÓTESIS.....	XVIII
CAPÍTULO I: GENERALIDADES DEL DICLOFENACO.....	1
1.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DEL DICLOFENACO.....	2
1.2 CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR DICLOFENACO.....	5
1.3 TÉCNICAS GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES ...	10
CAPÍTULO II: TÉCNICAS DE EXTRACCIÓN.....	14
2.1 EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO.....	15
2.1.1 Generalidades.....	15
2.1.2 Aplicaciones y ventajas.....	17
2.1.3 Mecanismos de extracción.....	18
2.1.3.1 Extracción física.....	18
2.1.3.2 Extracción disociativa.....	19
2.1.3.3 Extracción reactiva.....	19
2.1.3.4 Fenómenos interfaciales.....	19
2.1.4 Componentes del proceso de extracción.....	20
2.1.5 Equilibrios de distribución.....	23
2.1.6 Clasificación de los procesos de extracción.....	24
2.1.6.1 Extracción por intercambio iónico.....	25
2.1.6.2 Extracción por solvatación.....	25
2.2 MEMBRANAS LÍQUIDAS EMULSIONADAS.....	26
2.2.1 Generalidades.....	26
2.2.2 Preparación de las MLE.....	28
2.2.3 Transferencia de masa.....	30
2.2.4 Caracterización de MLE.....	32
2.2.4.1 Microscopía.....	33



2.2.4.2	Dispersión de luz.....	33
2.2.4.3	Tamizado.....	35
2.2.4.4	Otras técnicas	35
2.2.5	Estabilidad de un sistema de MLE.....	36
2.2.5.1	Parámetros que influyen en la estabilidad.....	36
2.2.5.2	Técnicas de rompimiento de emulsiones.....	40
2.2.6	Aplicaciones y ventajas	41
2.3	USO DE AMINAS TERCIARIAS Y DE DISOLVENTES ORGÁNICOS PARA LA EXTRACCIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS	44
CAPÍTULO III:	<i>METODOLOGÍA</i>	46
3.1.	ESTUDIOS PRELIMINARES DE EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO	47
3.1.1	Reactivos y soluciones	47
3.1.2	Procedimiento.....	49
3.1.3	Cálculo de concentraciones y rendimientos de proceso	51
3.2	MEMBRANAS LÍQUIDAS EMULSIONADAS.....	54
3.2.1	Preparación de la emulsión primaria y la fase de alimentación	54
3.2.2	Extracción y recuperación por MLE	56
3.2.2.1	Procedimiento.....	56
3.2.2.2	Cálculo de concentraciones y rendimientos de proceso	58
3.2.3	Caracterización de la emulsión W/O.....	59
CAPÍTULO IV:	<i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO</i>.....	61
4.1	EXTRACCIÓN DE DICLOFENACO DESDE UNA FASE ACUOSA HASTA UNA FASE ORGÁNICA	62
4.1.1	Estudio de la influencia del pH de la fase acuosa en la extracción de DCF.....	62
4.1.2	Estudio de la influencia de la concentración de extractante (TOA) en la extracción de DCF	64
4.1.3	Estudio de la influencia de la concentración inicial de DCF en fase acuosa en la extracción	65
4.1.4	Estudio cinético de la extracción de DCF	67
4.2	DESEXTRACCIÓN DE DICLOFENACO DESDE UNA FASE ORGÁNICA HASTA UNA FASE ACUOSA	68
4.2.1	Estudio de la influencia del agente de desextracción y su concentración en la recuperación de DCF.....	68
4.2.2	Estudio cinético de desextracción de DCF.....	69
4.3	MECANISMO DE TRANSFERENCIA DE MASA	70
CAPÍTULO V:	<i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN MEMBRANAS LÍQUIDAS EMULSIONADAS</i>	74



5.1 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE SURFACTANTE.....	75
5.2 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE EXTRACTANTE	79
5.3 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA PRESENCIA DE MODIFICADORES.....	86
5.4 ESTUDIO DEL EFECTO DEL DISOLVENTE EMPLEADO EN FO.....	91
5.5 ESTUDIO DEL EFECTO DEL MEDIO FOSFATADO EN FAE	94
5.6 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE DESEXTRACTANTE	96
5.7 ESTUDIO DEL EFECTO DEL TIPO DE AGITACIÓN	100
5.8 ESTUDIO CINÉTICO DE EXTRACCIÓN Y RECUPERACIÓN DE DCF POR MLE	102
5.8.1 Cinética de extracción y recuperación para una membrana con NaOH a 0.05 mol/L en FAI	103
5.8.2 Cinética de extracción y recuperación para una membrana con NaOH a 0.10 mol/L en FAI	105
5.8.3 Cinética de extracción y recuperación para una membrana con NaOH a 0.15 mol/L en FAI	108
5.9 ESTUDIO DEL EFECTO DEL TIEMPO DE EMULSIFICACIÓN	111
5.10 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA VELOCIDAD DE EMULSIFICACIÓN	113
5.11 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA TEMPERATURA DE OPERACIÓN	116
5.12 ESTUDIO DE EXTRACCIÓN Y RECUPERACIÓN DE DCF POR ELL EMPLEANDO ABIL ® EM 90 EN LA FASE ORGÁNICA	120
5.13 MECANISMO DE TRANSFERENCIA DE MASA	122
CONCLUSIONES.....	126
PERSPECTIVAS	128
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129
ANEXO 1	139
ANEXO 2	140



NOMENCLATURA

<i>Símbolo</i>	<i>Significado</i>
AINE	Anti-inflamatorio no esteroideo
D	Coefficiente de distribución
D2EHPA	Ácido di(2-etilhexil) fosfórico
DCF	Diclofenaco
DLS	Dispersión de luz dinámica
D[3,2]	Diámetro medio ponderado por superficie
D[4,3]	Diámetro medio ponderado por volumen
ELL	Extracción líquido-líquido
FA	Fase acuosa
FAE	Fase acuosa externa
FAI	Fase acuosa interna
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
FO	Fase orgánica
HLB	Balance hidrofílico-lipofílico
MLE	Membranas líquidas emulsionadas
MLS	Membranas líquidas soportadas
MTBE	Metil-terbutil-éter
OMS	Organización Mundial de la Salud
O/W	Aceite en agua
O/W/O	Aceite en agua en aceite
PBT	Persistencia, bioacumulación y toxicidad
PEHSFSD	Membrana de fibra hueca pseudo- emulsionada
SLS	Dispersión de luz estática
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBP	Tributilfosfato
TIOA	Tri-iso-octilamina
TOA	Trioctilamina
TPA	Tripropilamina
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
V (Vol.)	Volumen
W/O	Agua en aceite
W/O/W	Agua en aceite en agua
[X]	Concentración de la especie X
%R	Porcentaje de rendimiento
%E	Porcentaje de extracción



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I.1	<i>Estructura química del diclofenaco (A) y del diclofenaco sódico (B).</i>
Figura II.1	<i>Componentes y fases en un proceso de extracción líquido-líquido.</i>
Figura II.2	<i>Esquema general de una etapa de extracción y desextracción por ELL.</i>
Figura II.3	<i>Conformación de una emulsión primaria W/O y una emulsión múltiple W/O/W.</i>
Figura II.4	<i>Estructura de las membranas líquidas emulsionadas.</i>
Figura II.5	<i>Transferencia de masa del soluto A por un sistema de MLE.</i>
Figura II.6	<i>Principio de funcionamiento de la dispersión láser.</i>
Figura III.1	<i>Estructura química de la forma desprotonada del diclofenaco.</i>
Figura III.2	<i>Estructura química del dodecano.</i>
Figura III.3	<i>Estructura química de la tri-n-octilamina.</i>
Figura III.4	<i>Esquema general del proceso del proceso de extracción de diclofenaco por ELL.</i>
Figura III.5	<i>Esquema general del proceso del proceso de desextracción de diclofenaco por ELL.</i>
Figura III.6	<i>Estructura química del Abil® Em 90.</i>
Figura III.7	<i>Estructura química del Parleam 4.</i>
Figura III.8	<i>Esquema general del proceso del proceso de extracción y recuperación de diclofenaco por MLE.</i>
Figura III.9	<i>Equipo de difracción láser Mastersizer 3000.</i>
Figura IV.1	<i>Diagrama de distribución de especies del diclofenaco.</i>
Figura IV.2	<i>Efecto del pH en la extracción de DCF por ELL.</i>
Figura IV.3	<i>Efecto de la concentración de TOA en la extracción de DCF por ELL.</i>
Figura IV.4	<i>Efecto de la concentración inicial de DCF en fase acuosa en la eficiencia de extracción por ELL.</i>
Figura IV.5	<i>Estudio de la influencia del tiempo de agitación en la extracción de diclofenaco por ELL.</i>
Figura IV.6	<i>Estudio de desextracción de diclofenaco por ELL empleando NaOH y NaHCO₃ como fase acuosa a diferentes concentraciones.</i>
Figura IV.7	<i>Estudio de la influencia del tiempo de agitación en la desextracción de diclofenaco por ELL.</i>
Figura V.1	<i>Efecto de la concentración de surfactante en la extracción y recuperación de DCF por MLE.</i>



Figura V.2	<i>Distribución de tamaño de gota de emulsiones con diferentes concentraciones de surfactante.</i>
Figura V.3	<i>Efecto de la concentración de TOA en la extracción y recuperación de DCF por MLE.</i>
Figura V.4	<i>Distribución de tamaño de gota de emulsiones con concentraciones diversas de extractante y 2% m/V de surfactante.</i>
Figura V.5	<i>Distribución de tamaño de gota de emulsiones con concentraciones diversas de extractante y 5% m/V de surfactante.</i>
Figura V.6	<i>Efecto de la presencia de modificadores en la eficiencia de extracción y recuperación de DCF por MLE.</i>
Figura V.7	<i>Distribución de tamaño de gota de emulsiones con diversos modificadores y 5% m/V de surfactante.</i>
Figura V.8	<i>Distribución de tamaño de gota de emulsiones con diversos modificadores, con 5% m/V de extractante y 2% m/V de surfactante.</i>
Figura V.9	<i>Estudio del efecto del disolvente en la extracción y recuperación de DCF por MLE.</i>
Figura V.10	<i>Distribución de tamaño de gota de emulsiones con componentes variables en la fase orgánica.</i>
Figura V.11	<i>Estudio del efecto de la presencia de fosfatos en FAE en la extracción y recuperación de DCF por MLE.</i>
Figura V.12	<i>Estudio del efecto de la concentración de NaOH en FAI en la extracción y recuperación de DCF por MLE.</i>
Figura V.13	<i>Distribución de tamaño de gota de emulsiones con diferentes concentraciones de desextractante.</i>
Figura V.14	<i>Estudio del efecto del tipo de agitación en la extracción y recuperación de DCF por MLE.</i>
Figura V.15	<i>Distribución de tamaño de gota de emulsiones que llevaron a cabo el proceso de extracción con distinto tipo de agitación, antes y después extraer.</i>
Figura V.16	<i>Cinética de extracción, desextracción y recuperación de DCF empleando MLE con 0.05 mol/L de NaOH en FAI.</i>
Figura V.17	<i>Distribución de tamaño de gota de emulsiones que extrajeron durante tiempos variables, con 0.05 mol/L de NaOH en FAI.</i>
Figura V.18	<i>Cinética de extracción, desextracción y recuperación de DCF empleando MLE con 0.10 mol/L de NaOH en FAI.</i>



- Figura V.19** *Distribución de tamaño de gota de emulsiones que extrajeron durante tiempos variables, con 0.10 mol/L de NaOH en FAI.*
- Figura V.20** *Cinética de extracción, desextracción y recuperación de DCF empleando MLE con 0.15 mol/L de NaOH en FAI.*
- Figura V.21** *Distribución de tamaño de gota de emulsiones que extrajeron durante tiempos variables, con 0.15 mol/L de NaOH en FAI.*
- Figura V.22** *Efecto del tiempo de emulsificación en la extracción y recuperación de DCF por MLE.*
- Figura V.23** *Distribución de tamaño de gota de emulsiones preparadas durante tiempos variables de emulsificación.*
- Figura V.24** *Efecto de la velocidad de emulsificación en la extracción y recuperación de DCF.*
- Figura V.25** *Distribución de tamaño de gota de emulsiones preparadas a velocidades variables de emulsificación.*
- Figura V.26** *Efecto de la temperatura de operación en la extracción y recuperación de DCF por MLE.*
- Figura V.27** *Distribución de tamaño de gota de emulsiones que llevaron a cabo el proceso de extracción a diferentes temperaturas.*
- Figura V.28** *Fases puestas en agitación a 140 rpm para un proceso de ELL con surfactante en fase orgánica.*



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I.1	<i>Propiedades farmacológicas y fisicoquímicas del diclofenaco.</i>
Tabla I.2	<i>Daños por presencia de diclofenaco en diferentes especies.</i>
Tabla I.3	<i>Presencia de diclofenaco en aguas alrededor del mundo.</i>
Tabla II.1	<i>Sistemas de extracción de fármacos.</i>
Tabla V.1	<i>Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la cantidad de surfactante.</i>
Tabla V.2	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de las emulsiones W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando la cantidad de surfactante.</i>
Tabla V.3	<i>Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la cantidad de extractante en fases orgánica con 2% m/V y 5% m/V de Abil ® EM 90.</i>
Tabla V.4	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando la cantidad de extractante en fases orgánicas con 2% m/V y 5% m/V de Abil ® EM 90.</i>
Tabla V.5	<i>Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la cantidad de modificador en fases orgánicas con 5% m/V de Abil ® EM 90 y con 5% m/V de TOA + 2% m/V de Abil ® EM 90.</i>
Tabla V.6	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el modificador presente en fases orgánica con 5% de Abil y con 5% de TOA + 2% de Abil.</i>
Tabla V.7	<i>Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la composición de la fase orgánica y su diluyente.</i>
Tabla V.8	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando la composición de la fase orgánica y su diluyente.</i>
Tabla V.9	<i>Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la concentración de desextractante en FAI.</i>
Tabla V.10	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O variando la concentración de desextractante en FAI.</i>
Tabla V.11	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el tipo de agitación.</i>



Tabla V.12	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el tiempo de agitación, con NaOH a 0.05 mol/L en FAI.</i>
Tabla V.13	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el tiempo de agitación, con NaOH a 0.10 mol/L en FAI.</i>
Tabla V.14	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el tiempo de agitación, con NaOH a 0.15 mol/L en FAI.</i>
Tabla V.15	<i>Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando el tiempo de emulsificación.</i>
Tabla V.16	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O variando el tiempo de emulsificación.</i>
Tabla V.17	<i>Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la velocidad de emulsificación.</i>
Tabla V.18	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O variando la velocidad de emulsificación.</i>
Tabla V.19	<i>Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando la temperatura de operación.</i>
Tabla V.20	<i>Rendimientos de proceso en la recuperación de DCF por ELL en presencia y ausencia de surfactante en FO.</i>



INTRODUCCIÓN

Las problemáticas ambientales que ha enfrentado el planeta en las últimas décadas y que son más evidentes al pasar los años, a medida que se resienten sus efectos en cada vez más partes del mundo, se han convertido en uno de los principales objetos de estudio por parte de la comunidad científica y en un tema latente en el día a día de las poblaciones, en las actividades industriales y en el mensaje replicado por los medios de comunicación masiva. Los avances científicos y tecnológicos han traído consigo múltiples beneficios, entre ellos una mejora notable en la calidad de vida de las poblaciones, aumento en la esperanza de vida de las personas en la mayoría de los países y, en general, un mayor grado de satisfacción de necesidades para la humanidad; sin embargo, el costo que el entorno natural ha tenido que pagar como consecuencia de dichos avances ha sido elevado, pues la industrialización, la urbanización, la globalización y, en general, las actividades de producción en conjunto con la explosión demográfica detectada en la mayoría de los continentes, han ocasionado que los niveles de contaminación de aire, agua y suelo se disparen (Suárez y Molina, 2014).

Un ejemplo de un bien consumible que se ha hecho fundamental para cubrir las necesidades de vida de las personas, a costa de los efectos medioambientales negativos que su producción y desecho puede generar, son los fármacos consumidos por seres humanos y animales que, como parte de los sistemas de acceso a la salud propios de la organización social, se distribuyen y utilizan en cantidades desorbitantes a nivel mundial. Desafortunadamente, la acción de los fármacos no termina luego de que el consumidor experimenta sus efectos benéficos, sino que continúa a medida que las sustancias avanzan por el ecosistema, pero ya no cumpliendo el propósito para el que fueron hechas, pasando a tomar el papel de agentes extraños cuya presencia genera efectos adversos cuando son vertidos en cuerpos acuosos como destino final, generalmente por una mala disposición de los residuos industriales y domésticos (Hernando, 2017).

Los productos farmacéuticos se encuentran dentro de una categoría de desechos contaminantes conocidos como contaminantes emergentes, cuya presencia en el medio ambiente no es necesariamente reciente, pero sí lo es la atención a las consecuencias que pueden acarrear dichos contaminantes, previamente desconocidos o no considerados como tal (Instituto Mexicano de Tecnología del Agua, 2018). En esta categoría se incluye a los fármacos de uso humano y veterinario, compuestos perfluorados, hormonas, drogas de abuso, productos de higiene y cuidado personal, surfactantes y derivados, plastificantes, aditivos industriales, entre otros, cuya presencia en aguas tiene un importante impacto en el medio ambiente. El caso concreto de los fármacos se ha vuelto un foco de interés mundial por encontrarse, principalmente, en aguas residuales urbanas, efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales y aguas hospitalarias, de forma que su presencia en aguas superficiales y en agua potable alrededor del mundo ha permitido identificar la necesidad de encontrar nuevos y mejores métodos para su separación (Hernando, 2017).



Entre las repercusiones ecológicas de los fármacos como contaminantes emergentes, se encuentran los efectos tóxicos generados en la vida acuática y humana, cuando las personas tienen contacto con el agua contaminada, pues, aunque el ambiente natural tiene capacidad de biodegradar dichos contaminantes, el aumento en sus descargas complica el cumplimiento adecuado de este proceso natural (Miceli y col., 2014). El diclofenaco (DCF) es un buen ejemplo de un fármaco ampliamente consumido y desechado, ya que pertenece a la categoría de antiinflamatorios no esteroideos, lo que hace que sea recetado para múltiples padecimientos, además de que su bajo costo comercial y el hecho de que es un medicamento de libre venta lo vuelve un producto de fácil acceso para personas de distintos orígenes y nivel socioeconómico, lo que hace más amplio su espectro de consumo y desecho. De forma tal que se ha detectado su presencia en diversas corrientes acuáticas, por ejemplo, en aguas superficiales, como ríos, lagos, canales, estuarios o mares, en aguas subterráneas y en efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales (Sathishkumar y col., 2020).

Por lo anterior, son los recursos acuáticos los que se ven principalmente amenazados por la contaminación ocasionada por esta sustancia y serán los seres vivos que habiten directamente estos cuerpos de agua, o aquellos que estén en contacto indirecto con ellos, los que sufran los efectos ecotoxicológicos derivados. Especies de plantas acuáticas, peces, anfibios o mamíferos acuáticos pueden verse afectados a distintos niveles fisiológicos por la presencia de DCF en su hábitat, pero otras especies, como aves, mamíferos terrestres, artrópodos, etc., pueden también experimentar diversos deterioros de sus funciones orgánicas al ingerir aguas contaminadas, al comer cultivos regados con dichas aguas o al alimentarse de animales previamente intoxicados. Otro hecho preocupante es que estudios realizados alrededor de todo el mundo permiten constatar que la presencia de fármacos en aguas no es una situación exclusiva de algunas regiones específicas, sino que se trata de una problemática ambiental de alcance global.

El panorama descrito justifica la necesidad de buscar técnicas de separación efectivas que permitan remover el agente contaminante del medio en el que sus efectos son peligrosos, con rendimientos elevados y rentabilidad en lo referente al gasto de recursos materiales, energéticos y económicos. De entre las técnicas reportadas en la literatura para el objetivo ya descrito, destaca el uso de sistemas de membranas, particularmente de membranas líquidas soportadas (MLS) o en emulsión (MLE), como algunas de las propuestas más atractivas por no requerir instrumentación o materia prima en exceso sofisticada o costosa, ni gastos o dificultad de operación significativamente mayores al compararse con otras técnicas. Los métodos de membranas líquidas involucran formas de separación en las que todas las fases, tanto la donadora como la aceptora del soluto a separar, e incluso la misma barrera semipermeable, se encuentran en estado líquido.

De forma particular, las membranas líquidas emulsionadas constituyen una alternativa útil, innovadora y versátil para recuperar componentes específicos de aguas residuales, por ejemplo, contaminantes emergentes. Esta técnica puede describirse como una combinación de los principios de la ELL y la separación convencional por membranas, en la que una especie de interés se transporta de una fase a otra luego de atravesar una barrera semipermeable. Fundamentalmente, se trata de una doble emulsión que puede ser del tipo



agua/aceite/agua (W/O/W) o del tipo aceite/agua/aceite (O/W/O) cuya conformación puede variar de acuerdo con el tipo de emulsión doble. El uso de esta herramienta resulta atractivo porque permite la posibilidad de extraer y concentrar las especies de interés en un solo paso y a altas velocidades desde soluciones acuosas, a través de delgadas membranas líquidas con una considerable área superficial y usando un volumen pequeño de fase orgánica (Razo y col., 2018).

En el caso de un sistema de doble emulsión W/O/W, conformado por una emulsión primaria W/O y una fase acuosa que contiene a la o las especies de interés, sus características deben ser permitir que dichas especies tengan una mayor afinidad con la fase acuosa interna que con la fase orgánica o con la fase acuosa externa, pues de otra forma no sería posible que ocurrieran los mecanismos de transporte de masa que permiten la recuperación de las especies; es por ello que, en principio, se debe elegir la fase orgánica adecuada y una buena forma de hacerlo es a través de un estudio preliminar de extracción líquido-líquido (ELL) que permita determinar las condiciones más apropiadas para el funcionamiento del proceso y la conformación de las fases, lo que facilitará el diseño e implementación de las MLE. Posteriormente, se han de evaluar los parámetros que permitan obtener una emulsión estable y eficiente para la aplicación concreta en la que se pretende utilizar esta técnica de separación (Razo y col., 2014). Es por lo anterior que este trabajo se centra en su aplicación para extraer y recuperar diclofenaco presente en un medio acuoso, apoyándose en un estudio de extracción líquido-líquido para lograr un óptimo diseño del sistema de recuperación de DCF por MLE, con el análisis correspondiente de la influencia de diversos parámetros relevantes para el proceso en los rendimientos de extracción y recuperación y en la estabilidad de la membrana.

En el Capítulo I de este trabajo, se podrá encontrar información detallada sobre la molécula de interés (DCF), la descripción de sus características fisicoquímica y farmacológicas, las concentraciones en las que ha sido hallada en corrientes acuosas específicas alrededor del mundo y una recopilación de los efectos tóxicos reportados en diferentes especies de flora y fauna debido a su presencia. El Capítulo II aborda la teoría relacionada con el proceso de separación en el que se centra este trabajo, las MLE, y con el método que permitió llevar a cabo los estudios preliminares necesarios, la ELL, además de recopilar aspectos de interés sobre el uso de aminas terciarias y disolventes orgánicos en la extracción de ácidos carboxílicos como el DCF. El Capítulo III detalla la metodología empleada en los diversos experimentos realizados, mientras que el Capítulo IV presenta los resultados obtenidos luego de llevar a cabo los estudios preliminares de ELL, así como la discusión de los mismos. A su vez, el Capítulo V presenta los resultados de los diversos estudios realizados aplicando la técnica de MLE, así como su discusión. Finalmente, al término de los capítulos, se podrán encontrar las conclusiones y perspectivas relacionadas a la realización de este proyecto, así como la bibliografía en la que se sustentó y algunos anexos de interés.

En la realización de este trabajo se considera únicamente el uso de muestras acuosas sintéticas, pues se pretende encontrar las mejores condiciones para las síntesis de las membranas, asegurando su estabilidad y eficiencia al llevar a cabo la caracterización correspondiente, entendiendo que la comprensión de la influencia que tienen distintos



factores en el sistema, como los agentes que componen cada fase y su concentración, las velocidades y tiempo de agitación, el pH del medio acuoso, la temperatura, entre otros, hará posible la aplicación futura de la técnica para el tratamiento de muestras reales. De esta forma, se busca lograr un mayor entendimiento del funcionamiento y constitución de las membranas líquidas en emulsión como sistema de separación y de los mecanismos de transferencia de masa que tienen lugar en él, estableciendo el conjunto de condiciones que permitan un proceso altamente eficiente que ofrezca una recuperación elevada y el menor gasto posible de recursos. Es así como se puede esperar que sea factible su aplicación futura a gran escala constituyéndose como un método de tratamiento de aguas residuales rentable y eficaz de uso normalizado.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un proceso de separación mediante la técnica de *Membranas Líquidas Emulsionadas* para separar y/o recuperar *Diclofenaco* presente en soluciones sintéticas, analizando la influencia de distintos factores de relevancia para el sistema.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Determinar el disolvente que actuará como fase orgánica, así como el extractante más adecuado para llevar a cabo la extracción de diclofenaco en sistemas de ELL.
- 2.- Realizar la recuperación y/o separación de diclofenaco por medio del sistema de MLE.
- 3.- Proponer el proceso de transferencia de masa del fármaco en el sistema de MLE.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es un hecho conocido y ampliamente evidenciado que, en la actualidad, se ha agravado la problemática mundial de escasez de agua disponible para uso humano, sobre todo en algunas regiones con situaciones socioeconómicas precarias. A esta situación, además, se suma la creciente contaminación de los cuerpos de agua, en los que es común que se viertan cantidades considerables de aguas residuales contaminadas con agentes patógenos, compuestos orgánicos e inorgánicos, nutrientes, materia orgánica y metales pesados, así como contaminantes persistentes, entre los que figuran fármacos, hormonas, productos de cuidado personal y otros tantos, que no se eliminan a través de los tratamientos convencionales y requieren el uso de tratamientos alternativos (Hernando, 2017). Un ejemplo de un contaminante orgánico emergente que ha sido detectado en corrientes de agua urbanas, naturales y residuales de prácticamente todo el mundo es el diclofenaco, que es un antiinflamatorio de libre venta cuya presencia en hábitats acuáticos genera un riesgo significativo para diversas especies, ya que el alcance de sus efectos ecotoxicológicos es amplio y ya se ha enunciado detalladamente en estudios previos, abarcando desde la intoxicación aguda hasta la muerte (Miceli y col., 2014; Sathishkumar y col., 2020; Vieno y Sillanpää, 2014). Además, su presencia en prácticamente todo el ciclo del agua facilita su interacción con una amplia variedad de fauna y flora acuática (Sathishkumar y col., 2020). Países como Corea del Sur, Alemania, Estados Unidos, Finlandia, Japón, India, Ecuador, Sudáfrica, Reino Unido, Noruega, España y, por supuesto, México, son sólo algunos de los que han identificado la problemática y puesto en marcha estrategias de atención y prevención (Argüello y col., 2019; Calderón y col., 2019; Mzukisi y Chimuka, 2017; Vieno y Sillanpää, 2014; Zhang y col., 2008).

La aplicación de procesos de separación para la remoción de contaminantes en aguas es una de las áreas de estudio más abordadas en las últimas décadas, pues la industrialización y urbanización, crecientes a nivel global, han generado un incremento en los índices de contaminación, lo que genera un decremento en la cantidad de recurso que queda disponible para que las poblaciones puedan acceder a él. En el caso de los fármacos y, en concreto, del diclofenaco, se han aplicado durante años procesos de tratamiento secundarios y terciarios, solos o en combinación, por ejemplo, tecnologías de adsorción, oxidación, ELL y filtración con membranas sólidas tradicionales, que pretenden su eliminación de medios acuáticos. Sin embargo, la necesidad de implementar técnicas que, además de buenos rendimientos, puedan ofrecer beneficios adicionales, como la simplificación en la infraestructura y desarrollo del proceso que permita optimizar costos y tiempos de operación, ha hecho que en épocas más recientes se hayan probado nuevas opciones, como lo son los sistemas de membranas líquidas emulsionadas. Estos métodos, de forma adicional a la extracción, buscan la recuperación y confinamiento del soluto, todo como parte de los esfuerzos globales de la industria y la investigación científica por amortiguar el impacto de la contaminación causada al desechar éste y otros fármacos. Debido al creciente interés por explorar estas tecnologías alternativas, cobra relevancia la necesidad de estudiarlas a profundidad con el propósito de entender su funcionamiento y favorecer su optimización.



HIPÓTESIS

El diclofenaco es un ácido monocarboxílico con un pK_a de 4.15, por lo que, al estar en soluciones acuosas con un pH por encima de este valor, predomina su forma desprotonada. Considerando esto, si se adaptan adecuadamente las condiciones de la fase de alimentación, se puede extraer DCF empleando la técnica de MLE, constituyendo apropiadamente la fase orgánica. Al hacer uso de un sistema de doble emulsión W/O/W para el tratamiento de una fase acuosa de alimentación con presencia de DCF se espera obtener la separación y/o recuperación del fármaco empleando un volumen bajo de diluyente orgánico mientras la extracción y la desextracción ocurren de forma simultánea a través de una elevada área superficial disponible para la transferencia de masa. Para la constitución de la fase orgánica, el uso de dodecano como diluyente permite la extracción del ácido carboxílico en su forma neutra, obteniendo lugar a una membrana de baja viscosidad (Kohli y col., 2019; Molinari y col., 2006; Gupta y col., 2019), mientras que la tri-n-octilamina (TOA) permite la separación del compuesto al protonarse y reaccionar con el ácido desprotonado, dando lugar a un proceso de extracción reactiva (Qin y col., 2003). Así, una fase orgánica con TOA como extractante y dodecano como diluyente, puede extraer reactiva y físicamente al ácido monocarboxílico de interés desde una fase acuosa hasta una fase orgánica, asumiendo que la combinación de los mecanismos de acarreamiento tiene un efecto positivo en el rendimiento del proceso.



CAPÍTULO I: *GENERALIDADES DEL DICLOFENACO*



De acuerdo con la OMS (s.f.), un fármaco es una sustancia química de origen sintético o natural, presente en medicamentos para consumo humano y veterinario, cuyos ingredientes activos fueron formulados para provocar efectos fisiológicos que beneficien la salud de seres humanos y animales, según corresponda. Estos fármacos contaminan el agua cuando son arrojados directamente en ella, ya sea por una mala disposición de los sobrantes desde los hogares o cuando son vertidos como desechos industriales, cuando se excretan en orina y heces, o cuando se encuentran en fertilizantes preparados a partir de excremento animal (Hernando, 2017). Así, se tiene que la vida urbana, la industria agrícola y, por supuesto, la industria farmacéutica, fungen directamente como origen de esta problemática. Entre las repercusiones ecológicas de los fármacos como contaminantes emergentes se encuentran los efectos adversos que su presencia genera en la vida acuática y humana, cuando las personas tienen contacto con el agua contaminada, pues, aunque el ambiente natural tiene capacidad de biodegradar dichos contaminantes, el aumento en sus descargas complica el cumplimiento adecuado de este proceso natural (Miceli y col., 2014).

Entre los agentes terapéuticos más ampliamente utilizados, se encuentran los anti-inflamatorios no esteroideos, que están disponibles en la gran mayoría de las farmacias en México y pueden adquirirse por libre venta, estimándose que constituyen alrededor de un 68% de los fármacos consumidos por automedicación en nuestro país (Bernardac y col., 2019). El diclofenaco es uno de los fármacos más relevantes y usados, entre los pertenecientes a esta categoría, y su presencia e impacto en aguas residuales como agente contaminante ha sido objeto de estudio por la necesidad de optimizar métodos y diseñar nuevas formas de eliminarlo. Es por eso que en las siguientes páginas se presenta una revisión de sus diversas propiedades fisicoquímicas y los efectos nocivos en especies vivas que habitan las aguas que este agente contamina. Asimismo, se hace una exploración de los reportes de lugares que han detectado presencia de DCF en aguas alrededor del mundo y las concentraciones halladas, a la vez que se describen algunas de las técnicas de tratamiento más comunes para estas aguas.

1.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL DICLOFENACO

El diclofenaco es un ácido fenilacético derivativo y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE o NSAID, por sus siglas en inglés). Este tipo de drogas inhiben a la ciclooxigenasa (COX)-1 y -2, que son las enzimas productoras de prostaglandinas, las cuales funcionan como mediadores celulares que contribuyen a las señales de inflamación y dolor, por lo que el diclofenaco y otros AINEs son prescritos con frecuencia en el tratamiento del dolor crónico y la inflamación producida por múltiples causas, pues surge como el producto del diseño de una droga basada en las estructuras de la fenilbutazona, el ácido mefenámico y la indometacina. Esta pequeña molécula fue aprobada por primera vez en julio de 1988 por la *Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos* (FDA) (Drugbank, s.f.) y se le asignó el nombre común de *diclofenaco*. Fue descubierto en 1973 por *Ciba-Geigy*, ahora *Novartis*, una empresa farmacéutica de origen suizo, y más tarde se explotaría sus



propiedades anti-inflamatorias y de alivio del dolor en distintas enfermedades, como artritis, o en lesiones agudas, probándose su efecto analgésico y observándose incluso un efecto anti-uricosúrico (Lonappan y col., 2016).

Este compuesto, cuya fórmula condensada es $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$, recibe el nombre de ácido 2-(2,6-dicloranilino) fenilacético (Lonappan y col., 2016), de ácido 2-[(2,6-diclorofenil) amino] benceno acético (Mzukisi y Chimuka, 2017) o de ácido 2-[2-(2,6-diclorofenilamino) fenil] acético (Sari y col., 2014). Por lo regular, en las versiones comerciales, que suelen ser de libre venta, es usado como una sal de sodio o potasio para mejorar su solubilidad y absorción (Lonappan y col., 2016); la sal sódica recibe los nombres de sal monosódica de ácido 2-[(2,6- diclorofenil) amino] benzoacético, o sal sódica de ácido [0-(2,6- dicloroanilino) fenil] acético, o bien, sodio [0-[(2,6- diclorofenil) amino] fenil acetato (Adeyeye y Li, 1990). A continuación, la Figura I.1 muestra las estructuras desarrolladas del diclofenaco como ácido monocarboxílico y en su forma sódica; además, en la Tabla I.1 se presentan algunas propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de la forma no ionizada y de la forma sódica de este compuesto, el cual se encuentra como una sal ácida con aspecto de polvo o cristales blancos, poco soluble en agua y soluble en metanol, que es un ácido débil en solución acuosa y que, además, es fotosensible (Cortez, 2018).

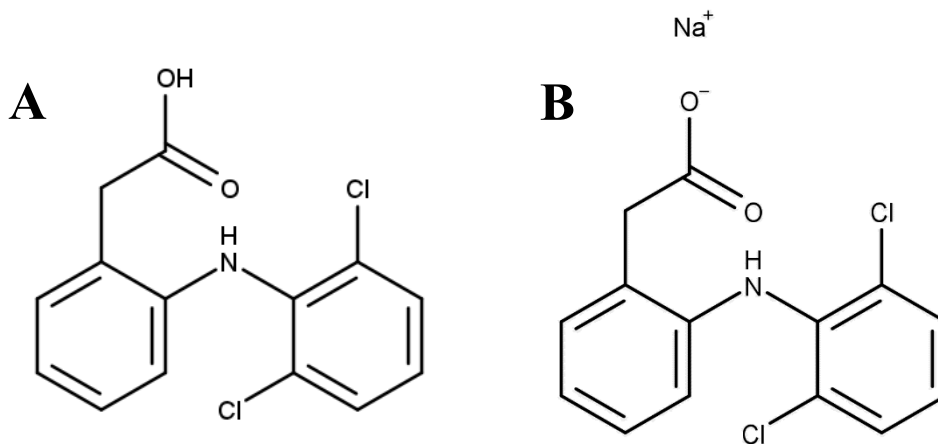


Figura I.1. Estructura química del diclofenaco (A) y del diclofenaco sódico (B).

El DCF es una sustancia no inflamable y no explosiva que pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como diclorobencenos. Hay diferentes longitudes de onda de máxima absorción de este compuesto reportadas en la literatura, que van desde los 200 hasta los 285 nm, entendiéndose que la variación puede ser función de diversos aspectos como el solvente empleado.



Tabla I.1. Propiedades farmacológicas y fisicoquímicas del diclofenaco.

Nombre común	Diclofenaco
Nombre IUPAC	Ácido 2-[(2,6-diclorofenil) amino] benceno acético
Fórmula molecular	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ ^a $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$ (sal sódica) ^b
Peso molecular	296.16 g/mol ^a 318.13 g/mol (sal sódica) ^b
Número CAS	15307-86-5 ^a 15307-79-6 (sal sódica) ^a
Solubilidad en agua	2.37 mg/L (25°C) ^a
Constante de la Ley de Henry	4.79×10^{-7} Pa*m ³ /mol (25°C) ^a
Punto de fusión y de ebullición	283-285 °C y 412 °C a 760 mm Hg (previsto), respectivamente. ^{a,b}
pK_a	4.15 ^a
log K_{ow} (logaritmo del coeficiente de partición octanol-agua)	4.51 ^a
Apariencia	Polvo (ligeramente higroscópico) o cristales ^b
Color	Blanco/color hueso ^b
Olor	Inodora ^b
Clase terapéutica	Anti-inflamatorio no esteroideo ^d
Tasa de excreción farmacocinética	15% sin alterar, < 1% como conjugados ^d
Presión de vapor	6.14×10^{-8} mm Hg ^c
log K_{oc} (logaritmo del coeficiente de adsorción de carbono orgánico)	830 ^c
PBT (Persistencia, bioacumulación y toxicidad)	7 ^c
Factor de bioconcentración	3 ^c
Grupo de clasificación anatómica terapéutica química (ATC2)	M1 Producto anti-inflamatorio y anti-reumático ^c
Fracción excretada (%) de la droga madre en orina (o) y/o bilis/heces (b/h)	30 % b/h; 65% - 70% o (de dosis oral) como metabolito ^{e,f}
Índice farmacéutico terapéutico (PT_{índice})	0.37 ^c
Vida media de eliminación	2 h ^f
Dosis típicas	75-150 mg diariamente ^f
Información adicional	Presentación oral y tópica ^f
Longitud de onda de máxima absorción	283 nm (en metanol) ^b 276 nm (en búfer de fosfato pH 7.2) ^b
Absortividad molar	$\epsilon_{283} = 1.05 \times 10^5$ L/mol*cm ^b $\epsilon_{276} = 1.01 \times 10^5$ L/mol*cm ^b
Área de superficie polar	49.33 Å ² ^g
Refractividad	75.46 m ³ /mol ^g
Polarizibilidad	27.93 Å ³ ^g

a (Lonappan y col., 2016)

d (Ferrari y col., 2003)

g (Drugbank, s.f.)

b (Adeyeye y Li, 1990)

e (Siemens y col., 2008)

c (Miceli y col., 2014)

f (Zhang y col., 2008)

Tomando como referencia algunas propiedades fisicoquímicas se puede evaluar la afinidad de los medicamentos por los distintos compartimentos medioambientales, por ejemplo, la solubilidad en agua permite establecer su afinidad a tal sustancia, la constante de Henry



permite conocer su afinidad al aire, el valor de $\log K_{oc}$ (mL/g de carbono orgánico) permite evaluar la afinidad al suelo, la cual es alta en valores superiores a 5, el valor de K_{ow} permite evaluar la afinidad a la biota animal, que es alta a valores menores a 5, y el valor de K_{oa} la afinidad a la biota vegetal, considerándose en ésta última que a valores mayores de 8 la afinidad es alta. Cabe mencionar que una forma de medir la ecotoxicidad de un fármaco es a través del índice PBT, que se establece a través de la suma de tres parámetros (Persistencia, Bioacumulación y Toxicidad) cuyo valor máximo para cada uno es de 3, cuando el PBT es igual a 0 significa que el fármaco es totalmente biodegradable, y cuando tiene un valor de 9 significa que es una sustancia enteramente no biodegradable, potencialmente bioacumulable y con elevada ecotoxicidad (Lobo y col., 2012). El valor de $\log K_{ow}$ de 4.51 demuestra el potencial de bioacumulación del diclofenaco en los tejidos de los organismos (Sari y col., 2014). La elevada movilidad del DCF en los sedimentos se asocia con la interacción del compuesto entre una fase sólida y una fase disuelta, pues un valor de $\log K_{ow}$ mayor a 4 hace posible la sorción del diclofenaco en materia suspendida y su presencia en sedimentos hasta una extensión limitada (Sathishkumar y col., 2020).

1.2 CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR DICLOFENACO

La presencia de DCF en corrientes acuosas naturales y urbanas representa un riesgo considerable para especies acuáticas, plantas y mamíferos que interactúen con dichas aguas. Se sugiere que las aguas superficiales y residuales son las que tienen las mayores concentraciones de DCF, seguidas por aguas marítimas, subterráneas, lechos, suelos, sedimentos y, finalmente, agua de consumo, lo que confirma que el fármaco estaría presente en prácticamente todo el ciclo del agua, ampliando las posibilidades de interacción con especies vivas y aumentando el riesgo ecológico, pues los efectos ecotoxicológicos reportados sobre mamíferos, animales acuáticos, plantas, artrópodos y lombrices de tierra han sido ya objeto de estudio (Sathishkumar y col., 2020). Se sabe que los mamíferos metabolizan este fármaco, ya sea al ingerirlo directamente o al ingerir agua contaminada con él, sufriendo los efectos de su cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, genotoxicidad y hematotoxicidad; pero no sólo los mamíferos sufren los efectos de la inducción de estrés oxidativo por parte del DCF, que desencadena múltiples padecimientos en animales acuático, las plantas, por su parte, sufren los efectos de su citotoxicidad y su genotoxicidad (Sathishkumar y col., 2020).

Si bien la cantidad de residuos farmacéuticos vertidos en cuerpos de agua puede ser baja, su ingreso constante al ecosistema aumenta la concentración, generándose a largo plazo un riesgo considerable para organismos acuáticos y terrestres. Se han hallado residuos de más de 150 medicamentos para uso humano y veterinario, incluso en zonas alejadas y con menor densidad de población, como el Ártico, y entre los efectos nocivos detectados para la fauna destaca el descubrimiento de que, a bajas concentraciones de DCF (1 $\mu\text{g/L}$), se registraron daños considerables para algunas formas de vida acuáticas (Jaimes y Vera, 2020). La Tabla



I.2 resume el daño orgánico sufrido en especies específicas por la exposición a este fármaco, así como su concentración en el medio.

Alteraciones en el desarrollo y reproducción y deterioro en las funciones de órganos específicos que afectan la supervivencia, la capacidad de nadar, el comportamiento en relación con la alimentación, el crecimiento, el desarrollo embrionario, la reproducción y la capacidad de osmorregulación en especies acuáticas, sobre todo en los peces, son los efectos tóxicos más comunes derivados de la exposición a concentraciones trazas de DCF y la magnitud del daño varía según la concentración y el tiempo de exposición, así como la especie. Lo anterior se ejemplifica claramente en el estudio llevado a cabo por Saucedo y colaboradores (2014) en donde se evalúa la forma en que la carpa común se ve afectada por este anti-inflamatorio, encontrándose concentraciones mayores en el plasma del pez que las halladas en las aguas que habita luego de aumentar el tiempo de exposición a dicho ambiente desde 4 hasta 24 días, pues mientras que en el agua la concentración de diclofenaco fue de 7098.4 $\mu\text{g/L}$ en el día 0, de 1392.6 $\mu\text{g/L}$ en el día 4 y de 1228 $\mu\text{g/L}$ en el día 24, en el plasma de la carpa la concentración fue de 0 en el día 0, de 3416 $\mu\text{g/L}$ en el día 4 y de 2044 $\mu\text{g/L}$ en el día 24. Después de 96 horas de exposición, la concentración determinada como letal fue de 75.98 mg/L , muriendo 135 de las 540 carpas usadas en el estudio.

En peces de agua dulce, se ha observado en diversas investigaciones la afección en tejidos de branquias y riñones por presencia de DCF en su hábitat, además de que hay evidencia de que éste y otros contaminante emergentes comunes producen, en poblaciones de fauna acuática, errores en la muda, eclosión, deformidades anatómicas, cambios subletales en el crecimiento de las plantas, cambios en la proporción sexual de organismos superiores, modificación en ciclos biogeoquímicos y en transmisión de genes que dan lugar a resistencia a antibióticos, daño a comunidades microbianas, variación en los ritmos de vida de poblaciones y en las relaciones tróficas, reducción en la fertilidad, cambio de la condición sexual y efectos tóxicos reproductivos (Miceli y col., 2014). Por su parte, un estudio llevado a cabo por Sarma y colaboradores (2014) hace referencia a la presencia de altos niveles del fármaco en aguas residuales del Valle de Tula, en Hidalgo, que oscilaron entre 2 y 5 $\mu\text{g/L}$, y al hecho demostrado de que el DCF presente en aguas residuales tiene un efecto adverso tanto para vertebrados como para invertebrados. Evidencia de esto es que hace algunos años, en el subcontinente indio, se detectó un decremento de 95% en la población de buitres y se observó riesgo potencial para otras aves carroñeras, acusándose al uso veterinario del DCF aplicado en la ganadería, lo que originó insuficiencia renal entre las aves que suelen ingerir los restos de los cadáveres del ganado (Miceli y col., 2014).

Si bien no se habla de una problemática reciente, es natural que en los últimos años se haya vuelto más evidente la presencia de contaminantes emergentes en aguas residuales ya tratadas, debido a los avances tecnológicos en los métodos instrumentales de los que hace uso la Química Analítica para detectar y cuantificar compuestos, permitiendo analizar contaminantes presentes en el orden de las trazas (Andi, 2018). De esta forma, ha sido posible realizar estudios alrededor de todo el mundo, constatando que la presencia de fármacos en aguas no es una situación exclusiva de algunas regiones específicas, sino que es algo que



ocurre en varios países, en todos los continentes, aunque de forma más notoria y grave en zonas urbanas y sus cercanías.

Tabla I.2. Daños por presencia de diclofenaco en diferentes especies.

Concentración de DCF ($\mu\text{g/L}$)	Especie afectada	Daño	Lugar	Referencia
< 1	Truchas arcoíris	Alteraciones en riñones y branquias. Acumulación en órganos.	Alemania	(Schwaiger y col., 2004)
--	Peces Medaka	Toxicidad celular aguda y efectos carcinogénicos.	Japón	(Cortez, 2018)
0.3	Plantas marinas	Incremento de actividad mitocondrial a las 48 horas de exposición.	España	(Saucedo y col., 2015)
0-3416	Carpa común	Alteración en el estado estrés oxidativo en sangre, músculos, branquias, cerebro e hígado; muerte.	México	
95-148	Pez besugo	Acumulación en bilis, aunque la concentración de fármaco en el medio haya sido 1000 veces menor (22-302 ng/L).	Finlandia	
0.59	Ranas	Estrés oxidativo, malformaciones, inhibición en el crecimiento.	México	(Pérez y col., 2018)
> 12 500	Zooplankton (Plationus patulus y Moina macrocopa)	Inhibición de la reproducción (casi total a los 25 000 $\mu\text{g/L}$) y disminución de la densidad del plancton.	México	(Sarma y col., 2014)
--	Buitres	Daño renal y muerte	India	(Miceli y col., 2014)

Informes sobre la presencia de productos farmacéuticos en suelos irrigados por aguas residuales en ciudades como Colorado en USA, Braunschweig en Alemania, Hebei en China y el área metropolitana de París, en Francia, muestran que la contaminación de suelos con productos farmacéuticos presentes en aguas residuales se trata de un fenómeno mundial (Dalkmann y col., 2012). La Tabla I.3 resume algunos de los hallazgos más relevantes sobre presencia de DCF en corrientes acuosas en todo el mundo. Mzukisi y Chimuka (2017) mencionan que la eficiencia de remoción reportada en algunas plantas de tratamiento de aguas en Alemania ronda el 18% para el diclofenaco, mientras que en plantas de Finlandia se encontró entre el 9 y el 60%. Las técnicas de remoción de DCF más usadas en plantas de tratamiento de aguas residuales ofrecen eficiencias de entre el 0% y el 80%, predominando



las eficiencias entre 21% y 40%. Estudios de finales del siglo pasado y principios de éste, ya reportaban presencias considerables del fármaco en efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales; en uno de estos estudios, que consideró 49 efluentes, se encontraron concentraciones de 1600 ng/L y de 800 ng/L al considerar 22 ríos (Vieno y Sillanpää, 2014).

En territorio nacional, una buena parte de los estudios referentes al tema se han centrado en la región del Valle de Tula o Valle del Mezquital, en el estado de Hidalgo. Este valle recibe las aguas residuales no tratadas de la Ciudad de México con el fin de usarlas en irrigación para la agricultura, la mitad de estas aguas se infiltra a las aguas subterráneas de donde se extrae el recurso para consumo humano. En este espacio, las concentraciones de DCF reportadas se han calificado como notablemente altas y fuera de los rangos típicamente vistos (Chávez y col., 2011), aunque varían según la temporada. En la central de emisión de aguas residuales provenientes de la Ciudad de México con destino al Valle del Mezquital se ha detectado desde 3.42 hasta 16.30 µg/L de DCF, en las temporadas secas del año, y desde 5.80 hasta 209 µg/L en las temporadas lluviosas (Calderón y col., 2019). Adicionalmente, algunos reportes en zonas cercanas, como el de la planta de tratamiento de aguas residuales de Acapantzingo, en Morelos, estiman una tasa de remoción menor al 46% (Rivera y col., 2018).

Tabla I.3. Presencia de diclofenaco en aguas alrededor del mundo.

Concentración de DCF (µg/L)	Lugar	Espacio	Referencia
392	Ecuador	Aguas residuales ya tratadas en Hospital Básico del IESS de Puyo, en las que también se encontró ibuprofeno.	(Andi, 2018)
6.40-16 (afluente) 1.40-2 (efluente)	Sudáfrica	Aguas residuales Kingsburgh y Umbilo.	(Mzukisi y Chimuka, 2017)
0.03	EEUU	Cuerpos de agua en Ohio.	(Zhang y col., 2008)
0.20	Reino Unido		
1.03	Alemania	Cuerpos de agua en Berlín	
6.88	Corea del Sur	Aguas residuales hospitalarias.	(Vieno y Sillanpää, 2014)
203	Corea del Sur	Aguas residuales de la industria farmacéutica.	
3.70	Noruega	Efluentes de plantas de tratamiento de aguas.	
8.50	Pakistán	Sistemas de drenaje que reciben aguas residuales no tratadas y efluentes industriales.	
0.38	España	Aguas residuales subterráneas en Barcelona.	



0.15	Alemania	Aguas residuales.	
1.22-3.77	México	Aguas residuales e infiltradas en tres áreas diferentes del Valle de Tula.	(Chávez y col., 2011)
0.10-0.54	México	Suelos irrigados con aguas residuales.	(Dalkmann y col., 2012)
0.40-0.55	México	Cuerpos de agua en Valle de Tula.	(Siemens y col., 2008)
0.12-0.16		Aguas disponibles para irrigación en Valle de Tula	
3.42-209	México (CDMX)	Central de emisión de aguas residuales provenientes de CDMX con destino al Valle de Tula.	(Calderón y col., 2019)
4.51		Agua de la llave.	
5.47		Afluente de planta de tratamiento de aguas residuales.	
6.17		Aguas residuales de un hospital de especialidades.	
500-25 000		Aguas residuales hospitalarias.	
0.26-1.40	México	Aguas superficiales y residuales en Cuernavaca, Morelos.	(Rivera y col., 2018)
2.05-4.82	México	Aguas no tratadas.	(Gibson y col., 2010)
< 5.40	México	5 muestras diferentes de descargas de aguas residuales en la zona costera de Chihuahatlán, Jalisco, con valores tóxicos de DCF.	(Arguello y col., 2019)
960-1 120	México	Afluente y efluente de la Planta de Tratamiento de Agua Residual de Ciudad Juárez.	(Bernardac y col., 2019)
> 1 000	España	Lago Albufera, zanjas de riego y alcantarillado en el área metropolitana de Valencia.	

Todos estos datos reflejan la innegable realidad de que la porción de aguas contaminadas con fármacos, y particularmente con diclofenaco, es alarmante en todas partes del mundo y México no es la excepción, además de que sus efectos tóxicos son notorios en diversas formas de vida y dicha ecotoxicidad representa una amenaza al equilibrio trófico y al buen funcionamiento de los ecosistemas.



1.3 TÉCNICAS GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES

En las plantas de tratamiento que hay alrededor del mundo, tanto de carácter público como privado, se aplican diversas técnicas para la eliminación de contaminantes presentes en corrientes acuosas o para su remoción parcial, a fin de llevar las concentraciones a rangos que se apeguen a los límites máximos permitidos por las normativas de cada lugar. El tratamiento primario al que son sometidas dichas corrientes consiste en el trabajo mecánico que se lleva a cabo para llevar las aguas hasta el espacio donde serán tratadas y retirar del 40% al 60% de los sólidos que son arrastrados en el proceso, lo que implica la eliminación de, en promedio, un 15% de los contaminantes totales. Posteriormente, se aplican los tratamientos secundarios al cabo de los cuales se eliminan, en promedio, un 90% de los contaminantes totales. En este tipo de tratamientos, además de procesos mecánicos, se crea un entorno biológico que permite la degradación de contaminantes específicos. Sin embargo, es el tratamiento terciario el procedimiento más completo para el tratamiento de las aguas residuales, ya que su finalidad es eliminar la carga orgánica residual y aquellas otras sustancias contaminantes no eliminadas por los tratamientos secundarios, por ejemplo, nutrientes específicos, fósforo, nitrógeno o metales. Este tratamiento consiste en la aplicación de procesos biológicos o fisicoquímicos que se apoyan en la precipitación, la filtración y/o la cloración para reducir drásticamente los niveles de contaminantes en el efluente final (Belzona Inc., 2010).

Entre los métodos más empleados para remover contaminantes emergentes, como el diclofenaco, de las aguas residuales, están las tecnologías fisicoquímicas que incluyen procesos de adsorción, oxidación, coagulación/flotación y cloración; las tecnologías biológicas que incluyen tratamientos convencionales de transformación biológica, como los sistemas de lodos activados, lagunas aeradas, tanques de maduración, filtros biológicos percoladores y los humedales; las tecnologías avanzadas que incluyen la ósmosis inversa, ultrafiltración, nanofiltración, procesos de oxidación avanzada, polímeros de impresión molecular, entre otros; así como las tecnologías combinadas, por ejemplo, la fusión de procesos de oxidación con procesos biológicos o la combinación entre dos o más métodos de distinta naturaleza que ejerzan una acción complementaria a fin de remover el contaminante en cuestión con la mayor eficiencia (Belzona Inc., 2010; Miceli y col., 2014; Satishkumar y col., 2020; Vieno y Sillanpää, 2014). A continuación, se describen brevemente los métodos previamente enunciados.

- *Adsorción*: Se hace uso de un sólido que se pone en contacto con el medio acuoso y que tiene sitios disponibles para que el contaminante en cuestión se adhiera a él, ya sea de forma física o química, como ocurriría si estuviera impregnando por algún otro compuesto que pueda reaccionar con la molécula de interés. El carbón activado es uno de los materiales más usados debido a que posee una superficie interna muy grande.



- *Oxidación*: Se dan lugar a reacciones de oxidación entre las moléculas contaminantes y reactivos agregados para funcionar como agentes oxidantes, que permitan la destrucción del contaminante y la formación de productos residuales que pueden ser posteriormente tratados por técnicas convencionales, como degradación biológica, adsorción, sedimentación o filtración con membranas.
- *Coagulación/floculación*: Se hace uso de agentes específicos que funcionan como coagulantes, así como de agitación que, a través de diversos efectos, como la alteración en la carga eléctrica de las partículas, permiten que éstas se aglutinen y puedan ser posteriormente removidas por filtración o sedimentación.
- *Cloración*: Se lleva a cabo un proceso de desinfección con cloro o compuestos clorados, que se agregan al agua residual en cantidad suficiente para reaccionar con las sustancias reductoras presentes, la materia orgánica y el amoniaco, formando compuestos orgánicos de cloro y de cloraminas. Posteriormente, éstas se destruirán hasta que llegue el punto de ruptura donde el cloro residual empieza a quedar libre o disponible.
- *Eliminación biológica*: Su objetivo es la degradación, coagulación y eliminación de contaminantes usando una variedad de microorganismos, principalmente bacterias, de las cuales puede haber hasta 300 especies presentes. Estas bacterias se alimentan de distintas moléculas contaminantes, logrando degradarlas en condiciones específicas, ya sea aeróbicas o anaeróbicas, o con requerimientos concretos de tiempo o humedad en el ambiente, por tanto, el método a usar puede ser una laguna aireada, un humedal, un tanque de maduración, o aquel que sea más apropiado de acuerdo para el microorganismo en cuestión.
- *Ósmosis inversa*: Consiste en aplicarle a la disolución concentrada una presión superior a la osmótica, produciéndose el paso de disolvente (agua) desde la disolución más concentrada a una más diluida, hasta alcanzar un nuevo equilibrio. Usando esta técnica, se elimina la mayor parte del contenido en sales del agua.
- *Filtración*: Se recurre a técnicas de micro, nano y ultrafiltración, cuyo principio es la separación física a través de una barrera semipermeable. El tamaño de poro de la membrana es lo que determina hasta qué punto son eliminados los sólidos disueltos, la turbidez y los microorganismos; las sustancias de mayor tamaño que los poros de la membrana son retenidas totalmente. Las membranas usadas para la microfiltración tienen un tamaño de poro de 0.10 hasta 10 μm , la ultrafiltración permite retener moléculas cuyo tamaño oscila entre 0.01 y 0.10 μm y la nanofiltración contiene el paso de partículas de hasta 0.001 μm .
- *Oxidación avanzada*: Se suelen aplicar cuando no son efectivos los tratamientos convencionales o como complemento de estos, para tratar a contaminantes orgánicos más complejos que no han podido ser removidos. Por lo general, se mantiene el principio de agregar un agente oxidante que reaccione con el contaminante, destruyéndolo y formando productos que serán posteriormente removidos, aunque en este caso, el proceso de oxidación es más complejo y/o sofisticado por hacer uso de más de un reactivo oxidante o de condiciones muy específicas para favorecer el proceso. Incluyen la ozonización (O_3), la ozonización en combinación con peróxido



de hidrógeno o agua oxigenada (O_3/H_2O_2), la irradiación ultravioleta (UV), la irradiación ultravioleta con ozono (UV/ O_3), la irradiación ultravioleta con agua oxigenada (UV/ H_2O_2), la irradiación ultravioleta con ozono y agua oxigenada ($O_3/UV/H_2O_2$), la cavitación hidrodinámica y acústica, los procesos Fenton (Fe^{2+}/H_2O_2), el foto-Fenton, la oxidación electroquímica, la fotocatalisis, etc. (Pinos, 2020)

- *Polímeros de impresión molecular*: Haciendo uso de un material polimérico, se crea un molde en el que la molécula del contaminante encaja cuando reacciona con el material presente en el polímero, que puede estar recubierto o impregnado con alguna sustancia específica para favorecer la reacción, como se hace análogamente en los procesos de adsorción (Samah y col. 2018).

En el caso específico del DCF, además del uso de los tratamientos arriba mencionados, se ha reportado la aplicación de técnicas de separación que involucran el uso de más de un tipo de membranas líquidas, como las membranas líquidas soportadas (Molinari y col., 2006) o electromembranas (Atarodi y col., 2017) para eliminar este fármaco. Molinari y colaboradores (2006) construyeron un sistema parecido a uno típico de MLS, en los que la fase orgánica está inmovilizada en los poros de un soporte polimérico separando a la fase acuosa a tratar de la fase acuosa que funge como aceptora de la molécula contaminante, pero con una modificación para eliminar el problema de que la fase orgánica suele comenzar a escapar del soporte, haciendo que éste se contamine con fase acuosa, por lo que en dicha modificación la membrana de fase orgánica está confinada entre dos membranas hidrofílicas. En este método se usó TBP como acarreador, por ser un extractante catiónico que se protona en medio ácido y forma un complejo neutro al enlazarse con el grupo carboxílico del diclofenaco en su forma aniónica, además de recurrir a un medio básico para la fase de stripping, obteniendo una desextracción por encima del 80%.

Por su parte, Atarodi y colaboradores (2017) recurrieron a la aplicación de una diferencia de potencial en el sistema para favorecer la movilidad del soluto. En relación con esto, se encontraron otros trabajos en donde no se usa extractante, sólo el 1-octanol como diluyente y la aplicación de la técnica electroquímica; sin embargo, en este trabajo en particular, el uso de Fullerenos C60 como acarreador y un sistema híbrido de MLS y electromembranas arrojó una elevada recuperación. También hay reportes del uso de técnicas de ELL (Botello y Pérez, 1994; Pérez y col., 1997) con agentes extractantes en fase orgánica, de forma similar a lo descrito en los procesos de adsorción y de membranas líquidas.

Muchos de los tratamientos terciarios para aguas, descritos en los párrafos anteriores, pueden ofrecer rendimientos aceptables, aunque impliquen elevados costos de operación o la necesidad de recurrir a instrumentación o infraestructura altamente sofisticada y costosa. Algunos de ellos requieren tiempos prolongados para llevarse a cabo o la combinación de dos o más métodos para completarse debidamente. En función de esto, las técnicas que involucran el uso de membranas líquidas llaman la atención por ser de montaje y operación sencilla, por no requerir grandes volúmenes de fase orgánica y por proporcionar elevadas áreas superficiales para la transferencia de masa. De entre los tipos de sistemas de membranas líquidas que han sido aplicados al tratamiento de volúmenes de agua con fármacos disueltos,



las membranas líquidas emulsionadas permiten una mayor área superficial para que ocurra el paso de solutos, favoreciendo el transporte de masa, además de que, por su constitución, permiten extraer y recuperar simultáneamente al soluto de interés, acortando los tiempos de proceso. Esta técnica ya ha sido usada previamente en la extracción y recuperación de DCF y otros fármacos disueltos en medios acuosos (Gupta y col., 2019; Kohli y col., 2019; Razo y col., 2014; Razo y col., 2018; Seifollahi y Rahbar, 2017), por lo que su implementación se considera como una opción atractiva y rentable para seguir estudiándose y aplicándose en el tratamiento de aguas contaminadas por este tipo de sustancias.



CAPÍTULO II: ***TÉCNICAS DE*** ***EXTRACCIÓN***



En el presente capítulo se abordan los detalles de mayor relevancia relacionados con los dos procesos de separación que se llevaron a cabo en el desarrollo de este proyecto, la extracción líquido-líquido y la extracción y recuperación por membranas líquidas emulsionadas, llevando a cabo la descripción de las características de cada método, además de enunciar sus ventajas y las aplicaciones reportadas, así como los parámetros de mayor relevancia en cada sistema. Asimismo, se hace una recopilación sobre el papel de algunas sustancias específicas, como son las aminas terciarias y los disolventes orgánicos, en procesos de extracción de ácidos carboxílicos reportados en la literatura.

2.1 EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO

2.1.1 Generalidades

Uno de los principales problemas que se presenta en los procesos químicos industriales y en el desarrollo de tecnología química es la separación de los componentes de una mezcla homogénea y una de las formas más comunes de resolverlo es mediante la introducción de una segunda fase inmiscible o parcialmente miscible en la original. Ejemplo de ello son los procesos de extracción líquida en los que se separan constituyentes de una solución líquida homogénea y que involucran la adición de un segundo líquido solvente inmiscible o parcialmente miscible en el primero, propiciando una distribución específica de los componentes de la mezcla en las dos fases que ahora la conforman (Hanson, 1971).

Para que pueda ocurrir la separación deseada, la relación de la dependencia de la concentración con los potenciales químicos de las especies clave debe ser diferente en las dos fases. En un estado de equilibrio químico, el potencial químico de un componente de la mezcla es igual en ambas fases si la temperatura y la presión permanecen constantes. Las separaciones pueden ocurrir por efectos físicos producto de diferencias en la estructura molecular de los compuestos mezclados, pero este tipo de separaciones suelen ser muy específicas, aunque también puede suceder que uno de los solutos interactúe químicamente con el solvente agregado para crear un complejo. Cuando un proceso de extracción depende de la interacción química, la separación soluto-solvente demanda la reversión de la reacción de formación del complejo, por lo general por medios químicos. En el caso de los sistemas que aprovechan sólo las fuerzas físicas, la separación soluto-solvente se logra por medios físicos, como la destilación (Hanson, 1971).

Los sistemas usuales de extracción involucran tres componentes líquidos, de forma que un par de estos líquidos sean inmiscibles entre ellos, pero ambos sean miscibles con el tercer componente, formándose dos pares de líquidos miscibles. Cuando los tres componentes están presentes en cantidades tales que dos fases líquidas existen, el líquido miscible común se distribuye entre el par inmiscible de acuerdo con alguna ley de distribución. La presencia de líquido miscible aumenta las solubilidades del par inmiscible entre ellos, es decir, la



solubilidad mutua, y cuando existen dos fases que están mutuamente saturadas, un gráfico de las composiciones o coordenadas triangulares de estas fases saturadas da la curva de solubilidad mutua. Diversos datos fisicoquímicos se necesitan para el desarrollo de los procesos de extracción líquido-líquido y el diseño del equipo apropiado para llevar a cabo el proceso. El conocimiento de las relaciones de equilibrio de fases (solubilidad mutua, características de distribución y características de concentración) para los componentes involucrados permite predecir la aplicabilidad de los procesos y el tratamiento matemático de los métodos de extracción que pueden ser usados (Othmer y col., 1941). En general, la fuerza impulsora causante de que un proceso de extracción proceda es medida, como con cualquier proceso de difusión, por la distancia respecto al equilibrio. La diferencia entre la concentración actual de soluto en una fase y la concentración que tendría si estuviera en equilibrio con la otra fase es la fuerza que tiende a disolver el soluto o liberarlo de la solución. La suma algebraica de estas diferencias de concentraciones causa que el proceso avance (Othmer y col., 1941).

Ya que se habla de un proceso que permite la separación de dos componentes debido a sus diferentes solubilidades en dos fases líquidas inmiscibles, la dispersión líquido-líquido creada durante la mezcla es entonces separada por fuerza de gravedad o centrífuga, dependiendo del tipo de extractor seleccionado. Los pasos de mezclado y separación constituyen una etapa de extracción. El solvente es elegido para extraer selectivamente ciertos componentes de la solución de alimentación. Dependiendo de la selectividad del solvente y de la cantidad de transferencia de masa requerida para lograr la recuperación deseada de soluto, varias etapas de extracción pueden ser requeridas. En este caso, el contacto a contracorriente es el método de extracción más eficiente (Lee y col., 2009). Para adaptarse a los requisitos de cada proceso único, las condiciones de separación se deben ajustar con el objetivo de conformar un sistema lo más eficiente posible. Mezclas complicadas suelen requerir de más etapas de separación y pueden necesitar mayor número de compuestos para llevarla a cabo (Visser y col., 2001).

En un sistema de ELL propiamente constituido, como el que se muestra en la Figura 5, la alimentación es la solución que contiene los componentes a ser separados. El componente *A* de esta fase líquida está disolviendo al soluto a extraer, el cual es la especie *C* que va a ser transferida. El solvente de extracción *B* es el líquido agregado al proceso para extraer la sustancia *C* de la alimentación. La fase solvente que sale del sistema es el extracto, que contiene principalmente *B* y el componente extraído *C*, así como pequeñas cantidades de *A*. El refinado es la fase líquida que queda de la alimentación después de ponerse en contacto con el solvente de extracción y está principalmente compuesta por *A*, así como por pequeñas cantidades del componente extraído *C* y del solvente *B*. La Figura II.1 muestra un esquema general de un proceso de extracción a contracorriente, tal como el que se acaba de describir, que suele ser aplicado en la industria utilizando diversos equipos, desde grandes columnas hasta pequeños recipientes de escala laboratorio.

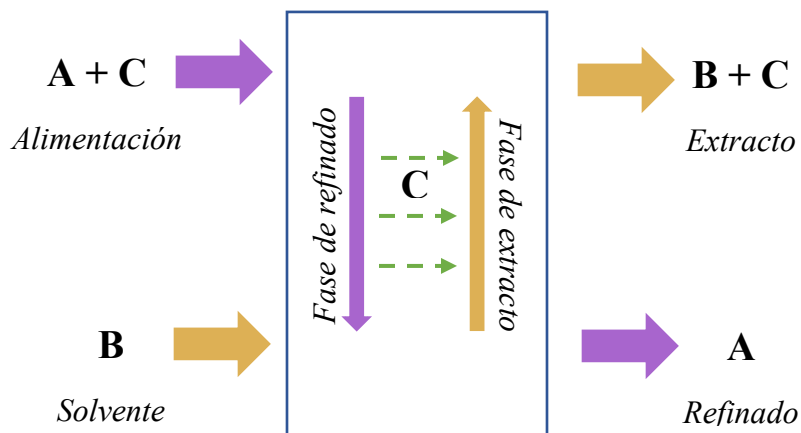


Figura II.1. Componentes y fases en un proceso de extracción líquido-líquido.

2.1.2 Aplicaciones y ventajas

La extracción líquido-líquido es primordialmente aplicada donde otros métodos de separación directos como la destilación o la cristalización no pueden ser usados o son demasiado costosos. Además, este método es empleado cuando los componentes a ser separados son sensibles al calor, por ejemplo los antibióticos, o relativamente no volátiles, por ejemplo las sales minerales. Esta técnica suele usarse en las industrias para la separación de sistemas con puntos similares de ebullición (separación de hidrocarburos aromáticos y alifáticos), separación de solutos con alto punto de ebullición y baja concentración en soluciones acuosas (fenoles), separación de mezclas con altos puntos de ebullición (vitaminas), separación de componente sensibles a la temperatura (acrilatos, biotecnología), separación de mezclas azeotrópicas (extracción de ácido acético o fórmico de medio acuoso usando, por ejemplo, MTBE como solvente), extracción de compuestos orgánicos de soluciones salinas (caprolactam), extracción de sales de soluciones poliméricas (resinas cetónicas, polioles), extracción de sales metálicas de minerales de bajo grado y de aguas residuales (cobre), recuperación de combustibles nucleares y purificación de biomoléculas, que ha sido exitosamente llevada a cabo a gran escala por más de diez años (Mazzola y col., 2008; Müller y col., 2012).

Algunas de las ventajas que proporciona la técnica son la manipulación de un sistema con baja viscosidad, menor costo de químicos y tiempos menores de separación de fases, además de que uno de sus mayores atractivos es el alto rendimiento que puede ofrecer el proceso mientras el consumo de energía es mantenido en el mínimo. Por lo tanto, representa una alternativa viable a la destilación y es usada para la separación de sustancias sensibles a la temperatura, que son principalmente aquellas de origen biológico, así como algunos iones metálicos. Otra ventaja que proporciona la técnica, además de que el proceso pueda ocurrir



a una temperatura más baja, es el control directo de la selectividad al elegir el agente de extracción. Es así como se hace posible la separación de pequeños contenidos de impurezas de alto punto de ebullición, principalmente en soluciones acuosas, mientras que en las técnicas de separación térmicas usuales, como la destilación, el contenido completo de agua debe ser retirado por un proceso de evaporación intensivo altamente energético (Mazzola y col., 2008).

Asimismo, destaca el hecho de que, típicamente, el extractante puede ser reprocesado en un paso de proceso adicional y puede ser reusado, lo que implica ahorro de recursos y menor impacto ambiental al generarse menor cantidad de residuos. Esto se suma a los diversos aspectos que vuelven a esta técnica lo suficientemente atractiva para preferirse sobre otras en la separación de metales, contaminantes orgánicos emergentes, biomoléculas y demás especies que son frecuentemente objetivo de separación y/o recuperación en los campos de la investigación científica, la industria y la preservación ambiental.

2.1.3 Mecanismos de extracción

En la práctica, hay diversas variantes en la operación de los procesos de ELL. Se puede aplicar la extracción simple de etapa única, comúnmente usada a escala laboratorio, y también puede usarse la extracción de múltiples etapas, donde las fases son conducidas en configuración de flujo cruzado o a contracorriente (Silvestre y col., 2009). Otra forma de clasificar las extracciones es de acuerdo con el mecanismo que da lugar a la transferencia de masa. Así es como se distingue entre extracciones físicas, extracciones disociativas y extracciones reactivas.

2.1.3.1 Extracción física

La distribución de un componente puede ser descrita, de forma lo suficientemente aproximada, por la distribución de Nernst, esto representa la dependencia lineal de las concentraciones en la fase extraída y refinada. La distribución de la extracción física está únicamente basada en las estructuras moleculares diferentes y en las consecuentes propiedades físicas diferentes, como la polaridad. Así, los sistemas de extracción física están relativamente libres de perturbaciones, como las que surgen de las interacciones en la otra fase. Como se espera, tales métodos se basan, puramente, en efectos físicos y rara vez son muy selectivos, de forma que los factores de separación que se alcanzan son bajos.

Para la selección del solvente de extracción, sólo pueden encontrarse unas pocas sustancias cuya transición de fase es no hidratada, no disociativa y no asociativa. El caso ideal de una distribución puramente física de un componente entre dos fases ocurre cuando las dos fases tienen una solubilidad nula o insignificante entre sí. Entonces, las relaciones de equilibrio pueden ser representadas, en suficiente aproximación, con una dependencia lineal de las concentraciones en la fase acuosa y orgánica, es decir, en analogía al teorema de distribución



de Nernst. La distribución del componente A entre las dos fases es, entonces, descrita mediante el coeficiente físico de partición K_d , que es igual al cociente de la concentración de A en la fase orgánica entre la concentración de A en la fase acuosa (Schmidt y Strube, 2018).

2.1.3.2 Extracción disociativa

Los compuestos orgánicos con grupos ácidos o bases están sujetos a una reacción de disociación en la fase acuosa. En el caso de estas moléculas, la reacción de disociación sigue después de la extracción a la fase orgánica, esto se refiere a una extracción por disociación. Los componentes extractados por este mecanismo son moléculas orgánicas con grupos ácidos o básicos y el pH de la fase acuosa cobra especial importancia, pues la forma iónica en que se encuentre la especie de interés estará determinada por dicho parámetro, de forma que, si el valor de pH no lo permite, no habrá disociación (Schmidt y Strube, 2018).

2.1.3.3 Extracción reactiva

En este tipo de extracción, por lo general, existe un acoplamiento entre dos fenómenos, la conversión química del componente transferido y el transporte físico de masa. En este tipo de extracción, para que la conversión química ocurra es importante que la reacción química pueda llevarse a cabo de forma selectiva, por lo que la selección de un extractante apropiado es primordial, ya que la selectividad del proceso de separación puede estar positivamente influenciada por la selección de pares reactivos adecuados. La extracción por reacción química es adecuada para la separación de compuestos bioquímicos, bases orgánicas y ácidos, así como iones metálicos (Schmidt y Strube, 2018).

2.1.3.4 Fenómenos interfaciales

Ya que la tensión interfacial depende de la concentración del componente transferido, cambios en la tensión interfacial, que conllevan una distribución de ésta, ocurren durante la transferencia del soluto de interés entre las dos fases, pasando por la interfase. Esto causa que el líquido del límite de fase se mueva de áreas con menor tensión interfacial hacia áreas de mayor tensión interfacial, por lo tanto, líquidos con menor tensión interfacial se propagan en interfases líquidas con mayor tensión (Schmidt y Strube, 2018).

En general, se considera que la ELL se usa para incrementar la selectividad, aislando al analito de especies interferentes en la matriz o concentrándolo si proviene de una muestra de gran volumen. Considerar las propiedades fisicoquímicas del analito para identificar los mecanismos de extracción que estarán involucrados en el proceso de separación y tratar de favorecerlo al elegir los componentes de la fase orgánica, son acciones que se deben realizar en busca de favorecer la selectividad y el rendimiento, siempre considerando que se puede tener más de un mecanismo de extracción, al mismo tiempo, haciendo posible la transferencia de masa.



2.1.4 Componentes del proceso de extracción

Una forma sencilla de separar los pasos que comprenden el proceso de ELL es la siguiente:

- Contacto de la fase (generalmente acuosa) que contiene al o a los solutos con la fase (generalmente orgánica) a la cual se le(s) quiere transferir.
- Separación de dichas fases, una vez alcanzado el equilibrio entre ambas.
- Desextracción del soluto desde la fase orgánica hacia otra fase acuosa, distinta a la utilizada originalmente, con el propósito de recuperar al soluto de interés y de reutilizar la fase orgánica para procesos posteriores (Reyes y col., 2008).

La desextracción, mencionada como la última etapa del proceso, no es estrictamente necesaria en todos los procesos extractivos, los cuales pueden considerarse completos luego de los dos primeros pasos; sin embargo, si el objetivo es la recuperación del soluto, además de su remoción del medio en el que originalmente se encuentra, sí es especialmente importante considerar la etapa de desextracción, que también puede tratarse como un proceso de extracción separado del primero, en el que el analito pasó de fase acuosa a fase orgánica, pues, para que ésta ocurra, los dos primeros pasos (contacto y separación de las fases) deben de tener lugar nuevamente, es decir, estarían englobados como sub-etapas individuales dentro de la etapa de desextracción. La Figura II.2 muestra un esquema general del proceso.

Para lograr un proceso extractivo satisfactorio, además, es necesario determinar la composición de las fases utilizadas. La fase acuosa, donde se encuentra disuelto el soluto o mezcla de solutos, suele estar constituida por ácidos, sales o incluso, en ciertos casos, por alguna sustancia orgánica. La presencia de estas sustancias, que acompañan al soluto de interés, puede deberse a la composición de la matriz de la muestra, al tratamiento previo de la muestra o a la adición intencionada de dichas sustancias con el objetivo de mejorar la extracción de un soluto específico o como enmascarante para impedir la extracción de otros (Valcárcel y Gómez, 1988), es decir, como una consecuencia directa del proceso al tratar de mejorar la selectividad y el rendimiento.

Como ya se había mencionado con anterioridad, un factor importante en los procesos de ELL es el pH de la fase acuosa. De éste depende que la molécula del soluto de interés se encuentre en la forma química adecuada para llevar a cabo su transferencia hacia la fase orgánica. Frecuentemente, se hace uso de componentes salinos para favorecer el paso del soluto hacia la fase orgánica, con la finalidad de disminuir la actividad del agua y facilitar la asociación entre cationes y aniones, efecto conocido como “salting-out” y como “salting-in” si sucede en el sentido contrario (Valcárcel y Gómez, 1988; Rydberg y col., 1992).

La fase orgánica suele estar compuesta de un único disolvente orgánico o una mezcla de éstos. Para la elección del disolvente, es común recurrir al uso de sustancias orgánicas con características específicas como una alta estabilidad química, un punto de ebullición que no sea demasiado bajo, baja solubilidad y reactividad con el agua, presión de vapor y viscosidad moderadas, una densidad adecuada para la separación de las fases, que no sea tóxico, entre



algunas otras propiedades complementarias, por ejemplo, que no presente una tendencia importante a formar emulsiones.

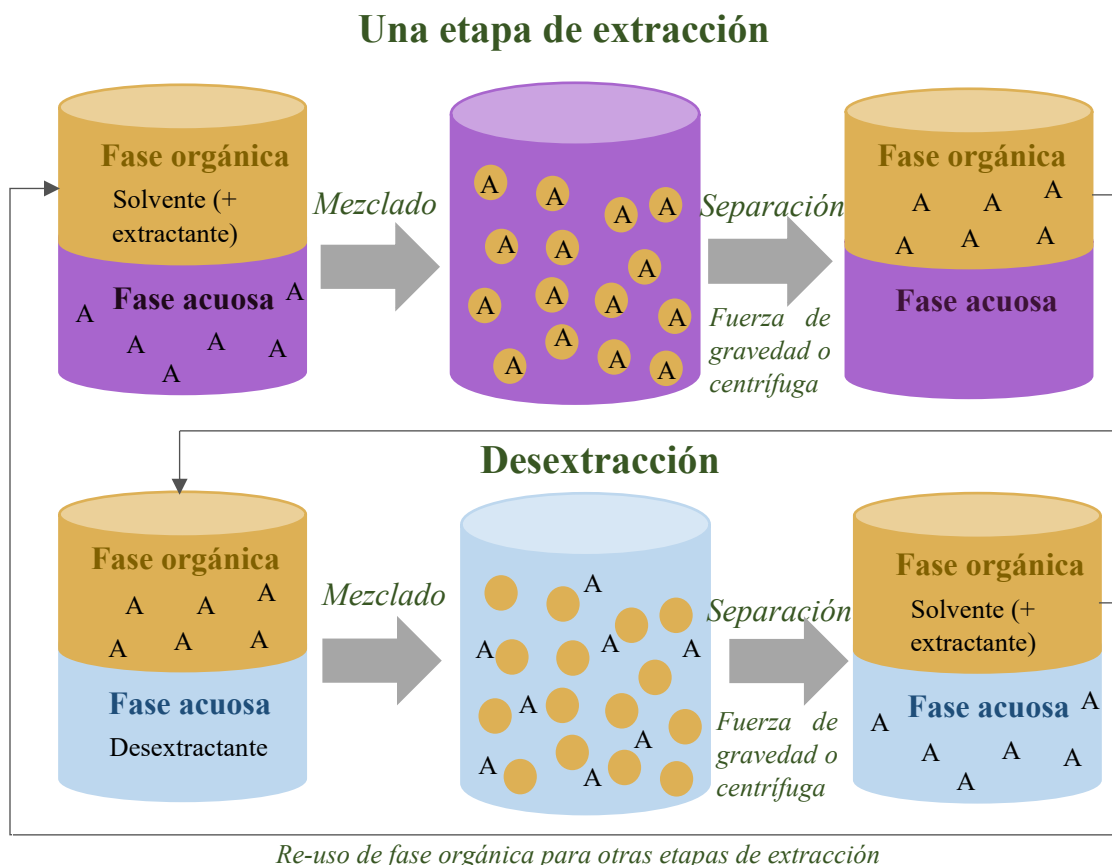


Figura II.2. Esquema general de una etapa de extracción y desextracción por ELL.

Otro aspecto a considerar en relación con el disolvente es si éste es polar o apolar; ejemplos de disolventes polares son los alcoholes o los compuestos nitrogenados, mientras que entre los apolares están los hidrocarburos alifáticos y aromáticos. La selección de uno u otro estará en función de sus propiedades y de los posibles mecanismos de acarreamiento que se puedan tener, para lo cual hay que considerar la presencia de otros agentes en la fase orgánica, la cual también puede estar constituida por una sustancia activa disuelta en un disolvente, o mezcla de ellos, denominada extractante que, combinada con el soluto a extraer, lo convierte en una especie soluble en dicha fase. Esta conversión puede llevarse a cabo por procesos de solvatación, formación de complejos o por formación de pares iónicos.

El extractante elegido debe ser insoluble en agua y su concentración debe fijarse, debido a que una cantidad elevada del mismo podría ocasionar reacciones secundarias indeseables, aumento de la viscosidad, asociaciones con otros componentes del sistema distintos al soluto de interés o, incluso, impedir el proceso de desextracción. Existen diferentes tipos de



extractantes de acuerdo con el tipo de reacción que ocurre en el proceso de extracción, una clasificación sencilla es la siguiente: extractantes solvatantes (éteres, cetonas, éster fosfórico y fosfónico, óxido-fosfina y sulfuro-fosfina), intercambiadores catiónicos que incluyen a los ácidos orgánicos (ácido fosfórico, fosfónico, fosfínico, carboxílico, sulfónico) y a los extractantes básicos (aminas primarias, secundarias y terciarias, sales de amonio cuaternarias) y extractantes quelatantes (hidroxioximas, dioxinas, b-dicetonas, oximas de hidroxibenzofenonas, hidroxiquinolininas sustituidas). La mezcla sinérgica de extractantes puede ser efectiva para promover una separación en particular, pues ocurre cuando se combinan dos o más extractantes para obtener un mejor rendimiento de proceso del que se tendría empleándolos por separado. La fase orgánica, a su vez, puede contener compuestos orgánicos adicionales, llamados modificadores, los cuales son utilizados para mejorar la solubilidad del extractante o sus propiedades interfaciales, evitando así la formación de fases orgánicas muy viscosas o sólidas y disminuyendo el tiempo de separación de fases después del proceso de extracción (Rousseau, 1987; Valcárcel y Gómez, 1988; Rydberg y col., 1992).

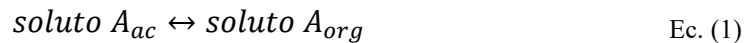
La relación de fases es el cociente del volumen de la fase orgánica entre el volumen de la fase acuosa, se suele preferir un valor de 1 para este parámetro, es decir, el uso de volúmenes iguales de fase orgánica y fase acuosa, pues esto facilita el manejo del sistema y los cálculos posteriores, sin embargo, en términos de sustentabilidad ambiental siempre es benéfico el uso de menores cantidades de fase orgánica. Otros aspectos importantes en un sistema de ELL son el tiempo y la velocidad de agitación, pues son factores importantes involucrados con la cinética de extracción. En algunos de los procesos de extracción son necesarios solo 30 segundos de agitación para alcanzar el equilibrio entre ambas fases, sin embargo, otros requieren de mayor tiempo, es decir, se tratan de procesos con cinética lenta, por ejemplo, la formación de ciertos quelatos y procesos de solvatación y polimerización; sin embargo, tiempos de agitación prolongados pueden favorecer reacciones de oxidación o de hidrólisis de componentes inestables del sistema (Valcárcel y Gómez, 1988).

La separación de las fases, una vez realizado el proceso de extracción, debe ser en el menor tiempo posible, pues debe evitarse que ocurran procesos adicionales innecesarios o que favorezcan el regreso del analito a su medio original, además de que se debe evitar la formación de emulsiones estables. Esto puede lograrse al variar algún componente del sistema, tal como el agente salino, el modificador o el diluyente o, en su defecto, la concentración de dichos componentes, lo que además puede permitir encontrar valores de cada parámetro que optimicen la eficiencia del proceso. Con respecto a la temperatura, es importante tomarla en cuenta cuando se requiere conocer la entalpía del sistema, la naturaleza del proceso de extracción (endotérmico o exotérmico) o para establecer si la velocidad de transferencia de masa es controlada por difusión o por reacciones químicas, además de conocer la variación de la constante de extracción en función de la temperatura (Rydberg y col., 1992).



2.1.5 Equilibrios de distribución

La ELL es un proceso de distribución de un soluto entre dos fases mutuamente inmiscibles. Está regida por la ley de distribución desarrollada por W. Nernst en 1898, la cual establece que, en el equilibrio, a presión y temperatura constantes, la relación de concentraciones de un soluto entre dos fases inmiscibles es constante, siempre y cuando el soluto se encuentre en la misma forma, tanto en fase orgánica como en fase acuosa (poca solvatación y sin hidratación) (Valcárcel y Gómez, 1988; Rydberg y col., 1992). En un sistema típico de extracción, los cambios en el soluto están representados por la siguiente expresión:



La expresión anterior sólo implica que el soluto se transfiere desde la fase acuosa, representada por el subíndice *ac*, hasta la fase orgánica, representada por el subíndice *org*. La constante termodinámica o de reparto de este sistema se presenta en la Ecuación 2.

$$(K_D^0)_A = \frac{\overline{a}_A}{a_A} \quad \text{Ec. (2)}$$

Donde a_A se refiere a la actividad del soluto A en la fase acuosa y \overline{a}_A en la fase orgánica.

Esta constante de partición también se puede expresar en función de las concentraciones, como se muestra a continuación.

$$(K_D)_A = \frac{[\overline{A}]}{[A]} \quad \text{Ec. (3)}$$

Donde $[\overline{A}]$ representa a la concentración de la especie A en fase orgánica y $[A]$ a su concentración en fase acuosa. De esta forma, se tiene que $(K_D)_A$ y $(K_D^0)_A$ se relacionan a través de la siguiente expresión.

$$(K_D^0)_A = (K_D)_A * \frac{\overline{\gamma}_A}{\gamma_A} \quad \text{Ec. (4)}$$

Donde γ_A se refiere al coeficiente de actividad de A y, como ya se expresó antes, el término representado con una barra en la parte superior hace referencia a la propiedad de la especie en fase orgánica, mientras que, en ausencia de ésta, se refiere a la propiedad de la especie en fase acuosa. Puede ocurrir que el valor de K_d no sea lo suficientemente grande para que el soluto se transfiera de forma cuantitativa a la fase orgánica en una sola etapa de extracción, haciendo necesario recurrir a extracciones sucesivas para lograr una extracción completa.

Es importante destacar que, para que se cumpla la ley de distribución de Nernst, se precisa que el soluto esté en la misma forma química en ambas fases; sin embargo, en los sistemas reales el soluto experimenta modificaciones al estar en una fase u otra, lo que representa una desviación de la idealidad propuesta por la constante de distribución K_d , ya que otros equilibrios suelen interferir en el reparto del soluto A entre las fases. Por tanto, se utiliza el término de coeficiente de distribución D para incluir, en los cálculos y expresiones que



describen al sistema, las diferentes formas químicas que A puede adoptar en ambas fases. El coeficiente de distribución se calcula a través de la siguiente ecuación.

$$D = \frac{\sum[\overline{A}]}{\sum[A]} \quad \text{Ec. (5)}$$

Donde $\overline{[A]}$ y $[A]$ representan a las concentraciones analíticas totales del soluto en fase orgánica y acuosa, respectivamente, en cualquier forma química en la que se encuentre (molecular, iónica, formando complejos, etc.).

Dos parámetros que nos permiten conocer la eficiencia de un sistema de extracción son el coeficiente de distribución D y el rendimiento de extracción $\%R$, que también puede llamarse *eficacia* o *porcentaje de extracción* y representarse por $\%E$. En el caso de D un valor grande indica que la especie prefiere en mayor medida la fase orgánica, una vez alcanzado el equilibrio, un valor igual a 1 significa que se reparte de la misma forma entre ambas fases y un valor menor que 1 indica preferencia por la fase acuosa. En cuanto al rendimiento, su cálculo se obtiene a través de la Ecuación 6 y siempre será deseable el valor que más se acerque al 100% haciendo uso de la menor cantidad de recursos (reactivos, energía, tiempo, etc.) posibles.

$$\%R = \frac{([\overline{A}] * V_A)_f}{([\overline{A}] * V_A)_f + ([A] * V_A)_f} * 100 \quad \text{Ec. (6)}$$

La expresión anterior muestra como el rendimiento de extracción se calcula como el cociente de la cantidad final de soluto en fase orgánica entre la cantidad total de soluto en el sistema que, inicialmente, estaba completamente en fase acuosa, multiplicando dicho cociente por 100. V_A se refiere al volumen de A en la fase correspondiente y el subíndice f expresa condiciones propias del final del proceso. Como se mencionó previamente, el uso de volúmenes iguales en ambas fases simplifica el tratamiento matemático del sistema por lo que, cuando la relación de fases es igual a 1, el rendimiento de extracción está dado por la siguiente expresión.

$$\%R = \frac{[\overline{A}]_f}{[A]_i} * 100 \quad \text{Ec. (7)}$$

Donde $[\overline{A}]_f$ representa a la concentración de la especie A en fase orgánica al final del proceso y $[A]_i$ a su concentración en fase acuosa al inicio del proceso.

2.1.6 Clasificación de los procesos de extracción

La distribución de un soluto entre dos fases está determinada, entre otros factores, por la presencia de especies que puedan interactuar químicamente con él, favoreciendo la transferencia de masa en algunos casos y dificultándola en otros. Algunos ejemplos de este



tipo de interacciones son la asociación con protones, la formación de polímeros en fase orgánica, la extracción de complejos y la extracción de pares iónicos. Se han propuesto numerosas clasificaciones de los sistemas de extracción, con el inconveniente de que suelen diferenciar un número grande de grupos, que a su vez presentan características muy similares. En general, es posible limitar esta clasificación en dos categorías (Reyes y col., 2008):

- Extracción por intercambio iónico.
 - a) Intercambio iónico simple.
 - b) Intercambio iónico acoplado a la formación de complejos.
- Extracción por solvatación.

2.1.6.1 Extracción por intercambio iónico

- ✓ **Intercambio iónico simple:** En este tipo de extracción, el soluto a extraer, A^{n+} , se encuentra en la forma de un complejo aniónico, AB_y^{n-y} . El extractante es un compuesto orgánico hidrófobo. El soluto se extrae hacia la fase orgánica formando un par iónico entre el reactivo catiónico, R^+ , del extractante y el complejo aniónico AB_y^{n-y} . Las especies testadas se encuentran en fase orgánica y los reactivos utilizados, también llamados intercambiadores de iones líquidos, pueden ser sales cuaternarias de amonio, tales como metil-trioctilamonio y tetra-n-hexilamonio, aminas primarias, secundarias y terciarias.
- ✓ **Intercambio iónico acoplado a la formación de complejos:** En este caso, el extractante está formado por una parte hidrófoba y una función acomplejante, es decir, tiene pares de electrones libres para formar enlaces de coordinación con los solutos a extraer, cuyo carácter suele ser ácido y se simboliza como HL . Un extractante de tales características es capaz de ceder un protón y de formar un complejo hidrófobo soluble en la fase orgánica con un catión que, en este caso, es la especie por extraer. Puede ocurrir que el complejo formado sea un quelato, teniendo el extractante varios centros de coordinación que tienen la facultad de enlazarse con el ion del soluto a extraer. Dado que existe un intercambio de protones y de cationes entre las especies protagonistas del proceso, el rendimiento de extracción depende del valor de pH. La desextracción se lleva a cabo en medio ácido, a un valor de pH inferior al del proceso de extracción, desplazando de esta manera el equilibrio hacia la izquierda, liberando a la especie A^{n+} (Rydberg y col., 1992; Dzul y col., 2001; Reyes y col., 2008).

2.1.6.2 Extracción por solvatación

Este tipo de extracción está basado en la diferencia de energía de solvatación de una especie eléctricamente neutra (molécula o par iónico) entre la fase orgánica y la fase acuosa. Los extractantes utilizados pueden ser solventes orgánicos polares, los cuales poseen átomos donadores de electrones, como el oxígeno y el azufre, algunos ejemplos son los ésteres, alcoholes y cetonas. Sin embargo, en la mayoría de los casos, se usa un extractante de polaridad relativamente alta en un solvente orgánico apolar, en el cual se encuentra disuelto (Rydberg y col., 1992).



2.2 MEMBRANAS LÍQUIDAS EMULSIONADAS

2.2.1 Generalidades

La historia de las membranas líquidas emulsionadas se remonta al año de 1968, cuando N. Li de Exxon desarrolló un proceso de separación de mezclas de hidrocarburos haciendo uso de esta tecnología, consistente en un conjunto de microesferas o gotas de tamaño de orden micrométrico, conformando una emulsión que será dispersada en una fase continua, la cual contiene algún componente de interés que se desea recuperar o eliminar. La doble emulsión formada puede ser del tipo W/O/W, cuando una fase acuosa se dispersa en una orgánica para formar una emulsión primaria W/O que se dispersará en una segunda fase acuosa, o del tipo O/W/O, cuando una fase orgánica se dispersa en una acuosa para formar una emulsión primaria O/W que se dispersará en una segunda fase orgánica.

En el caso de la doble emulsión del tipo W/O/W, ésta suele contener en fase orgánica (FO) a un agente acomplejante, un surfactante que permite estabilizar la membrana y favorece la interacción de las fases al disminuir la tensión interfacial entre ellas, un solvente orgánico que tiene disuelto al agente acomplejante o extractante y, por supuesto, las fases acuosas interna y externa. La fase acuosa interna (FAI) es la que se dispersa en la fase orgánica para formar la emulsión primaria y es el destino final del soluto de interés, mientras que la fase acuosa externa (FAE) es la fase de alimentación, es decir, la fase en donde se encuentra inicialmente el analito y de la cual se le pretende extraer y, por tanto, es la fase en la que se dispersa la emulsión primaria W/O. La transferencia de masa ocurre desde la FAE, fase continua externa, también llamada fase de alimentación o fase donadora, hasta la FAI, fase acuosa interna, también llamada fase aceptora, de despojo o de *stripping*, la cual está rodeada por la fase orgánica, que toma el rol de membrana y deberá ser atravesada por el analito en su recorrido desde la FAE hasta la FAI (Ontiveros y col., 2008).

Dicho de otra forma, la fase aceptora está emulsificada en una membrana líquida inmisible y la emulsión es dispersada en una solución de alimentación para que ocurra la transferencia de masa desde esta solución hasta la fase aceptora interna, considerando el hecho de que la membrana líquida puede ser una solución acuosa u orgánica (Kislik, 2010), aunque los sistemas más estudiados y más comúnmente empleados son del tipo W/O/W, en los que la membrana corresponde a la fase orgánica y las fases interna y externa a la fase acuosa del sistema. Por tanto, al considerar a las MLE como sistemas de emulsiones W/O/W, la trayectoria que atraviesan las especies químicas desde la fase acuosa que las contiene hasta el interior de la membrana, donde podrán ser recuperadas, consta de tres etapas fundamentales, aunque algunos autores prefieren describir el proceso en cuatro o hasta cinco etapas, al subdividir una o más de las que a continuación se mencionan: la transferencia desde la fase acuosa externa (en donde está inicialmente contenido el soluto) hasta la fase orgánica, el recorrido a lo largo de la fase orgánica por difusión desde la interfase de la fase orgánica y la fase acuosa externa (FAE-FO) hasta la interfase de la fase orgánica y la fase acuosa



interna (FO-FAI) y, por último, la transferencia desde la fase orgánica hasta la fase acuosa interna (Razo y col., 2014).

La Figura II.3 presenta gráficamente las fases que conforman la emulsión primaria y la emulsión múltiple, mientras que la Figura II.4 muestra una esquematización general de la conformación de una membrana líquida emulsionada W/O/W, en la cual se pueden apreciar claramente las partes que la conforman, lo que facilita la comprensión de su funcionamiento. Ya que las MLE separan dos fases líquidas, una de las cuales está rodeada por la membrana, la transferencia de un componente de la fase continua al interior de la membrana constituye el proceso de extracción selectiva, mientras que en la superficie membranal interna tiene lugar el proceso de reextracción o desextracción hacia la fase interna (Kaminski y Kwapinski, 2000). Entonces, para considerar completo el proceso de separación, se pueden identificar tres etapas: la preparación de la emulsión, el proceso de dispersión al agitar, propiciando la distribución de la fase orgánica en la fase donadora para dar lugar a la transferencia de masa, y el rompimiento de la emulsión, que permite separar la fase acuosa interna que tiene atrapada a la especie de interés (Ontiveros y col., 2008).

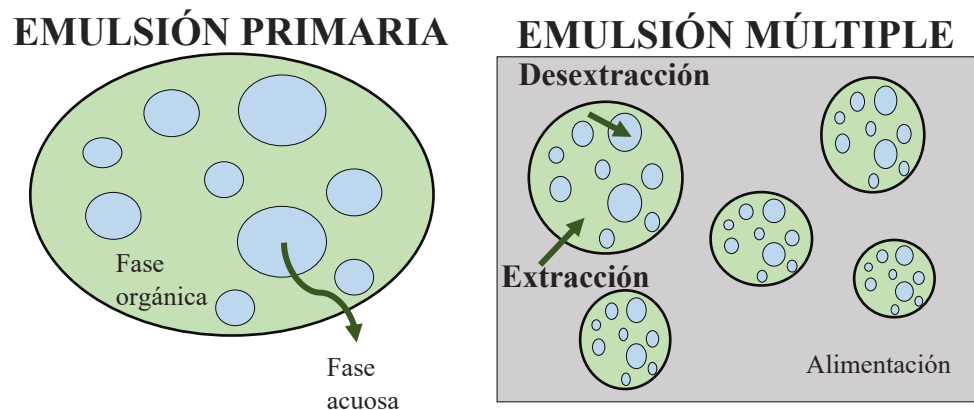


Figura II.3. Conformación de una emulsión primaria W/O y una emulsión múltiple W/O/W.

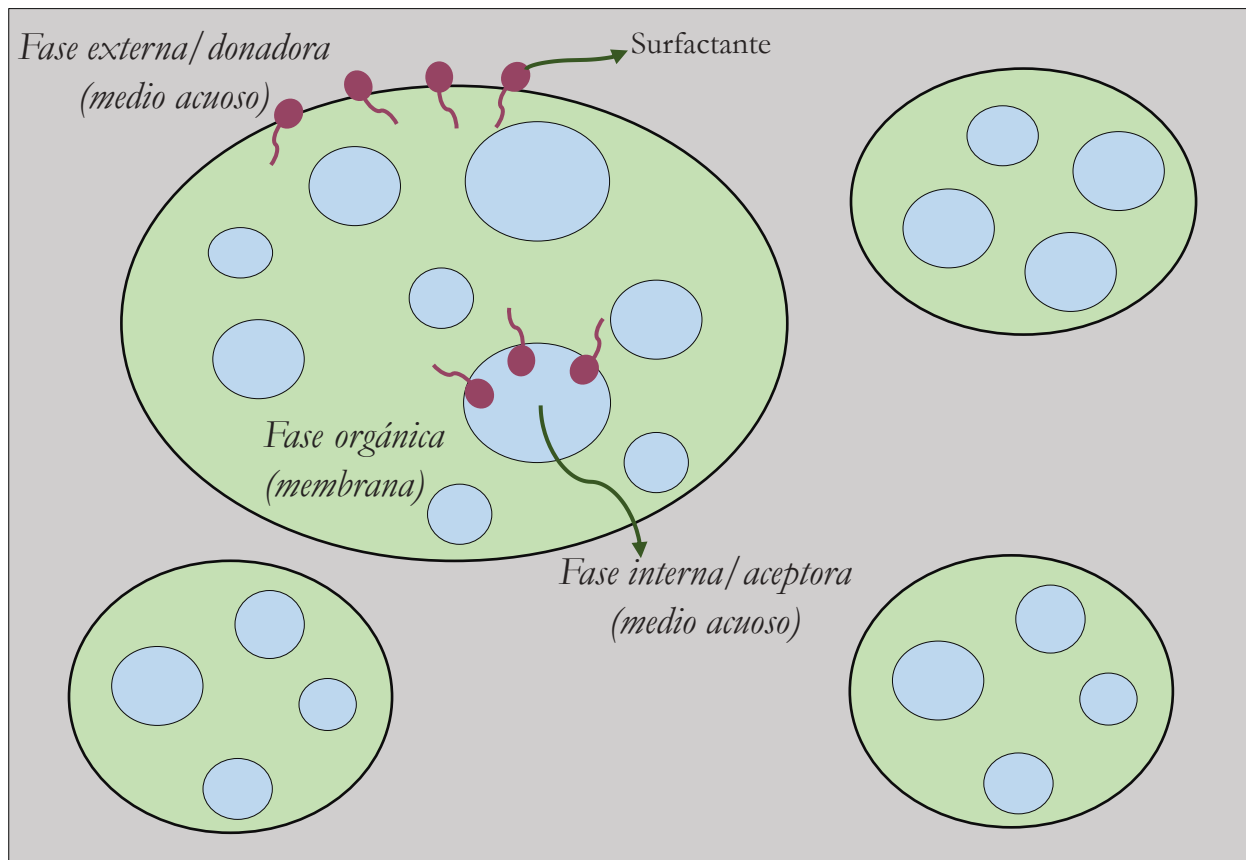


Figura II.4. Estructura de las membranas líquidas emulsionadas.

2.2.2 Preparación de las MLE

El proceso de separación haciendo uso de MLE se lleva a cabo siguiendo los pasos que a continuación se mencionan (Bringas, 2008):

- ✓ Dispersión de la fase acuosa interna o de reextracción en la fase de membrana mediante agitación para formar una emulsión W/O estable.
- ✓ Dispersión de la emulsión W/O, formada en el paso anterior, en la fase acuosa externa o de alimentación para dar lugar a una emulsión doble W/O/W, ocurriendo la transferencia de soluto desde la fase de alimentación hasta la fase de reextracción, donde será concentrado y recuperado.
- ✓ Separación de la fase acuosa externa, ya tratada, y de la emulsión W/O (que incluye a la FAI y FO).
- ✓ Destrucción de la emulsión estable W/O para obtener la solución que constituye la fase acuosa interna con alta concentración de soluto, completando el proceso de recuperación.



Para que el proceso ocurra de este modo, las MLE se preparan dispersando una emulsión primaria, más comúnmente del tipo agua en aceite, en una segunda fase acuosa. La emulsión primaria, compuesta por dos fases inmiscibles (acuosa y orgánica), se forma al añadir lentamente una de las fases a un volumen fijo de la otra a la par que son homogenizadas a velocidades altas. Esto se debe a que, la mayoría de las veces, los sistemas de MLE se forman a partir de macroemulsiones, las cuales tienen un diámetro característico que suele estar por encima de $0.50 \mu\text{m}$ y son termodinámicamente inestables, ya que su formación no es espontánea luego de mezclar sus componentes, por lo que requieren la aplicación de energía externa (agitación) y de un agente tensoactivo (surfactante o emulsificador) que disminuye la tensión superficial favoreciendo la interacción de las fases. El surfactante le dará estabilidad a la emulsión al adsorberse principalmente en las interfases, disminuyendo la tensión interfacial y favoreciendo la dispersión de la fase interna en la continua, por lo que desempeña un papel fundamental en el proceso, ya que también influye en otros parámetros como la solubilidad de la membrana o fenómenos osmóticos, pudiendo incluso convertirse en un factor de resistencia a la transferencia de masa (Draxler & Marr, 1986).

Para obtener una emulsión de durabilidad satisfactoria, se debe de contar con un surfactante apropiado. Para las MLE, el cociente de la superficie de la membrana entre su volumen está en un rango de 1000 a 3000 m^{-1} , mientras que el flujo de masa en términos del volumen de la fase de la membrana está entre 10 y $200 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-3} \cdot \text{h}^{-1}$. De los valores anteriores se puede inferir la importancia del surfactante en el sistema, pues su presencia es fundamental para la formación y distribución de las gotas de FAI en FO en la emulsión primaria y de las gotas de emulsión primaria en la fase de alimentación. Entre más pequeñas sean las gotas se tendrá disponible mayor área superficial para que ocurra el proceso de transferencia de masa, lo que resulta en uno de los principales atractivos de esta técnica que no es fácil encontrar en otras, por ejemplo, la ELL. El rango típico de valores del cociente del área superficial entre el volumen de la membrana nos da un indicio de cuan mayor es el área disponible para el transporte del analito en comparación del volumen en el que está dispersados (Kaminski y Kwapinski, 2000).

En general, la elección del surfactante debe hacerse en función del tipo de sistema que se pretenda formar (O/W/O o W/O/W) y de los componentes del mismo, siempre procurando su compatibilidad con éstos, que no sea tóxico, que sea químicamente estable y que no interfiera con la estabilidad de la especie de interés. Existen diversos tipos de agentes emulsificantes, desde proteínas hasta alcoholes y, en el caso concreto de los surfactantes, los hay catiónicos, aniónicos y no iónicos. Esta característica también debe ser considerada en la elección este compuesto, pues tiene relación directa con las interacciones que será capaz de establecer con los demás agentes presentes en las fases y, por tanto, con los mecanismos de transferencia de masa que tenga lugar.

Así, se tiene que la fase orgánica, cuya función es separar las dos fases acuosas y convertirse en una membrana líquida, termina constituyéndose por un diluyente de baja viscosidad, siendo preferible el uso de diluyentes alifáticos por su menor solubilidad en agua y mejor estabilidad en emulsión, un surfactante para estabilizar la emulsión primaria y, en ocasiones, se agrega también un extractante (Draxler y Marr, 1986; Razo y col., 2014). El extractante



debe cumplir ciertas características, tales como rapidez para unirse y liberar sustancias específicas, capacidad de unión selectiva y reversible con la especie de interés y falta de capacidad de unirse al solvente (Kaminski y Kwapinski, 2000). La unión selectiva es posible al seleccionar adecuadamente al extractante, como ocurre en los procesos de ELL, y la intención de que dicha unión sea reversible recae en la necesidad de recuperar al soluto pues, mientras las moléculas de extractante deberán permanecer en FO, las moléculas de soluto deben llegar hasta la FAI, por lo que se considera al extractante como un agente de acarreo del soluto, que le facilita su paso por la fase de membrana, es decir, permite que ocurran un proceso de transporte facilitado.

2.2.3 Transferencia de masa

En primera instancia, para un sistema cuya fase de membrana está libre de algún agente acarreador, se puede decir que la transferencia de masa está gobernada por la difusión y que la selectividad del proceso depende de la capacidad del soluto de distribuirse en la fase orgánica y de su velocidad de difusión a través de ella, requiriéndose sólo una aportación de energía externa para la agitación que favorezca el contacto entre fases. En otras palabras, la fuerza impulsora de la transferencia de masa es el gradiente de concentración del soluto entre la fase externa y la interna pues, una vez que el soluto de interés está en la membrana líquida, reacciona con la fase interna y forma una especie que no es capaz de difundirse hacia la fase externa, ya que es inmisible con la membrana; así es como, en un sistema ideal, la concentración de soluto en la interfase FO-FAI tiende a cero, lo que permite que se mantenga un gradiente de concentración y el transporte permanezca constante (Devulapalli y Jones, 1999; Bringas, 2008).

Sin embargo, el mecanismo antes descrito no es el único que se puede hacer presente al trabajar con MLE, pues es frecuente que se añada al sistema un transportador selectivo o extractante, que aumenta la eficacia del proceso por su alta selectividad asociada a uniones específicas reversibles, o bien, mediante procesos de complejación, cambiando así el mecanismo de transferencia de masa a una reacción-difusión en lugar de una disolución-difusión, por lo que se puede considerar que se habla de una tecnología de separación reactiva. En esta situación, aplicable cuando se tienen solutos iónicos insolubles en la fase orgánica de la membrana, el extractante funciona como acarreador de la especie de interés desde la interfase de la membrana con la FAE hasta la interfase de la membrana con la FAI (Devulapalli y Jones, 1999; Bringas, 2008).

Las fases que participan en el proceso de separación por MLE deben constituirse de forma que permitan que las especies de interés tengan una mayor afinidad con la fase acuosa interna que con la fase orgánica o con la fase acuosa externa, ya que de otra forma no sería posible que ocurrieran los mecanismos de transporte de masa que permiten la recuperación de las especies. En las MLE, al igual que en otros tipos de membranas líquidas, como las de



bulto y las soportadas, los mecanismos de transporte de masa ocurren en el orden que a continuación se presenta de forma detallada (Kaminski y Kwapinski, 2000):

1. Difusión a través de la solución de alimentación hasta la capa límite con la membrana.
2. Sorción en la interfase de la solución de alimentación y la membrana líquida.
3. Difusión a través de la capa límite en el lado de la alimentación.
4. Transporte en el interior de la membrana.
5. Difusión a través de la capa límite en el lado aceptor.
6. Desorción en la interfase de la membrana y la solución aceptor.
7. Difusión a través de la capa límite en la solución aceptor.

Esta ruta es siempre seguida por la especie de interés en ausencia de acarreador y, de forma general, también se puede seguir en presencia de éste, aunque, como ya se mencionó antes, cuando hay presencia de extractante pueden intervenir mecanismos que conlleven algunas pequeñas modificaciones en el transporte de la especie desde FAE hasta FAI. Se distinguen, en estas etapas, cinco tipos de transporte de masa, los cuales se explican a continuación, de acuerdo con lo expresado por Kaminski y Kwapinski (2000).

- *Simple*: El soluto A atraviesa la membrana sin que interfiera la acción de un extractante y, en la interfase interna, reacciona con C , el cual está disuelto en FAI, formando AC que permanece confinado en FAI.
- *Combinada a co-corriente con el extractante*: El extractante B está presente en la membrana formando la especie AB , que reacciona con el soluto A en la interfase externa ($A+AB \leftrightarrow AB+B$) y lo transporta por la FO hasta la interfase interna, donde lo libera permitiendo que se quede atrapado en la FAI, mientras que AB vuelve a quedar libre en la membrana. Para que ocurra este tipo de transporte, una parte de A siempre va a estar unida a B en FO.
- *Combinada a contracorriente con el extractante*: El extractante B , que está libre en FO, y el soluto A , que está disuelto en FAE como DA , reaccionan en la interfase externa formando CDA , el cual viaja por la FO y libera a DA en FAI, por lo que B queda libre para volver a reaccionar en la interfase externa.
- *Simple con el extractante*: El extractante B reacciona en la interfase externa con el soluto A formando AC , el cual viaja a la interfase interna, liberando a A en FAI y a B en FO.
- *Compleja con el extractante*: Ocurre de forma alterna el proceso de transferencia simple con el extractante y el paso del soluto A por la membrana, sin acción del extractante, hasta llegar a FAI.

En la Figura II.5 se presenta un esquema general de un proceso típico de transferencia de masa en MLE en el que, considerando un corte transversal del sistema, dicha transferencia ocurre de izquierda a derecha para la especie de interés A , que reacciona en la interfase externa con el agente B , presente en fase orgánica, formando la especie AB , ésta atravesará la membrana hasta llegar a la interfase interna, donde A se unirá al agente desextractante C para formar AC , que es soluble en la FAI y es la forma química en que se recupera al soluto



A, mientras que B queda libre en la interfase interna para trasladarse por difusión a la interfase externa y continuar su labor extractiva.

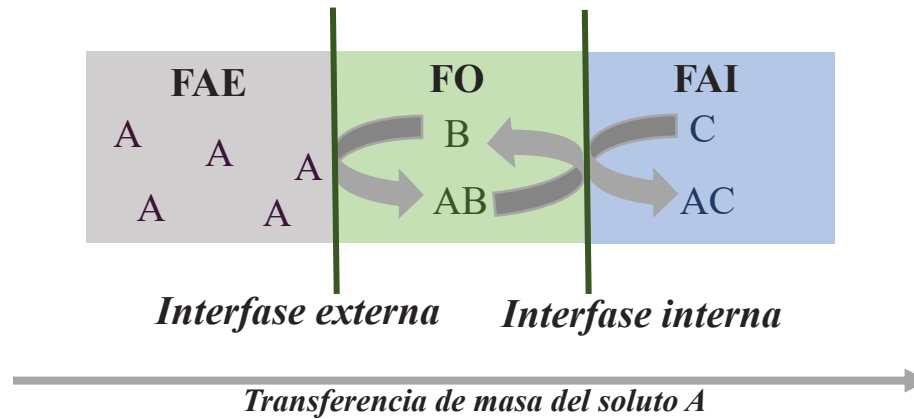


Figura II.5. Transferencia de masa del soluto A por un sistema de MLE.

2.2.4 Caracterización de MLE

Como ocurre con prácticamente cualquier material, los procedimientos de caracterización de las emulsiones se realizan en función de la aplicación para las que éstas han sido formuladas. En general, una emulsión puede caracterizarse para obtener información de su estructura o de su comportamiento dinámico; si se desea conocer el tipo de emulsión según el tamaño de las gotas o la naturaleza de la fase dispersa y la fase continua, o si se requiere explorar su comportamiento reológico o eléctrico, se pueden llevar a cabo diversas técnicas que no sólo ayudarán a obtener información precisa de la muestra en cuestión, sino que permitirán optimizar su formulación. En el caso concreto de las MLE formuladas para la separación de algún soluto en específico, los elementos estructurales más relevantes son el tamaño de gota y la distribución de tamaños de gota y, por tanto, son los que tienen la prioridad para la caracterización.

Un importante factor del que depende la velocidad de remoción del soluto de interés es la distancia de la que dispone para difundirse; a altas concentraciones de pequeñas gotas de emulsión, decrece la distancia que deben recorrer las moléculas de soluto y aumenta la velocidad de remoción (Devulapalli y Jones, 1999), además de que se dispone de mayor área superficial para el contacto de ambas fases, lo que también conduce a una mayor recuperación del soluto. Este último aspecto, junto con el hecho de que la existencia de gotas pequeñas genera una emulsión más estable, son las razones más importantes del porqué se realizan pruebas de caracterización para determinar el tamaño de gota de la emulsión. De entre los métodos que se utilizan para la caracterización del tamaño de gota, los más comunes son los microscópicos y los que recurren a la dispersión de la luz, aunque existen otras técnicas alternativas, como el potencial Z o la turbidimetría. La elección del método dependerá de la



disponibilidad de equipos y/o instrumentos y del propósito de la caracterización, siendo posible incluso su utilización combinada.

2.2.4.1 Microscopía

Esta técnica puede utilizarse para medir gotas de diámetros mayores a $0.50\ \mu\text{m}$ con un microscopio óptico típico que involucre luz transmitidas, luz reflejada o polarizada, incluida la fluorescencia. Al hacer uso de estas señales, solas o en combinación, se puede recurrir a un software de apoyo para obtener mediciones de tamaño, estableciendo algún patrón de referencia, aunque éstas deben llevarse a cabo en numerosas repeticiones para aumentar la confiabilidad del resultado. Si se miden suficientes tamaños de gota en una muestra, se puede incluso dar el tratamiento estadístico correspondiente a los resultados para obtener una distribución de tamaños (Schramm, 2005).

Aunque se trata de un procedimiento sencillo, la aplicación de la microscopía a emulsiones puede ser engañosa cuando están sujetas a fenómenos de cremado, sedimentación, coalescencia e inversión. Como alternativa para mejorar la precisión de la medición y el alcance en el tamaño que se puede detectar, existen otros tipos de microscopía preferibles sobre la óptica que, si se dispone de los equipos apropiados, ofrecen resultados con mayor confiabilidad. La microscopía de escaneo láser confocal consiste en escanear una muestra con un rayo láser finamente enfocado, lo que puede extender la resolución de la microscopía óptica hasta alrededor de $0.10\ \mu\text{m}$, ya que la luz reflejada o fluorescente se detecta y digitaliza y la información desenfocada se elimina mediante un filtro de iris ajustable colocado delante del detector. Para dispersiones de especies menores a $0.10\ \mu\text{m}$, los métodos más directos y precisos para determinar el tamaño incluyen a la microscopía electrónica de barrido y transmisión en las que, dado que se requiere la exposición de muestras a un alto vacío, es posible que las dispersiones deban secarse o tratarse de otro modo, por ejemplo, recubrimientos especiales con carbón o un metal o adaptaciones al equipo, como cámaras "ambientales" húmedas o etapas criogénicas. Adicionalmente, la ultramicroscopía es otra alternativa en este tipo de técnicas, ya que permite obtener mediciones de hasta $0.005\ \mu\text{m}$ si se cuenta con el equipo apropiado (Schramm, 2005).

2.2.4.2 Dispersión de luz

Cuando un haz de luz entra en una dispersión coloidal, parte de la luz se absorbe, parte se dispersa y parte se transmite. La intensidad de la luz dispersada depende, en gran medida, del tamaño y la forma de las especies coloidales y de la diferencia en el índice de refracción entre las fases, si no hay diferencia en el índice de refracción, no hay dispersión. Esta intensidad a menudo se puede detectar a simple vista y, en un instrumento adecuado, se puede medir directamente (Schramm, 2005).

La difracción láser es una técnica de medición de tamaño de partícula ampliamente utilizada para materiales que van desde cientos de nanómetros hasta varios milímetros en tamaño. Entre algunas de sus ventajas están su amplio rango dinámico, desde submicrométrico hasta milimétrico; la rapidez de las mediciones, siendo posible obtener resultados cuestión de minutos o incluso de segundos, dependiendo del equipo; la reproducibilidad, pues en cada



medición se muestrea un gran número de partículas; además de que puede ser posible el monitoreo y control del proceso de dispersión de partículas con un alto rendimiento en relación con el número de muestras y sin requerir calibración. La técnica mide las distribuciones de tamaño de partícula mediante la variación angular de la intensidad de la luz dispersada cuando un rayo láser pasa a través de una muestra de partículas dispersas en un medio definido. Las partículas grandes dispersan la luz en ángulos pequeños en relación con el rayo láser, y las partículas pequeñas dispersan la luz en ángulos grandes. Posteriormente, se analizan los datos de la intensidad de dispersión angular para calcular el tamaño de las partículas responsables de crear el patrón de dispersión, utilizando la teoría Mie de la dispersión de luz y el tamaño de partícula se registra como un diámetro de esfera equivalente al volumen (Malvern Panalytical, s.f.).

La teoría Mie requiere que se conozcan las propiedades ópticas, como lo es el índice de refracción y el componente imaginario, de la muestra que se está midiendo, junto con el índice de refracción del dispersante. Por lo general, las propiedades ópticas del dispersante son relativamente fáciles de encontrar en la literatura y muchos instrumentos modernos cuentan con bases de datos integradas que incluyen dispersantes comunes, pero incluso en un caso en el que no se conozcan las propiedades ópticas, es posible medirlas o calcularlas con algún método iterativo basado en el ajuste entre datos modelados y datos reales recolectados para la muestra. Un ejemplo de un enfoque simplificado consiste en usar la aproximación Fraunhofer, que no requiere que se conozcan las propiedades ópticas de la muestra y que puede proporcionar resultados exactos para partículas grandes, aunque debe utilizarse con precaución cuando se trabaje con partículas de menos de 50 μm de tamaño, o cuando éstas sean relativamente transparentes (Malvern Panalytical, s.f.).

De entre las técnicas que permiten determinar tamaño y distribución de tamaños de partícula a través de mediciones relacionadas con la dispersión de la luz, con frecuencia se pueden diferenciar dos tipos: la dispersión de luz dinámica, DLS por sus siglas en inglés, y la dispersión de luz estática, SLS por sus siglas en inglés. La dispersión de luz estática mide la intensidad dispersa media de una población de partículas en solución integrando la señal dispersa durante un período de tiempo. Esta salida es posteriormente utilizada para determinar el tamaño de partícula y, si el sistema lo permite y está adecuadamente calibrado, el peso molecular de las partículas. Por otro lado, la dispersión de luz dinámica monitoriza las fluctuaciones de los fotones dispersos durante intervalos de tiempo muy cortos procedentes de la muestra. Esta salida es una indicación directa del movimiento browniano de las partículas y sus características de difusión, que luego se pueden utilizar para determinar el tamaño de partícula a través de correlaciones específicas, llevadas a cabo por el software del instrumento de medición (Beckman Coulter, s.f.).

La Figura II.6 representa, de forma general y resumida, el principio de funcionamiento de un equipo que trabaja con dispersión estática de la luz en el que, para medir el tamaño de una partícula, se irradia con un rayo láser. La desviación parcial de la luz láser crea una distribución de intensidades característica en forma de anillo detrás de la muestra, que se mide con un detector. La distancia de estos anillos se utiliza para calcular el tamaño de las



partículas, las partículas grandes producen anillos muy cercanos entre sí; las partículas más pequeñas producen anillos más separados (Fritsch, s.f.).

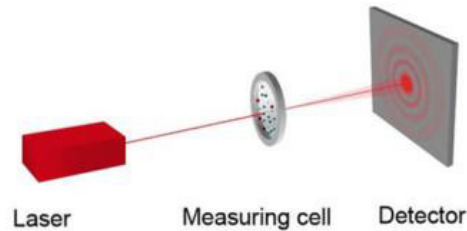


Figura II.6. Principio de funcionamiento de la dispersión láser. Recuperado de Fritsch.es > Preparación de muestras > Medición de partículas > Principio de dispersión del láser

2.2.4.3 Tamizado

Si las partículas en una suspensión son mayores de aproximadamente 5 μm , la distribución de tamaño de partícula se puede evaluar mediante tamizado. Los tamices están construidos utilizando micromallas, alambres tejidos, placas perforadas o fotograbados para proporcionar aberturas de tamaño específico. Las pruebas de tamiz se llevan a cabo, generalmente, mediante agitación mecánica de pilas de tamices que tienen aberturas más grandes en la parte superior y aberturas más finas en la parte inferior. Dependiendo de las circunstancias, el tamizado se puede realizar húmedo o seco y las pruebas pueden verse influenciada por diversas variables que la complican, incluido el método de agitación, carga del tamiz, el tamaño real de las partículas y la distribución de la forma en una muestra dada, así como la tendencia de las partículas a agregarse (Schramm, 2005).

2.2.4.4 Otras técnicas

Entre los métodos alternativos que se pueden utilizar está el análisis dinámico de imágenes, en el cual, mediante una cámara de alta velocidad, es posible obtener imágenes de las partículas dispersas en un líquido o en forma de aerosol, de modo que se obtienen información sobre su forma, esfericidad, dimensiones individuales y transparencia (Universidad de Alicante, 2022).

Además, hay otras técnicas indirectas para determinar el tamaño de gota o la distribución de tamaños, entre las que se encuentran la sedimentación/centrifugación, conductividad, difracción de rayos X, adsorción de gases y solutos, ultrafiltración, viscosimétrica, difusiométrica, y métodos ultrasónicos. Esta amplia gama de posibilidades se sostiene en la importante variedad de propiedades que pueden verse influenciadas por el tamaño de las partículas dispersas y al gran rango de tamaños que se pueden encontrar usando una opción u otra; sin embargo, es importante tener cuidado en la selección de un método indirecto, ya que éstos requieren la realización de suposiciones acerca de la distribución del tamaño real, la forma de la partícula o el proceso en el que se basa el análisis; por ejemplo, es común que el uso de conductimetría para correlacionar tamaño de partícula se base en la suposición de



esfericidad, lo que si bien puede ser razonable, no siempre es enteramente real. De manera similar, las técnicas de dispersión de luz son confiables cuando la forma de la partícula y el índice de refracción se conocen y los análisis de adsorción lo son sólo si se basan en las isotermas de adsorción correctas, la uniformidad del tamaño y la porosidad de las partículas, así como la orientación de las especies adsorbidas. Lo anterior demuestra que cada técnica tiene sus propias limitaciones, por ejemplo, las dispersiones concentradas son difíciles de analizar por métodos ópticos y, en todos los casos, se debe tener cuidado de que la preparación de la muestra no cambie la distribución de tamaño. Además, por lo regular, las técnicas indirectas de medición de tamaño sólo arrojan un valor promedio, el cual puede ser de diversos tipos, pues algunas técnicas producen un promedio numérico, otras un promedio masivo, otras un promedio de volumen, etc. (Schramm, 2005)

La aplicación de uno o más métodos de caracterización a una MLE permite determinar si fueron encontradas las mejores condiciones para la conformación del sistema, en las cuales es posible obtener una distribución homogénea de tamaño de gota.

2.2.5 Estabilidad de un sistema de MLE

2.2.5.1 Parámetros que influyen en la estabilidad

El tamaño de gota es una de las características de los sistemas de MLE que tiene mayor relación con la estabilidad y la eficiencia, definiendo a la eficiencia como el porcentaje de especie de interés recuperada en relación con la cantidad total de la especie en la fase acuosa externa al inicio del proceso (Razo y col., 2014). Las gotas de emulsión tienen un tamaño ideal en el que, de acuerdo con sus componentes, se verá maximizado el rendimiento que puede ofrecer. El diámetro de gota de los sistemas de macroemulsiones dobles varía entre 0.1 y 2 mm y el diámetro de las pequeñas gotas dispersas en la emulsión primaria varía entre 0.5 y 10 μm ; sin embargo, la gota de emulsión no siempre es capaz de mantener su forma y tamaño, pues se ve afectada por cambios que ocurren durante la transferencia de masa, como el decremento en el volumen de emulsión por el rompimiento de las pequeñas gotas dispersas o el incremento en el volumen de emulsión por la transferencia de agua desde la fase acuosa externa hasta la interna, éstos fenómenos reciben el nombre de rompimiento e hinchamiento de la emulsión, respectivamente. Incrementando la concentración de surfactante y la energía de formación, se pueden preparar emulsiones altamente estables en las que no haya rompimiento o disolución de las gotas en periodos de tiempo prolongados (Draxler y Marr, 1986).

La estabilidad de la membrana y el rendimiento ofrecido por el sistema se pueden considerar como los dos parámetros más importantes para evaluar su eficacia y aplicabilidad. Como ya se mencionó, la emulsión debe ser lo suficientemente estable para soportar todo el proceso extractivo sin descomponerse, pues esto implicaría que ocurran fenómenos de transferencia de masa en sentidos no deseados y de especies que no se requiere que se transfieran; sin embargo, se pueden formar emulsiones sumamente estables, que pueden existir incluso por



días, lo cual es poco apropiado para un sistema de este tipo, en el que el objetivo final es la recuperación del soluto que quedo solubilizado en la FAI, de forma que la emulsión primaria debe romperse para separar dicha fase acuosa y completar el proceso. Es por ello por lo que la estabilidad de la emulsión debe de dar el margen suficiente para que el proceso de rompimiento sea factible con los recursos que se tienen al alcance.

Algunos aspectos importantes relacionados a la estabilidad de la emulsión son:

- *Naturaleza física de la película interfacial del surfactante.* En relación con la estabilidad mecánica, las películas de surfactante se caracterizan por tener elevadas fuerzas intermoleculares laterales y alta elasticidad.
- *Barrera estérica o eléctrica.* Suele tener relevancia en emulsiones O/W, sobre todo cuando se usan surfactantes iónicos como agentes emulsificantes. En el caso de los no iónicos, la carga eléctrica puede surgir debido a la adsorción de iones presentes en la fase acuosa o debido a la carga por contacto si la fase con mayor constante dieléctrica se carga positivamente. La carga superficial influye en la distribución de iones cercanos en un medio polar, iones de carga opuesta (contra-iones) son atraídos a la superficie mientras que los de igual carga (co-iones) son repelidos. Entonces, en conjunto con la mezcla provocada por el movimiento térmico, se forma una doble capa eléctrica difusa (Schramm, 2005). En el caso de las emulsiones tipo W/O, no hay correlación entre la carga de la gota y la estabilidad de la emulsión. Adicionalmente, la deshidratación y un cambio en la conformación de la cola hidrocarbonada son aspectos que influyen en la barrera estérica.
- *Distribución de tamaño de las gotas.* La estabilidad de la dispersión no siempre estará íntimamente ligada al tamaño de las especies dispersas, aunque puede haber un tamaño óptimo para cada tipo de dispersión individual. En algunos casos en los que la distribución de tamaños está muy inclinada hacia los valores más pequeños, se ha encontrado que la emulsión es más estable. En este tipo de situaciones, los cambios en la curva de distribución de tamaños al pasar el tiempo dan una medida de la estabilidad de las dispersiones, aunque, en general, una emulsión con la uniformidad en la distribución da lugar a emulsiones más estables, pues aquellas que son polidispersas se encuentran más expuestas a fenómenos de desestabilización (Schramm, 2005).
- *Viscosidad.* La distribución de tamaño también tiene una influencia importante en la viscosidad. Al tener especies que interactúan electrostática o estéricamente, la viscosidad de dispersión será mayor, para una determinada concentración másica o volumétrica, cuando las especies son más pequeñas, pues el área interfacial aumentada y las películas más delgadas aumentan la resistencia a fluir. La viscosidad de todas las dispersiones tenderá a ser mayor cuando los tamaños de las especies dispersadas son relativamente homogéneos, es decir, cuando la distribución del tamaño de las partículas es estrecha en lugar de ancha. Es frecuente que las emulsiones sean más estables en su forma concentrada que en la diluida y que viscosidades mayores disminuyan la velocidad de formación de cremas o natas (Schramm, 2005); sin embargo, la viscosidad puede incrementarse por la adición de



agentes espesantes, naturales o sintéticos, lo que afecta la reología de las gotas y genera un cambio en las interacciones físicoquímicas que puede tener diversos efectos en la estabilidad.

- *Relación de volúmenes de fases.* Al aumentar el volumen de la fase dispersada, la estabilidad de la emulsión disminuye hasta que, eventualmente, ocurre una inversión de fases, aunque previamente pueden darse otros fenómenos de agregación.
- *Temperatura.* Conforme la temperatura se incrementa la estabilidad decrece, pues se ven afectados diversos parámetros, como la tensión interfacial, el coeficiente de difusión, la solubilidad del surfactante, la viscosidad de la dispersión y las propiedades de la película interfacial. En particular, los agentes emulsionantes pueden verse considerablemente influenciados por acción de la temperatura, ya que, además de la variación en la solubilidad, también hay variación en el HLB (balance hidrofílico-lipofílico), especialmente para los tensoactivos no iónicos. Por lo tanto, un tensoactivo puede estabilizar las emulsiones O/W a baja temperatura, pero las emulsiones W/O a una temperatura más alta. La transición de temperatura a la que el tensoactivo cambia de estabilización de emulsiones O/W a W/O se conoce como la temperatura de inversión de fase (Schramm, 2005).

Considerando los aspectos descritos, que fundamentalmente se relacionan con el tipo de emulsión, su formulación, las condiciones ambientales y las operativas, pueden ocurrir cambios en el tamaño y en la distribución de tamaños de los glóbulos o gotas, cuyo impacto dependerá de la magnitud del cambio y el momento en que se presente. Entre los cambios más relevantes que se pueden encontrar están los siguientes:

- *Rompimiento.* La emulsión debe romperse para recuperar al soluto transferido hasta FAI; sin embargo, esto debe hacer una vez finalizado el proceso y no durante el mismo. La ruptura de la emulsión durante el proceso de extracción se refiere a la fuga de reactivos de la FAI y del soluto extraído a través de la fase de membrana hasta la FAE, resultando en un decremento de volumen de la FAI y en un decremento de la fuerza conductora de la transferencia de masa, así como un incremento en la concentración del refinado y una disminución de la eficiencia del proceso (Wan y Zhang, 2002). Las emulsiones que satisfacen la demanda de balance entre suficiente estabilidad de la membrana y fácil rompimiento posterior suelen tener un rango de rompimiento de las gotas de FAI de 0.01% a 0.10%, aunque esto también depende de la fuerza aplicada. El uso de intercambiadores aniónicos en algunos sistemas y de NaOH como agente de desextracción puede elevar ligeramente el rompimiento hasta 1% o 2% (Draxler y Marr, 1986).
- *Ósmosis.* El transporte de agua a través de la fase de membrana es un efecto desfavorable que puede presentar por diferencia de concentraciones de electrolitos y otros compuestos entre las fases interna y externa y desencadena que la solución interna concentrada se diluya nuevamente y disminuya la fuerza conductora de la transferencia de masa del soluto, lo que impide que se obtengan soluciones de FAI altamente concentradas con el soluto. Algunos extractantes y surfactantes hacen posible este fenómeno, actuando como acarreadores de las



moléculas de agua por la fase de membrana. La aplicabilidad de un sistema de MLE a escala industrial depende de encontrar una solución apropiada a este problema (Draxler y Marr, 1986).

- *Hinchamiento (swelling)*. Se refiere al fenómeno en el que se presenta un aumento del volumen de la emulsión durante el proceso extractivo debido a la incorporación de volumen de FAE en la FAI, lo cual generará que el soluto que ya ha sido concentrado en FAI se diluya, impidiendo obtener una solución de FAI altamente concentrada y reduciendo la fuerza conductora de la transferencia de masa, disminuyendo la eficiencia de separación, incrementando la posterior posibilidad de rompimiento de la membrana y provocando cambios en las propiedades reológicas de la emulsión, lo que dificulta el transporte y la separación (Wan y Zhang, 2002).

En general, los procesos de rompimiento y reagrupamiento de las gotas de una emulsión dan lugar a diversos fenómenos que se relacionan con la inestabilidad. Los más comunes son los que a continuación se describen.

- *Cremado*. Es el proceso por el cual las gotas flotantes de emulsión tienden a subir a la parte superior de un recipiente, de forma que pueden identificarse áreas con aspecto más denso (Robins, 2000). En general, para densidades de líquidos dadas, la formación de crema ocurrirá más lentamente cuanto mayor sea la carga eléctrica en las gotas y mayor la viscosidad de la emulsión (Schramm, 2005).
- *Sedimentación*. Es igual al proceso de cremado, pero en dirección contraria (Robins, 2000). Estos fenómenos resultan de la acción de la gravedad que se impone sobre la difusión browniana de las partículas/gotas. El asentamiento por gravedad puede ocurrir cuando la densidad del aceite es mayor que la del medio (emulsión O/W) o, con emulsiones de agua en aceite, cuando la densidad de las gotas acuosas es superior a la de la fase oleosa, aunque en el primer caso es más común que ocurra la formación de crema, ya que la mayoría de los aceites tienen densidades más bajas que la fase acuosa continua (Tadros, 2004).
- *Floculación*. Es el proceso por el cual dos o más gotas de la fase dispersa se unen como agregados y, en la mayoría de las macroemulsiones, se trata de un proceso reversible. La floculación provoca dos efectos principales que son perjudiciales para la estabilidad de la emulsión, uno es el aumento en el tamaño efectivo de las partículas aumentando la velocidad de cremado y el segundo es un aumento en la probabilidad de coalescencia, ya que la floculación precede a la coalescencia (Borwankar y col., 1992).
- *Inversión de fases*. Fenómeno por el que la fase dispersa y el medio continuo se intercambian y el medio continuo pasa a estar disperso formando las gotas, mientras que las gotas dispersas pasan a formar la fase continua. Por ejemplo, una emulsión O/W que se convierte en una del tipo W/O y viceversa (Tadros, 2004). La fase dispersa y la fase continua cambian su rol en el arreglo de la emulsión, de forma que las del tipo W/O pasan a ser O/W y las O/W se vuelven W/O. Esto puede ocurrir



por cambios en el volumen de las fases o en la viscosidad, así como por la adición de algún aditivo específico, por ejemplo, electrolitos fuertes.

- *Coalescencia.* Luego de que ocurre la floculación, las gotas más próximas entre sí están separados por una delgada película de fase continua. Bajo las diversas fuerzas que actúan sobre la película (cinética o gravitacional), ésta tiende a drenar y romperse, dando como resultado la coalescencia de las gotas, es decir, su unión para dar lugar a gotas más grandes, reduciendo su número (Borwankar y col., 1992).
- *Maduración de Ostwald.* Este fenómeno de difusión molecular surge de la polidispersidad de la emulsión y la diferencia de solubilidad entre gotas pequeñas y grandes, generando el crecimiento de las gotas más grandes hasta la desaparición de las más pequeñas. Los tamaños de gota pequeños favorecen la estabilidad contra la sedimentación o cremado porque el movimiento browniano y la velocidad de difusión son más altos que la tasa de sedimentación o formación de crema inducidas por la fuerza de la gravedad (Solans y col., 2005).

Los fenómenos anteriores representan una amenaza a la estabilidad de la emulsión, por lo que ésta debe ser formulada buscando evitar que se presenten. Así, el mayor reto en la implementación de un sistema de MLE es mantener la estabilidad de la emulsión y que, a su vez, ésta pueda romperse fácilmente para recuperar la fase interna. Dada la contradicción de ambos aspectos, deben encontrarse las condiciones que ofrezcan un balance ideal en la formulación de la membrana, maximizando su rendimiento y considerando también los efectos adversos adicionales que pueden presentarse en casos específicos, como el gradiente de presión osmótica, que puede constituir un problema para la transferencia de masa de masa en el sentido deseado (Kislik, 2010). Este tipo de efectos adversos adicionales se relacionan con los componentes presentes en cada una de las fases del sistema y su concentración, pues es importante tener en cuenta que no por estar en fases distintas los agentes que conforma la emulsión múltiples son independientes entre sí, por el contrario, la presencia de un compuesto puede afectar el comportamiento de otro y generar que no cumpla con su propósito original, entorpeciendo la transferencia de masa del soluto en el sentido correcto o desestabilizando la membrana.

2.2.5.2 Técnicas de rompimiento de emulsiones

Draxler y Marr (1986) afirmaban que, aunque se habían realizados interesantes intentos por aplicar la técnica de MLE sin romper la emulsión primaria al final del proceso, esto parecía imposible sin perder el enfoque de extracción y recuperación simultánea, además de que sólo el desarrollo de un método efectivo y económicamente rentable para romper la emulsión primaria haría posible la aplicación industrial de la técnica. Se han aplicado diversos métodos para separar las fases que conforman la emulsión primaria, como la separación térmica y la química, la centrifugación y el ultrasonido. La separación química haciendo uso de agentes demulsificadores probó ser efectiva, pero la recuperación del demulsificador en un proceso continuo por destilación resultó ser demasiado costosa para considerar su aplicación industrial. Las técnicas electroquímicas, en las que se suele recurrir al paso de corriente para la separación electrostática, se consideran viables y efectivas y comprenden la



implementación de diversos dispositivos que aplican corriente directa y alterna, de forma que, tanto el voltaje aplicado como la frecuencia tiene una influencia importante.

En el caso de la separación térmica, se suele recurrir al choque térmico, en el que se congela la emulsión para posteriormente descongelarla a una temperatura que no afecte al soluto de interés, basándose en la diferencia de puntos de fusión de las fases, que permitirá su reordenamiento. La técnica seleccionada para la separación de la emulsión primaria puede no ser lo suficientemente efectiva, luego de ser aplicada, para separar completamente las fases en un solo intento, por lo que es una opción recurrir a la combinación de técnicas de separación, por ejemplo separación técnica y centrifugación, o bien, a la aplicación de más de un ciclo de rompimiento, por ejemplo, centrifugar varias veces, o congelar y descongelar en diversas ocasiones hasta la total recuperación de la FAI y la FO por separado.

2.2.6 Aplicaciones y ventajas

Las MLE constituyen una técnica de separación con múltiples ventajas, como lo es la posibilidad de realizar la extracción y desextracción en un solo paso, es decir, se extrae y se recupera al soluto de interés de forma simultánea, lo que implica tiempos menores de operación para lograr el mismo resultado que el obtenido en un tiempo mayor con otras técnicas que llevan a cabo ambos procesos como pasos independientes. Además, el uso de volúmenes bajos de fase orgánica que se traduce en menor consumo de solventes orgánicos y, por tanto, en menor gasto de reactivos y reducción del impacto ambiental, es otro de los aspectos que hacen sumamente atractiva a esta técnica, sumado al hecho de disponer de elevadas áreas interfaciales para la transferencia de masa y a la facilidad de operación de los sistemas, así como a su versatilidad, que les permiten ser adaptados a una amplia gama de aplicaciones.

De entre todas estas posibles aplicaciones, destacan el fraccionamiento de hidrocarburos, el reemplazo de reacciones heterogéneas en procesos catalíticos y en extracción de productos de fermentación, el tratamiento de aguas residuales, la eliminación de compuestos orgánicos (fenol y anilina, por ejemplo), los procesos bioquímicos, la extracción de penicilina y otros fármacos, así como la recuperación de iones metálicos. Trabajos previos reportaron el uso de MLE para la recuperación de salicilatos (Frankenfeld y col., 1976), barbitúricos (Chiang y col., 1978), sulfato de quinina (Morimoto y Sugibayashi, 1982), ácido salicílico (Morimoto y col., 1979), penicilina G (Lee y Lee, 1992; Lee, 1994), ácido acetil-salicílico, paracetamol (Assouly y col., 2002), naproxeno, ibuprofeno (Razo y col., 2014), entre otros; por lo que se considera una alternativa viable para extraer fármacos de sistemas acuosos, como las aguas residuales, lo que también permite pensar que su uso puede ser extensivo a la remoción de otros contaminantes orgánicos emergentes. Otros ejemplos concretos de aplicaciones destacadas de esta técnica son la separación de metales, en concreto la recuperación de zinc de aguas residuales textiles, la recuperación de níquel de soluciones galvánicas gastadas, la recuperación de uranio y cobre, la disposición de metales pesados en plantas metalúrgicas y



plantas de incineración, la remoción de fenoles y de amonio provenientes de la industria, así como las aplicaciones bioquímicas y otras relacionadas a la ingeniería ambiental (Kaminski y Kwapinski, 2000).

Ejemplos específicos de trabajos previos en los que la aplicación de las MLE como método de separación tuvo un papel protagonista son la separación de anilina de aguas empleando una fase orgánica de queroseno, monooleato de sorbitán (Span 80) como surfactante y una solución de HCl como fase acuosa interna (Devulapalli y Jones, 1999); la extracción selectiva de Cr (VI) de soluciones ácidas multicomponentes usando queroseno para la fase orgánica, Span 80 como surfactante, tributilfosfato (TBP) como extractante y una solución de carbonato de amonio para la fase acuosa interna (Kumbasar, 2010); la remoción de tintes catiónicos de agua empleando ultrasonido en la preparación de la emulsión y usando hexano como diluyente orgánico, Span 80 como surfactante, ácido di(2-etilhexil) fosfórico (D2EHPA) como extractante y una solución de ácido sulfúrico como fase acuosa interna (Djenouhat y col., 2008); la remoción de aminas aromáticas de aguas usando heptano como fase orgánica, Span 80 como surfactante y una solución de ácido clorhídrico como fase acuosa interna (Barad y col., 2010); además de la extracción de zinc de soluciones acuosas usando queroseno como fase orgánica, Span 20 como surfactante, D2EHPA como extractante y una solución de ácido sulfúrico como fase acuosa interna (Ontiveros y col., 2008).

En el caso concreto del diclofenaco, Kohli y colaboradores (2019) hicieron uso de una variante de las membranas líquidas a la que denominan PEHSFSD, por las siglas en inglés de *Pseudo-emulsion hollow fiber strip dispersion*, que es una combinación entre MLE y MLS que funciona como una pseudo-emulsión formada por la fase orgánica y la de stripping, la cual está en la coraza del sistema, mientras que la solución de alimentación entra por las fibras huecas y se forma un complejo entre la forma aniónica del DCF y el D2EHPA protonado, haciendo uso de HCl en la fase de stripping. En dicho sistema, la hidrofobicidad y la fuerza capilar en la fase de membrana favorecen la formación y difusión del complejo DCF-D2EHPA en los poros de la fibra hueca. La Tabla II.1 presenta un resumen de lo reportado en diversas investigaciones publicadas, cuyo objetivo fue la remoción de fármacos de un medio acuoso, para distintos fines, haciendo uso de sistemas de MLE.

De esta forma, se tiene que las MLE constituyen una alternativa para la separación y recuperación de especies de interés en solución, que se puede catalogar como ampliamente versátil y mucho más fácil y económica de aplicar que otras técnicas con el mismo propósito, como la implementación de columnas de extracción que operan en la industria. A pesar de ello, se trata de una tecnología en la que aún hay áreas de oportunidad, aspectos que investigar y parámetros que optimizar para maximizar la selectividad y eficiencia del proceso, lo que convierte a las MLE en un atractivo tema de estudio.



Tabla II.1. Sistemas de extracción de fármacos.

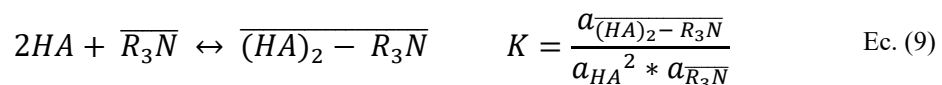
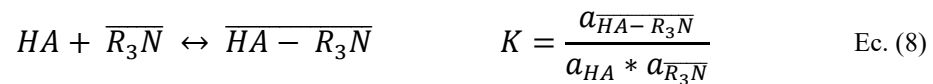
Fármaco	Disolvente	Extractante	Surfactante	Resultado	Referencia
Clorfeniramina	n-dodecano Parleam 4	Lecitina de soya	Abil ® EM 90	100% de extracción 75% de recuperación	(Razo y col., 2018)
Diclofenaco	n-heptano	D2EHPA (ácido di-2-etilhexil fosfórico)	NA	97.50% de extracción	(Kohli y col., 2019)
Diclofenaco	Diclorometano	TBAB (bromuro de tetrabutilamonio)	Span 80	99.65% de extracción	(Seifollahi y Rahbar, 2017)
Diclofenaco	n-heptano	TOA (tri-n-octilamina) TBP (tri-n-butilfosfato) D2EHPA (ácido di-2-etilhexilfosfórico)	Span 80 y Span 20	< 50% de extracción > 90% de extracción > 95% de extracción	(Gupta y col., 2019)
Ibuprofeno	Parleam 4	TOA (tri-n-octilamina)	Abil ® EM 90	> 99.90% de extracción > 99% de recuperación	(Razo y col., 2014)
Ibuprofeno y Ketoprofeno	n-hexano	-	Span 80	99.30% de extracción de ibuprofeno 97.40% de extracción de ketoprofeno	(Dâas y Hamdaoui., 2014)
Paracetamol	n-hexano	Aliquat 336 (cloruro de trioctilmetilamonio)	Span 80	99% de extracción ~99% de recuperación	(Chaouchi y Hamdaoui., 2014)
Vancomicina	Aceite de girasol	D2EHPA (ácido di-2-etilhexilfosfórico)	Span 80	~100% de extracción ~70% de recuperación	(Daraei y col., 2022)



2.3 USO DE AMINAS TERCIARIAS Y DE DISOLVENTES ORGÁNICOS PARA LA EXTRACCIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Los extractantes de aminas alifáticas, los hidrocarburos y reactivos con fósforo en su estructura han sido preferentemente usados para la extracción reactiva de ácidos carboxílicos, tanto para los monocarboxílicos como para aquellos que son multifuncionales en los grupos que contienen. Se ha estudiado la extracción reactiva de ácido succínico con tripropilamina (TPA) en varios diluyentes, encontrando mejores eficiencias de extracción a medida que se aumenta la concentración de extractante; también se ha estudiado la extracción de ácido cítrico y glicólico con Alamine 336 y tri-n-octilamina (TOA) y de ácido propiónico y tartárico con Alamine 336. En otros trabajos, la tri-n-octilamina (TOA) y la tri-iso-octilamina (TIOA) se usaron con diluyentes inertes y activos para probar su influencia en la extracción de los ácidos. El óxido de trialquilfosfina y la TOA se han usado para extraer ácido glicólico y glioxílico, la TOA también ha servido para la extracción de ácido butírico, de ácido dimetilciclopropano carboxílico y de ácido levulínico. Estos ejemplos de sistemas de extracción incluyen procesos de extracción reactiva y de extracción líquido-líquido (Uslu y Kirbaslar, 2008).

Para la extracción de ácido levulínico con TOA, Uslu y Kirbaslar (2008) consideran que la TOA reacciona únicamente con la forma no disociada del ácido, ya sea como monómero o como dímero, formando un complejo sin carga, aunque las ecuaciones que presentan pueden hacerse extensivas a especies disociadas, iones hidrógeno o especies aniónicas radicales de ácidos, como se observa en la literatura de extracción de ácidos con aminas. En las Ecuaciones 8 y 9, se presenta su propuesta para las reacciones de extractante amínico con ácido como monómero y dímero, respectivamente, así como las constantes de equilibrio en cada caso.



La extracción física con solventes orgánicos altamente puros no ha sido confirmada como la opción más apropiada para la recuperación de algunos ácidos orgánicos sin la presencia de compuestos de amina o fosfóricos que puedan actuar con acarreadores. Los ácidos orgánicos tienen afinidad por el agua, pero bajos coeficientes de distribución, por lo que los diluyentes puros podrían no extraer eficientemente al soluto, mientras que un modificador influye en el poder extractante de las aminas. Cuando las sales de aminas con ácidos carboxílicos son ligeramente solubles en medio acuoso también cobra relevancia el rol del modificador, que mejora la solubilidad de las sales en la fase extraída. Se ha examinado la recuperación de



ácidos carboxílico mediante extracción líquido-líquido con aminas terciarias alifáticas disueltas en medio orgánico, también se ha reportado el comportamiento y fuerza básica de algunos tipos de extractantes versátiles en la extracción reactiva. La fuerza básica incrementa con el orden de la amina, una amina terciaria tiene mayor fuerza que una secundaria (Fatih y Uslu, 2012).

Además, las aminas alifáticas de cadena larga son extractantes efectivos para la separación de ácidos carboxílicos de soluciones acuosas diluidas. Las interacciones químicas específicas entre las aminas y las moléculas de ácido para formar complejos ácido-amina en la fase extractante permite que más ácido sea extraído del medio acuoso. Generalmente, los extractantes de amina se disuelven en diluyentes con una cetona, un alcohol, cloroformo, etc., pues los solventes orgánicos diluyen el extractante a la concentración deseada y controlan la viscosidad y densidad de la fase solvente. Factores como la naturaleza y concentración del extractante y el diluyente usado afectan considerablemente el proceso de extracción. La naturaleza del diluyente afecta la basicidad de la amina y la estabilidad del par iónico asociado en la fase extractante, además de que pueden formar enlaces de hidrógeno con el oxígeno del ácido carboxílico. En diversas investigaciones, los diluyentes polares han mostrado mejores resultados para mejorar el poder de extracción de las aminas que los no polares. Para la extracción de ácidos con aminas se han propuesto cuatro mecanismos: intercambio aniónico, formación de par iónico, formación de puentes de hidrógeno y solvatación; el mecanismo depende de la fuerza del extractante basado en amina, para aminas de basicidad similar o mayor que la del anión del ácido la extracción es gobernada por la formación de un par iónico. La formación de puentes de hidrógeno para ácidos no disociados es importante sólo en la extracción de bases débiles, dicho carácter débil o fuerte depende de la basicidad específica del extractante (pK_a , pK_b) (Qin y col., 2003).



CAPÍTULO III: ***METODOLOGÍA***



Con anterioridad se ha descrito que, al implementar sistemas de MLE para la separación y recuperación de una molécula de interés, es frecuente que éstos se acompañen de estudios preliminares de ELL que permitan fijar puntos de partida para la realización de los experimentos con membranas líquidas. En este capítulo se describe la metodología empleada en dichos estudios preliminares, así como el procedimiento aplicado para la preparación de los sistemas de emulsiones dobles y su caracterización.

3.1. ESTUDIOS PRELIMINARES DE EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO

Los experimentos de ELL llevados a cabo se pueden dividir en dos categorías en función del sentido de la transferencia de masa que siguió el DCF. En los experimentos de extracción, el fármaco fue llevado desde una fase acuosa (FA) hasta una fase orgánica (FO), mientras que en los experimentos de desextracción el fármaco se trasladó desde una fase orgánica hasta una fase acuosa de constitución distinta a aquella en la que estaba inicialmente diluido.

3.1.1 Reactivos y soluciones

Para la fase acuosa del proceso extractivo se usó diclofenaco en forma de sal sódica ($C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$), que es como suele distribuirse para mejorar sus propiedades de solubilización. La Figura III.1 muestra la estructura química del anión de DCF luego de que la sal se disocia en solución acuosa y que también corresponde a la forma desprotonada del ácido monocarboxílico. El compuesto usado fue de la marca Sigma Aldrich con 100% de pureza y, como componente adicional de la FA, se empleó fosfato monobásico de sodio (monohidratado, $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$) de Karal, grado reactivo ACS con 99.18% de pureza. Además, se utilizó hidróxido de sodio (NaOH), grado reactivo analítico con $\geq 97\%$ de pureza, y ácido fosfórico (H_3PO_4), con 85% de pureza, para realizar los ajustes de pH correspondientes, ambos reactivos fueron de la marca Karal.

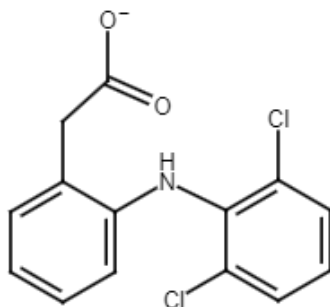


Figura III.1. Estructura química de la forma desprotonada del diclofenaco.



La fase orgánica de un proceso de ELL debe estar constituida por un diluyente. Se sabe que los diluyentes no polares, como los hidrocarburos alifáticos, puede extraer un ácido carboxílico en su forma neutra. El n-dodecano ($C_{12}H_{26}$) es un buen ejemplo de ello, pues se ha empleado con anterioridad para la extracción física de ácidos monocarboxílicos por ELL y en sistemas de membranas líquidas, constituyendo la fase de membrana ya que su baja viscosidad, apenas un poco mayor que la del agua, lo vuelve una opción atractiva (Kohli y col., 2019; Molinari y col., 2006; Gupta y col., 2019). En este trabajo se usó n-dodecano de Karal, grado reactivo analítico con $\geq 99\%$ de pureza, cuya estructura química se presenta en la Figura III.2.

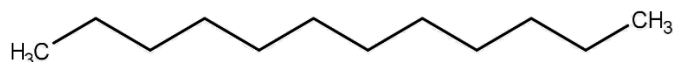


Figura III.2. Estructura química del dodecano.

Es frecuente que en estas técnicas extractivas se recurra al uso de agentes acarreadores en fase orgánica, que facilitan el transporte de masa de la especie de interés de una fase a otra al establecer interacciones específicas con ésta. Las aminas terciarias de cadena larga han probado ser efectivos extractantes para separar ácidos carboxílicos de soluciones acuosas y la tri-n-octilamina (TOA), en particular, ha sido empleada para la separación de este tipo de compuestos arrojando elevados rendimientos de extracción al protonarse y reaccionar con los ácidos carboxílicos desprotonados, dando lugar a un proceso de extracción reactiva, además de que su elevada hidrofobicidad la hace apta para ser incorporada a la fase orgánica (Qin y col., 2003). Para la realización de estos experimentos, se empleó tri-n-octilamina ($C_{24}H_{51}N$) de Sigma Aldrich, con 98% de pureza, cuya estructura química se muestra en la Figura III.3.

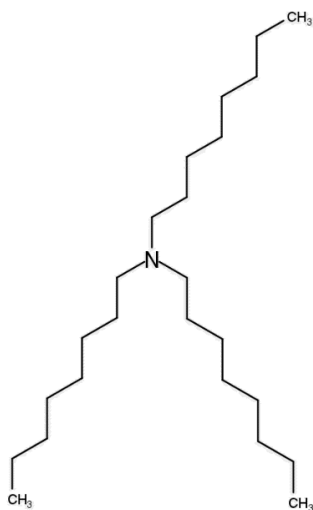


Figura III.3. Estructura química de la tri-n-octilamina.



Para la FA o de alimentación de los procesos de extracción, se preparó una solución de 50 ppm de DCF en NaH_2PO_4 0.10 mol/L, cuyo pH fue previamente ajustado con soluciones de NaOH 0.10 mol/L y de H_3PO_4 0.10 mol/L. La FO se preparó agregando la cantidad correspondiente de TOA a un determinado volumen de dodecano, según la concentración requerida (0, 0.01, 0.025, 0.05, 0.10, 0.25, 0.50, 1.00 y 2.00% m/V).

Para la fase acuosa o receptora de los procesos de desextracción, se utilizaron como agentes de desextracción o stripping hidróxido de sodio (NaOH), con $\geq 97\%$ de pureza, y bicarbonato de sodio (NaHCO_3), con pureza de $\geq 99.7\%$, ambos grado reactivo analítico de la marca Karal, y las fases orgánicas fueron recicladas de los experimentos anteriores de extracción. Esta fase de despojo se preparó diluyendo el agente de desextracción en agua de acuerdo con la concentración requerida (0.025, 0.05, 0.075, 0.10, 0.15 y 0.20 mol/L). Para la preparación de todas las soluciones y para la operación de todos los procesos experimentales se usó agua desionizada.

3.1.2 Procedimiento

Luego de preparar todas las soluciones necesarias y tener listas las fases, se midió el pH de la FA en un pH-metro *Oakton pH 700*, y se colocaron 10 mL de ésta en un frasco para agregar enseguida el mismo volumen de FO. Una vez verificado que el frasco estuviera correctamente sellado, fue llevado a un agitador tipo ping-pong *Eberbach LT*, donde se colocó en un ángulo de 45° y se dejó en agitación a 140 rpm durante una hora, excepto para el estudio cinético en el que los tiempos fueron variables. Después de este tiempo, los frascos fueron retirados del agitador y, una vez que fue evidente la separación física de las fases, cada una de ellas fue sacada del frasco, por separado, con una pipeta Pasteur y colocada en tubos de plástico, donde se verificó el volumen recuperado de las dos fases. A la FA se le midió el pH y se cuantificó su contenido de DCF en el espectrofotómetro UV-Vis *Varian Cary 50 Probe*, a una longitud de onda de 276 nm. En la Figura III.4 se presenta un esquema general del proceso de extracción.

Posteriormente, el mismo procedimiento fue repetido para la realización del estudio de desextracción, usando como FA hidróxido de sodio o bicarbonato de sodio, a las concentraciones ya mencionadas en la sección 3.1.1, y como FO dodecano + TOA + DCF. En la Figura III.5 se presenta un esquema general del proceso de desextracción para la recuperación del DCF.

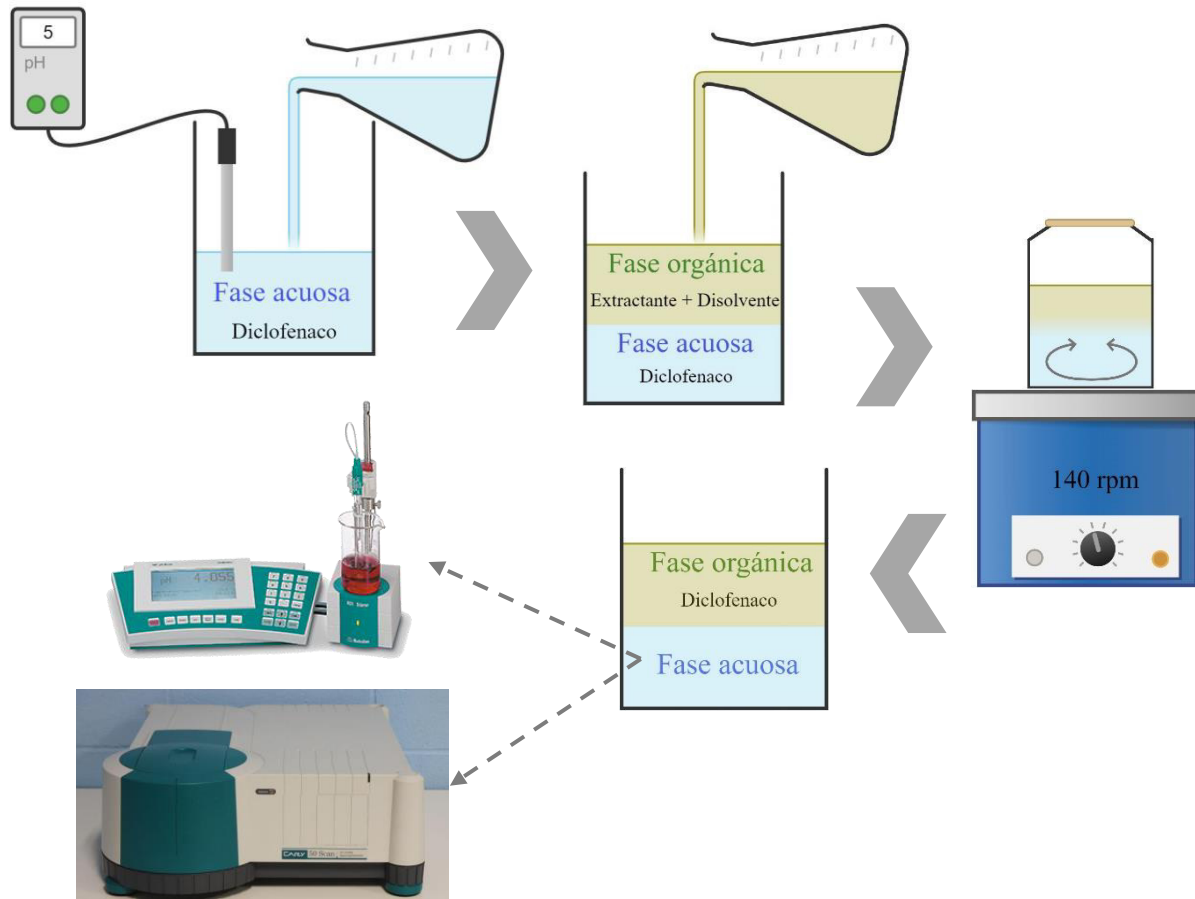


Figura III.4. Esquema general del proceso del proceso de extracción de diclofenaco por ELL.

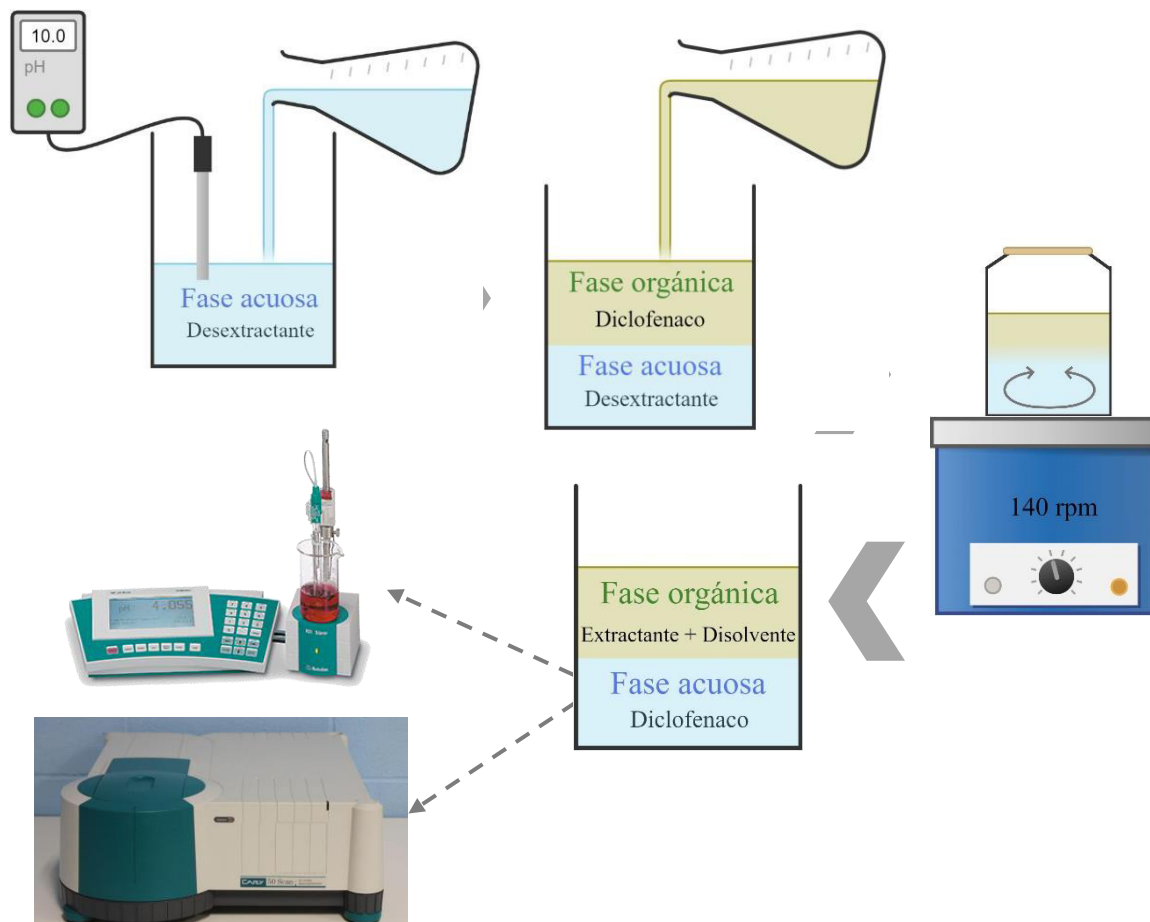


Figura III.5. Esquema general del proceso del proceso de desextracción de diclofenaco por ELL.

3.1.3 Cálculo de concentraciones y rendimientos de proceso

Para el cálculo de la concentración de DCF en FA, ésta se sometió a un análisis cuantitativo por espectrofotometría UV-Vis, obteniéndose un valor de la absorbancia de cada muestra. No obstante, antes del análisis de la muestra, se hacen las lecturas de absorbancia de cada punto de la curva de calibración y del blanco reactivo. En el Anexo 1 se muestra una curva de calibración para una FA constituida por DCF en NaH_2PO_4 0.1 mol/L, para los procesos de extracción, en concentraciones de 0, 10, 20, 30, 40 y 50 ppm. Se graficaron concentraciones vs absorbancias y se realizó un ajuste lineal de los datos de cada punto de la curva, obteniéndose una ecuación de primer grado.

$$\begin{array}{l} \text{Ecuación de} \\ \text{la recta} \end{array} \left\{ \begin{array}{l} y = mx + b \\ \text{Abs} = m[\text{DCF}] + b \end{array} \right. \begin{array}{l} \text{Ec. (10)} \\ \text{Ec. (11)} \end{array}$$



En una ecuación típica de la recta, y representa el valor de la ordenada en el gráfico, m la pendiente, x el valor de la abscisa y b la ordenada al origen. Haciendo la analogía con la ecuación que describe a una curva de calibración (Ecuación 11), el valor de la absorbancia, Abs , en el eje de las ordenadas representa a y y el valor de las concentraciones de diclofenaco, $[DCF]$, representa a x . Del ajuste lineal se obtienen m y b y se despeja el valor de concentración de diclofenaco para obtener su valor exacto en la fase acuosa, $[DCF]_{FA}$, restando de la absorbancia medida, Abs , el valor de la absorbancia del blanco reactivo, Abs_{bco} , y considerando el factor de dilución si es que la muestra fue previamente diluida.

$$[DCF]_{FA} = \frac{(Abs - Abs_{bco}) - b}{m} * Factor\ de\ dilución \quad Ec. (12)$$

En el caso de la fase de alimentación preparada a partir de una solución patrón, se conoce su concentración real, $[DCF]_{inicial}$, por la Ecuación 13 y para aquellas muestras que fueron diluidas en un determinado volumen de medio acuoso libre de fármaco antes de medir su absorbancia, el factor de dilución se calcula por la Ecuación 14.

$$[DCF]_{inicial} = \frac{[DCF]_{soln.patrón} * V_{alíc.}}{V_{inicial}} \quad Ec. (13)$$

$$Factor\ de\ dilución = \frac{V_{total}}{V_{alíc}} \quad Ec. (14)$$

Donde $[DCF]_{soln.patrón}$ se refiere a la concentración de diclofenaco en la solución patrón y $V_{alíc.}$ al volumen de la alícuota tomada para diluir la solución correspondiente, en este caso la solución patrón, hasta un volumen total V_{total} , que en la preparación de la FA de alimentación se representa por $V_{inicial}$.

La concentración inicial de DCF en FO en los procesos de extracción es de 0 y su concentración final se calcula por balance de materia, pues al conocer las cantidades iniciales y final de fármaco en FA y entendiendo que todo el fármaco que no está en FA al final del proceso se trasladó hasta la FO, es posible hacer uso de la Ecuación 15.

$$[DCF]_{FO\ final} = [DCF]_{FO\ inicial} + ([DCF]_{FA\ inicial} - [DCF]_{FA\ final}) \quad Ec. (15)$$

Donde $[DCF]_{FO\ inicial}$ y $[DCF]_{FO\ final}$ son las concentraciones inicial y final de diclofenaco en fase orgánica, respectivamente, mientras que $[DCF]_{FA\ inicial}$ y $[DCF]_{FA\ final}$ son las



concentraciones inicial y final de diclofenaco en fase acuosa, respectivamente. La eficiencia o rendimiento del proceso se expresa a través del porcentaje de extracción, $\%E$, que se calcula a través de la Ecuación 16 y el coeficiente de distribución se calcula con la Ecuación 17.

$$\%Extracción = \left(\frac{[DCF]_{FA\ inicial} - [DCF]_{FA\ final}}{[DCF]_{FA\ inicial}} \right) * 100 = \frac{[DCF]_{FO\ final}}{[DCF]_{FA\ inicial}} * 100$$

Ec. (16)

$$D = \frac{\sum [DCF]_{FO}}{\sum [DCF]_{FA}}$$

Ec. (17)

Donde $[DCF]_{FO}$ y $[DCF]_{FA}$ representan la concentración total de diclofenaco en fase orgánica y en fase acuosa, respectivamente, en cualquier forma química en que se encuentre.

Para los procesos de desextracción, la concentración inicial de fármaco en FA es de 0 y la curva de calibración se preparó diluyendo una alícuota de la solución patrón de DCF en cierto volumen de solución de NaOH a la concentración requerida por el experimento, para obtener los puntos con concentraciones de fármaco de 0, 10, 20, 30, 40 y 50 ppm. En el Anexo 2 se presenta una curva de calibración de DCF en solución de NaOH 0.15 mol/L. La concentración final de fármaco en la fase acuosa se calculó con la Ecuación 12 y la concentración final en fase orgánica se calculó por balance de masa, haciendo uso de la Ecuación 15. La concentración inicial en FO es conocida de los experimentos anteriores de extracción.

La eficiencia o rendimiento del proceso se expresa a través del porcentaje de desextracción, $\%Desextracción$, que se calcula a través de la Ecuación 18 y el coeficiente de distribución se calcula con la Ecuación 17.

$$\%Desextracción = \left(\frac{[DCF]_{FA\ final}}{[DCF]_{FO\ inicial}} \right) * 100$$

Ec. (18)



3.2 MEMBRANAS LÍQUIDAS EMULSIONADAS

3.2.1 Preparación de la emulsión primaria y la fase de alimentación

3.2.1.1 Reactivos y soluciones

La fase acuosa externa o fase de alimentación se preparó de la misma forma que la FA en los procesos de extracción descritos en la sección 3.1. Para la fase orgánica también se repitió el uso del disolvente n-dodecano y el extractante tri-n-octilamina; sin embargo, para formar la emulsión doble que requieren los sistemas de MLE, debe agregarse un agente emulsificador que estabilice la membrana y favorezca la interacción entre fases. Este agente suele ser un surfactante seleccionado de acuerdo con el tipo de emulsión que se quiere formar; en este caso, se trata de emulsiones W/O/W.

La dimeticona Cetyl PEG/PPG-10/1 es el copolímero de la dimeticona cetílica y un derivado alcoxilado con una media de 10 moles de óxido de etileno y 1 mol de óxido de propileno, conocida comercialmente con el nombre de Abil® EM 90, cuya estructura se muestra en la Figura III.6. Se trata de un copolímero polisiloxano-polialquil-poliéter, comúnmente usado para la estabilización de emulsiones W/O y aplicado en formulaciones destinadas al cuidado personal, como emoliente y antiespumante en aplicaciones cosméticas y como surfactante lipofílico no iónico, con un valor de HLB de 5, en sistemas de emulsiones simples y dobles con aplicaciones diversas (Choi y col., 2009; Waqas y col., 2016). En la literatura se ha reportado su uso en sistemas de membranas líquidas destinadas a la extracción de alguna molécula específica (Das, 2016; Razo y col., 2014; Razo y col., 2018), en la formación de dobles emulsiones aplicadas a la liberación controlada de fármacos y otros marcadores (Geiger y col., 1998; Sela y col., 1995; Courtois y col., 2009; Hai & Magdassi, 2004), en técnicas de polimerización interfacial encaminadas a la síntesis de microcápsulas (Polenz y col., 2015), en botánica (Waqas y col., 2016) y demás trabajos que requieren la estabilización de un interfase W/O, por tanto, se incorporó a la fase de membrana del presente sistema para estabilizar la doble emulsión y favorecer la formación de gotas pequeñas, que permitan disponer de mayor área interfacial para la transferencia de masa.

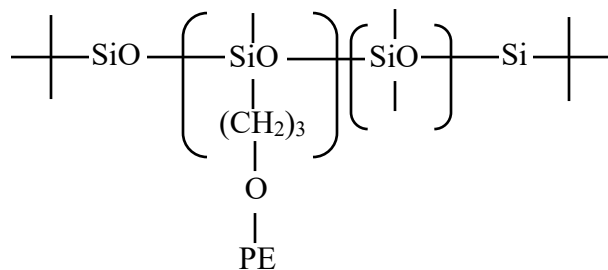


Figura III.6. Estructura química del Abil® Em 90.



Por lo anterior, se optó por usar Abil® EM 90 (Cetil PEG/PPG-10/1 Dimeticona) de Evonik, Química Carayani. También se hizo uso del disolvente Parleam 4 (Poliisobuteno hidrogenado, C13-16 Isoparafina) de Rossow Cosmetiques, cuya estructura se muestra en la Figura III.7, y de alcoholes con diversos largos de cadena como modificadores. Los alcoholes empleados fueron metanol (CH₃OH de Karal, grado reactivo analítico con ≥99.5% de pureza), etanol (CH₃CH₂OH de Karal, grado reactivo analítico con ≥99.8% de pureza), butanol (CH₃(CH₂)₃OH de Sigma Aldrich con ≥99.4% de pureza), 2-etil-1-hexanol (C₈H₁₈O, marca Sigma Aldrich con ≥99.6% de pureza), octanol (CH₃(CH₂)₇OH de J. T. Baker) y decanol (C₁₀H₂₂O, marca Sigma Aldrich con ≥98% de pureza). En la fase acuosa interna se trabajó con hidróxido de sodio, igual que como se describió en la sección 3.1 para los procesos de desextracción.

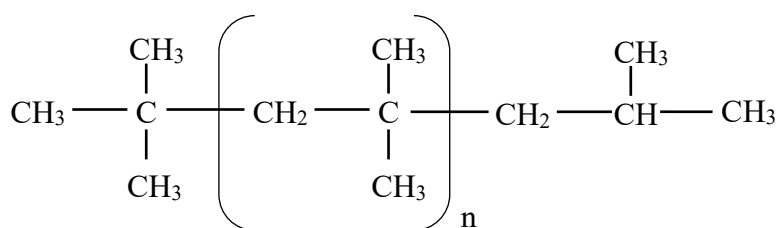


Figura III.7. Estructura química del Parleam 4.

Adicionalmente, se utilizó cloruro de sodio (NaCl) Karal con ≥99% de pureza en la conformación de una FAE sin fosfatos y se usó ácido clorhídrico (HCl al 37%) de la marca Karal para ajustar su pH. Además, se utilizó queroseno marca Karal, grado reactivo, para la caracterización de la emulsión primaria.

Se prepararon dos curvas de calibración para la determinación cuantitativa del contenido de fármaco en las dos fases acuosas (FAE y FAI), la cual se llevó a cabo por espectrofotometría UV-Vis. Las soluciones que constituyeron los puntos de las curvas de calibración se prepararon tomando alícuotas de una solución patrón y diluyendo en soluciones de NaH₂PO₄ 0.10 mol/L, para la cuantificación de la FAE, y de NaOH a concentraciones variables, para la cuantificación de la FAI. El pH de la solución de NaH₂PO₄ 0.10 mol/L fue ajustado con soluciones de NaOH y H₃PO₄ 0.10 mol/L.

3.2.1.2 Procedimiento

La FAE se preparó tomando la alícuota correspondiente de la solución patrón de DCF y diluyendo en NaH₂PO₄ 0.10 mol/L a pH de 5, de forma tal que se obtuvo una fase de alimentación con una concentración de 50 ppm de fármaco. La FO se preparó agregando la cantidad correspondiente de extractante (0, 0.01, 0.10, 1, 2, 3, 4 y 5% m/V), surfactante (0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7% m/V) y modificador (0.10% m/V) a un determinado volumen de diluyente, según la concentración requerida de cada uno de los componentes. La FAI se preparó diluyendo la cantidad necesaria de NaOH (0.01, 0.025, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20 mol/L)



en agua desionizada, a fin de obtener la concentración necesaria según el estudio que se estuviera llevando a cabo. Una vez preparadas las tres fases, se midió el pH de la FAE y de la FAI en el pH-metro *Oakton pH 700* y se reservó la FAE mientras se preparaba la emulsión primaria.

Para la preparación de la emulsión W/O, se utilizó un termorecirculador *Lab-Tech LCB-6D* para controlar la temperatura. El proceso de emulsificación se llevó a cabo a 25 °C colocando un tubo Falcon con un volumen determinado de FO en el termorecirculador e introduciendo en el tubo un agitador de alta velocidad *Ultra-Turrax IKA T18DS1*. Posteriormente, se activó la agitación a 15 000 rpm y se agregó gota a gota a la FO el mismo volumen de FAI, se dejó agitar por 10 min y, finalmente, se obtuvo la emulsión primaria.

3.2.2 Extracción y recuperación por MLE

3.2.2.1 Procedimiento

Una vez preparada la emulsión primaria W/O, se llevó a cabo el proceso de extracción colocando, en un vaso de precipitado de 50 mL, 10 mL de FAE y llevándolo a una plancha con agitación magnética, que se ajusta a 300 rpm, donde se le agregó el mismo volumen de emulsión W/O. Las fases se dejaron en contacto por 5 min y luego fueron retiradas del espacio de agitación para separarlas. Con una pipeta Pasteur se extrajo todo el volumen resultante de FAE y se colocó en un tubo, mientras que en otro tubo se colocó el volumen de emulsión primaria. Se verificó el volumen recuperado de ambas fases y se midió el pH de la FAE para luego determinar su concentración de fármaco en el espectrofotómetro UV-Vis *Varian Cary 50 Probe*, a una longitud de onda de 276 nm. Para llevar a cabo la determinación espectrofotométrica de la fase acuosa, se verificó que ésta estuviera totalmente libre de partículas de FO y, de ser necesario, se sometió a centrifugación en una centrífuga *Spectrafuge 6C Labnet* a 6 500 rpm o en una microcentrífuga *Thermoscientific mySPIN12* a 12 500 rpm.

Por su parte, la emulsión W/O debe ser dispuesta para su rompimiento, lo cual se realizó por choque térmico, llevando a congelación el volumen recuperado para luego colocar el tubo en un baño María a 37 °C; adicionalmente, se colocó el tubo en centrifugación a 6 500 rpm por 10 min. Este proceso se repitió las veces que fueron necesarias, hasta conseguir la ruptura completa de la emulsión. La cuantificación del fármaco en FAI se llevó a cabo en el espectrofotómetro de UV-Vis, a 276 nm. Una vez completado en su totalidad el proceso de rompimiento de la emulsión, se verificaron los volúmenes recuperados de FAI y de FO y se midió el pH de la FAI. El contenido de DCF en FO fue determinado por un balance de materia. En la Figura III.8 se presenta un esquema general de todo el procedimiento de extracción por MLE. Todos los experimentos se llevaron a cabo en triplicado y el mismo procedimiento fue repetido para la realización de diferentes estudios, variando en cada uno de ellos diversos parámetros de interés.

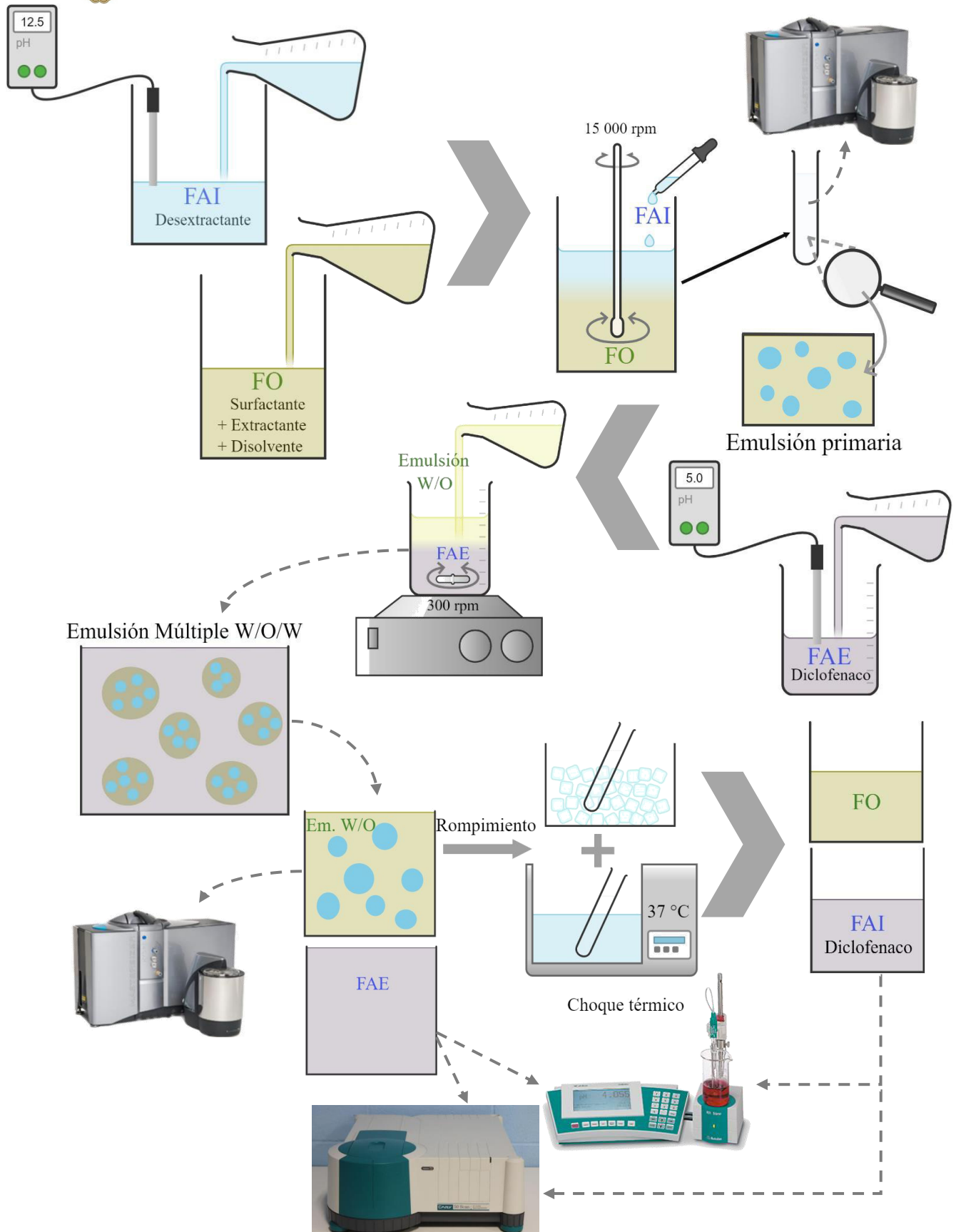


Figura III.8. Esquema general del proceso del proceso de extracción y recuperación de diclofenaco por MLE.



3.2.2.2 Cálculo de concentraciones y rendimientos de proceso

Inicialmente, las dos curvas de calibración (para FAE y FAI) se construyeron de la misma forma que en los procesos de ELL (ver Anexo 1 y 2) y se hizo uso de la Ecuación 12 para determinar la concentración de fármaco en cada muestra de fase acuosa medida. Una vez que se tuvo conocimiento de la concentración de cada una de las fases acuosas en ppm (unidades de las curvas de calibración), se procedió a calcular los miligramos de DCF en cada una de ellas, $(mg)_{DCF}$, considerando su volumen recuperado, esto se hizo a través de la Ecuación 19.

$$(mg)_{DCF} = \frac{(ppm)_{DCF} * V_F}{1000} \quad \text{Ec. (19)}$$

Donde $(ppm)_{DCF}$ se refiere a la cantidad de DCF en cada fase acuosa en ppm y V_F al volumen recuperado de la fase en mL. Una vez que se calculó la cantidad de mg de DCF en FAE al final del proceso, fue posible saber cuántos mg del fármaco fueron a la FO por un balance de materia como el planteado en la Ecuación 12 y, al calcular la cantidad de mg de DCF en FAI, se pudo saber qué cantidad de fármaco se quedó en FO al final del proceso, sin llegar nunca a la fase de despojo. Finalmente, las ecuaciones que permiten calcular las eficiencias de extracción, desextracción y recuperación son las siguientes:

$$\%Extracción = \left(\frac{[DCF]_{FAE\ inicial} - [DCF]_{FAE\ final}}{[DCF]_{FAE\ inicial}} \right) * 100 \quad \text{Ec. (20)}$$

$$\%Desextracción = \left(\frac{[DCF]_{FAI\ final}}{[DCF]_{FAE\ inicial} - [DCF]_{FAE\ final}} \right) * 100 \quad \text{Ec. (21)}$$

$$\%Recuperación = \left(\frac{[DCF]_{FAI\ final}}{[DCF]_{FAE\ inicial}} \right) * 100 \quad \text{Ec. (22)}$$

Donde los términos $[DCF]$ se refieren a la cantidad de miligramos de diclofenaco en cada fase al inicio o al final del proceso, según esté indicado. Las Ecuación 20, 21 y 22 expresan las diferencias entre los conceptos de rendimiento de extracción, desextracción y recuperación, el primero se refiere a la cantidad de DCF que pasa a la FO proveniente de la FAE, el segundo se refiere a la cantidad de DCF que pasa a la FAI proveniente de la FO y el tercero se refiere a la cantidad de DCF que llega a la FAI en relación con el que se tenía en el comienzo del proceso en FAE.



3.2.3 Caracterización de la emulsión W/O

La emulsión primaria se caracteriza para conocer el diámetro de gota y la distribución de tamaños de gota. Esto se hace en un granulómetro de difracción láser, el Mastersizer 3000 de *Malvern Instruments*, que se muestra en la Figura III.9 y que permite determinar tamaños desde 10 nm hasta 3.50 mm mediante una sola ruta de medición óptica (Malvern Panalytical, s.f.).



Figura III.9. Equipo de difracción láser Mastersizer 3000.

Al hacer uso de instrumentos, como el *Mastersizer 3000*, que trabajan bajo el principio de difracción láser ya descrito, es posible la caracterización de las macroemulsiones con las que se trabaja en los sistemas de MLE. El instrumento permite obtener distintos parámetros relacionados con las dimensiones físicas de la muestra y con aspectos estadísticos que describen características del conjunto de datos recolectado. Algunos ejemplos de estos parámetros son los percentiles estándar $Dv 10$, $Dv 50$ y $Dv 90$, el primero se refiere al tamaño de partículas abajo del cual está el 10% de las gotas medidas, el segundo se refiere al tamaño en el cual el 50% de la muestra está por debajo y el otro 50% está por encima y el tercero se refiere al tamaño abajo del cual está el 90% de gotas de la muestra. El diámetro medio ponderado por volumen, $D[4,3]$, también llamado diámetro medio de momento másico o media de De Brouckere, que se obtiene directamente en las medidas del tamaño de partículas donde la señal medida es proporcional al volumen de las partículas; el diámetro medio ponderado por superficie, $D[3,2]$, también llamado diámetro medio de momento de área superficial o media de Sauter, que hace referencia al diámetro de una esfera que tiene la misma relación volumen/área superficial que una partícula de interés que va a representar, y el *Span*, que es una medida del ancho de la distribución, son otros tres parámetros que se pueden conocer a través de esta técnica de caracterización (Malvern Instruments, 2013).

Las mediciones de los diámetros y distribución de tamaños de partícula en las emulsiones se llevaron a cabo antes y después del proceso de extracción, por lo que cada emulsión fue llevada al equipo dos veces, la primera vez ocurrió después de que fue formada y la segunda después de que su volumen fue recuperado al completar la extracción, antes de llevarla a



congelación. Para que se pudiera llevar a cabo el proceso de medición, fue requerido el uso de un medio dispersante, para lo cual se empleó queroseno previamente filtrado a vacío, el cual se colocó en la unidad de dispersión húmeda del equipo hasta un nivel superior al de la válvula de drenaje. Posteriormente se activó la agitación a 1 200 rpm y el queroseno pasó por las mangueras hacia la celda de medición húmeda, por la que pasa el haz de luz que es dispersado para que un detector registre la intensidad de las señales y arroje los resultados correspondientes al tamaño de las gotas y a la distribución de estos tamaños de escala micrométrica.

Inicialmente, se hizo pasar únicamente queroseno para que el equipo lo registrara como el blanco de medición y, posteriormente, se llevó a cabo la caracterización directa de la emulsión W/O al agregarla en pequeñas gotas al medio dispersante. El equipo realizó las mediciones en 5 repeticiones. Los resultados obtenidos por esta técnica de caracterización permitieron evaluar aspectos relacionados a la estabilidad de la membrana, en conjunto con la comparación de otros parámetros, como los valores iniciales y finales de volumen de cada fase y del pH de las fases acuosas. Además, una vez que se terminó de preparar la emulsión primaria, se colocó un volumen pequeño de ésta en un vial de vidrio y se dejó en reposo, observando constantemente cambios en su aspecto, inicialmente heterogéneo, y registrando como el valor del tiempo de estabilidad aquel medido hasta antes de que se comenzara a apreciar la formación de una segunda fase.



CAPÍTULO IV:

RESULTADOS Y DISCUSIÓN EXTRACCIÓN LÍQUIDO- LÍQUIDO



En el presente capítulo se exponen y discuten los resultados obtenidos en los estudios preliminares de ELL, llevados a cabo antes del diseño de los sistemas de MLE, en los que se estudió el efecto de diversos parámetros de interés, tanto para la extracción como para la desextracción del DCF, de acuerdo a la metodología descrita en la sección 3.1.

4.1 EXTRACCIÓN DE DICLOFENACO DESDE UNA FASE ACUOSA HASTA UNA FASE ORGÁNICA

Como primera instancia, se llevaron a cabo los estudios para evaluar la eficiencia de extracción de DCF con ELL variando los siguientes parámetros: pH de la fase acuosa con una fase orgánica constituida por dodecano como diluyente, pH de la fase acuosa con una fase orgánica constituida por TOA como extractante y dodecano como diluyente, concentración de extractante en la fase orgánica, concentración inicial de DCF en la fase acuosa y tiempo de contacto entre fases (estudio cinético). Los resultados encontrados en cada uno de estos estudios se detallan a continuación.

4.1.1 Estudio de la influencia del pH de la fase acuosa en la extracción de DCF

El DCF es un ácido débil que tiene un pK_a de 4.15, debido a esto, cuando la molécula está presente en un medio con pH por encima de 4.15, predominará su forma desprotonada sobre su forma neutra y, cuando el pH del medio sea inferior a 4.15, ocurrirá el efecto inverso como puede observarse en la Figura IV.1, la cual presenta un diagrama de distribución de especies de este ácido carboxílico. Ya que el DCF empleado en estos experimentos está en forma de sal sódica, se solubiliza completamente en agua; sin embargo, con el objetivo de que no ocurrieran fenómenos posteriores de precipitación, las pruebas de pH se llevaron a cabo a partir de un valor de 5. Se variaron las condiciones de pH de la fase acuosa cargada con DCF, ajustando este parámetro directamente en la solución de NaH_2PO_4 0.1 mol/L desde 5 hasta 12 para luego diluir una cantidad determinada de fármaco en ella. Esto se hizo para una extracción con fase orgánica constituida sólo por dodecano como disolvente y para una extracción con fase orgánica constituida por dodecano y TOA 1% m/V, como disolvente y extractante, respectivamente. En la Figura IV.2 se puede observar la variación en el rendimiento del proceso de extracción a diferentes valores de pH. En ambos casos, la tendencia es decreciente, lo que indica que al aumentar el pH, aumenta la cantidad de DCF que se queda en fase acuosa, disminuyendo el porcentaje de extracción.

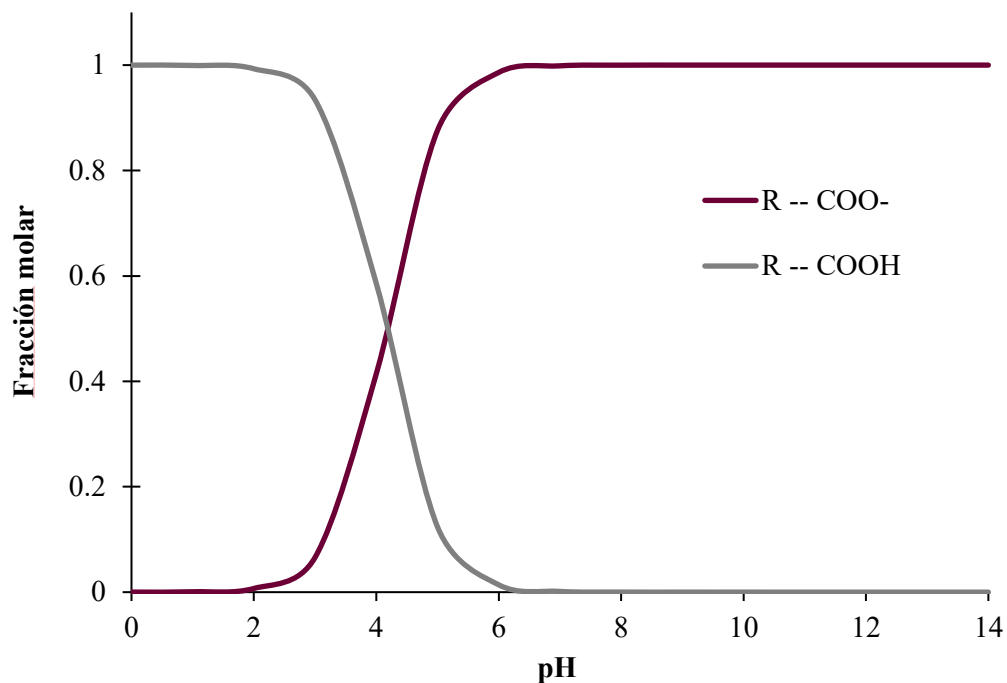


Figura IV.1. Diagrama de distribución de especies del diclofenaco.

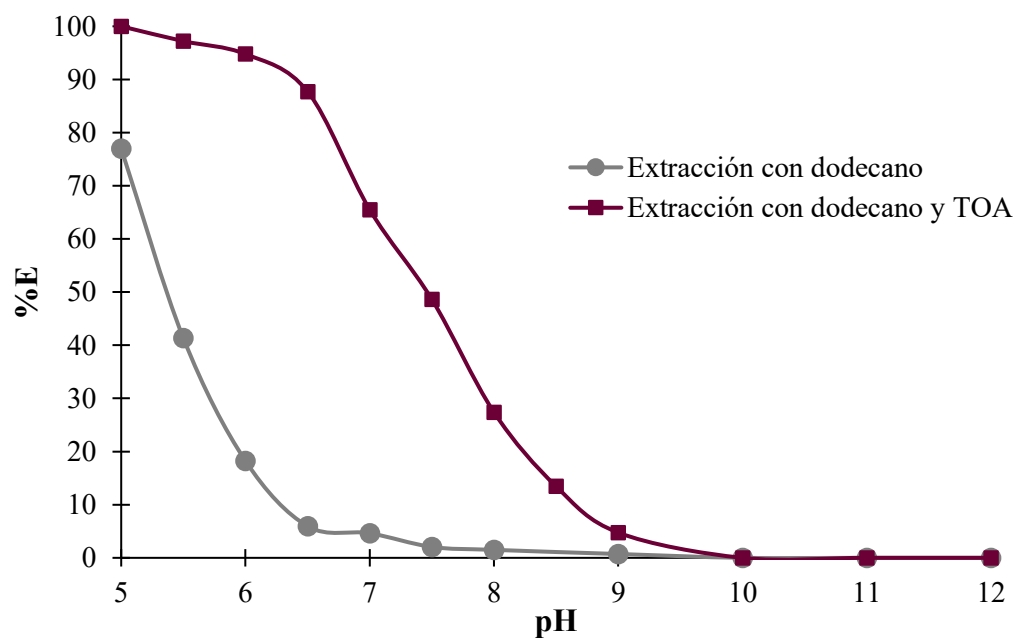


Figura IV.2. Efecto del pH en la extracción de DCF por ELL. Condiciones de extracción: Fase acuosa formada por diclofenaco disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L; fase orgánica formada sólo por dodecano y por dodecano como diluyente y TOA 1% m/v como extractante; agitación a 140 rpm por 1 hora.



Para los dos sistemas probados, los mejores resultados se obtuvieron cuando la fase acuosa se ajustó a un pH de 5; sin embargo, cuando la fase orgánica sólo estuvo constituida por dodecano, la máxima eficiencia de extracción alcanzada fue de 76.99%, mientras que al extraer con TOA se logró la extracción total de DCF desde la FA hasta la FO. El hecho de que la extracción disminuya al aumentar el pH tiene relación con las interacciones que ocurren entre la forma química predominante del diclofenaco y el dodecano, pues a mayores valores de pH hay cada vez menor presencia de la molécula en forma neutra que pueda ser solvatada por el diluyente apolar y llevada a fase orgánica.

Por otro lado, cuando se emplea una amina terciaria como extractante de una molécula de ácido monocarboxílico, ésta puede protonarse al comportarse como un nucleófilo debido al par de electrones no enlazantes en el átomo de nitrógeno (Ecuación 23) y, de esta manera, interactuar por fuerzas electrostáticas con la forma desprotonada del DCF (Ecuación 24). Lo anterior explicaría por qué la fase orgánica con TOA extrajo más que la compuesta sólo por dodecano a valores de pH por debajo de 10, aunque la tendencia de la eficiencia haya sido igualmente a la baja hasta alcanzar un 0% de extracción, ya que al aumentar la alcalinidad del medio acuoso, se incrementa la concentración de iones hidroxilo y podría estarse presentando una competencia por unirse a la amina protonada entre el anión de DCF y los iones OH^- presentes en cantidades cada vez mayores a medida que aumenta el pH (Inci, 2002; Qin y col., 2003; Wade, 2011).



4.1.2 Estudio de la influencia de la concentración de extractante (TOA) en la extracción de DCF

Para una fase acuosa a pH de 5, con 50 ppm de DCF, se variaron las concentraciones de TOA diluidas en dodecano en la fase orgánica, probando con 0, 0.01, 0.025, 0.05, 0.10, 0.25, 0.50, 1 y 2% m/V. En la Figura IV.3 se muestra la tendencia gráfica del rendimiento del proceso al aumentar el contenido de TOA.

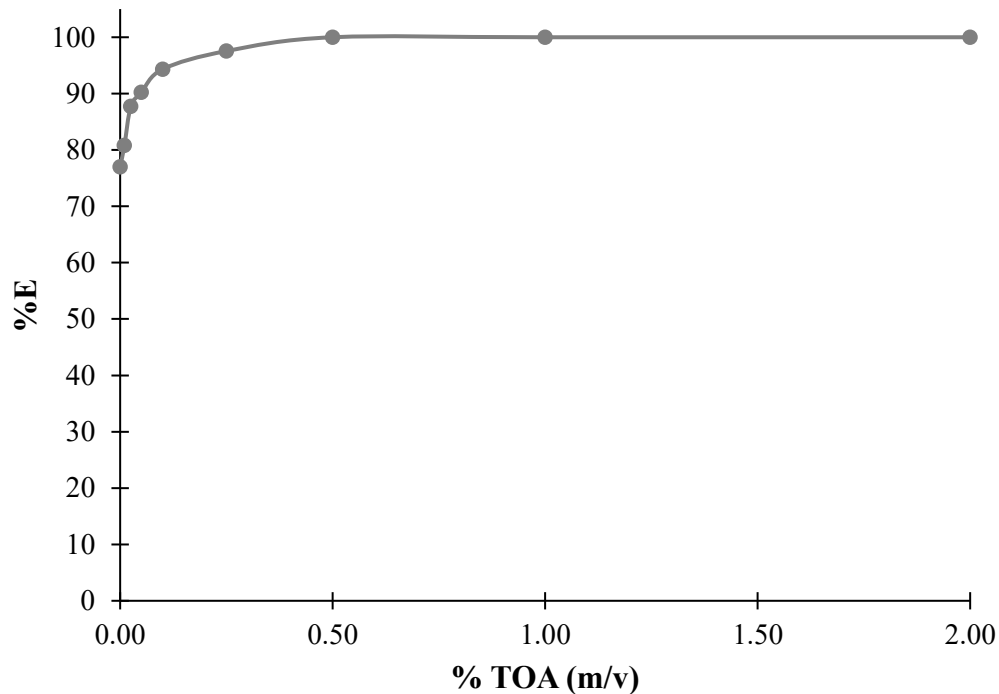


Figura IV.3. Efecto de la concentración de TOA en la extracción de DCF por ELL. Condiciones de extracción: Fase acuosa formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L a pH de 5; fase orgánica formada por dodecano como diluyente y TOA, a distintas concentraciones, como extractante; agitación a 140 rpm por 1 hora.

Se puede apreciar una tendencia creciente en la eficiencia de extracción a medida que aumenta el porcentaje de TOA en fase orgánica desde 0 hasta 0.5% m/V, concentración en la que se logra remover totalmente el DCF de la fase acuosa; más allá de dicho valor, al trabajar con concentraciones de 1% y 2% m/V, se mantiene la extracción del 100%. Esto se atribuye a que cada vez hay más moléculas de TOA presentes para interactuar con las de DCF y arrastrarlas hasta la fase orgánica; una vez que hay la cantidad suficiente para remover todo el DCF de la fase acuosa, la eficiencia de extracción no cambia aunque se agreguen moléculas de TOA, pues ya no hay DCF con el que puedan interactuar. De esta forma, se determinó que la fase orgánica con 0.5% m/V de TOA es la más eficiente, aunque aquella que contiene 10 veces menos extractante (0.05% m/V) aún puede ofrecer un 90.23% de rendimiento.

4.1.3 Estudio de la influencia de la concentración inicial de DCF en fase acuosa en la extracción

Se buscó probar la eficiencia de la fase orgánica, constituida por 0.50% m/V de TOA en dodecano, para la extracción de diclofenaco presente en fases acuosas con mayor carga, para



lo cual se prepararon soluciones a 50, 100, 200 y 400 ppm. Los resultados de este estudio se presentan en la Figura IV.4, donde se puede ver cómo, una vez completado el proceso, el rendimiento de extracción disminuye con el incremento en la cantidad inicial de DCF y la fase orgánica que demostró ser 100% eficiente para 50 ppm de fármaco en fase acuosa en el estudio pasado, en este estudio removió el 99.43% de una concentración inicial de 100 ppm de fármaco. La disminución del rendimiento es apenas un poco más perceptible hasta 200 ppm, donde se extrajo el 98.90%, y después de dicha concentración, el rendimiento de extracción sigue estando por encima del 90%, con 94.44% y 91.33% para 300 y 400 ppm, respectivamente.

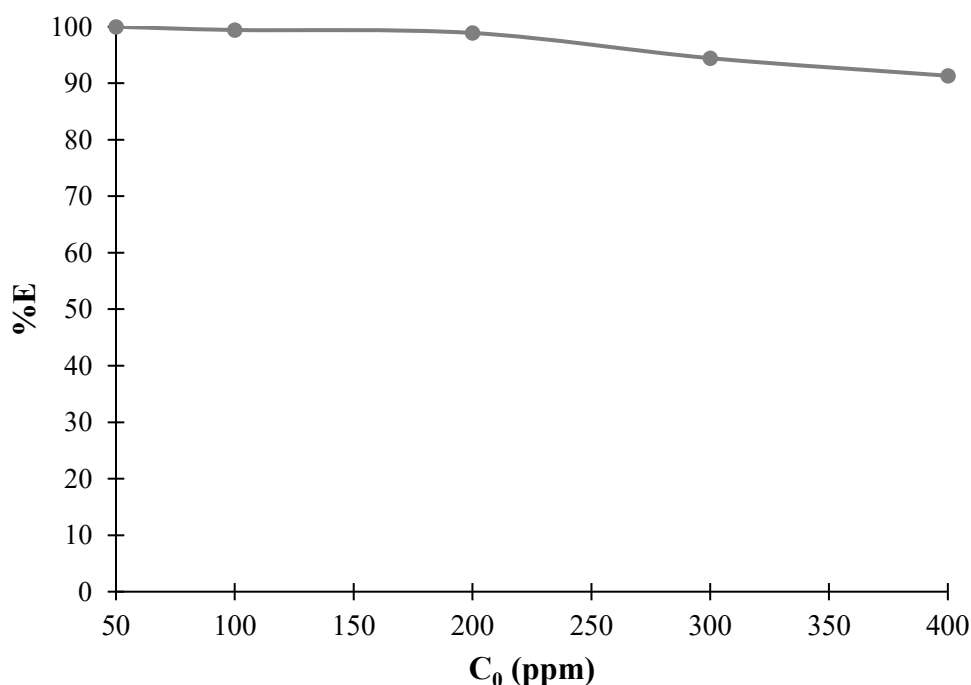


Figura IV.4. Efecto de la concentración inicial de DCF en fase acuosa en la eficiencia de extracción por ELL. Condiciones de extracción: Fase acuosa formada por diclofenaco a distintas concentraciones, disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L a pH de 5-5.75; fase orgánica formada por dodecano como diluyente y TOA 0.5% m/V como extractante; agitación a 140 rpm por 1 hora.

Un aspecto importante para destacar es que, a 300 y 400 ppm, no fue posible tener a la fase acuosa en las mismas condiciones de pH inicial (pH de 5) que a concentraciones menores de 200 ppm, pues hubo precipitación del fármaco antes de que se pusiera en marcha la agitación. Por lo anterior, la ligera disminución de la eficiencia de extracción a medida que aumenta la carga inicial de DCF en fase acuosa se atribuye, no sólo a que las moléculas de extractante (TOA 0.5% m/V) disponibles podrían haber resultado insuficientes para llevar tales cantidades de DCF a fase orgánica, sino también al aumento en el pH de la fase acuosa que, como ya se explicó en la sección 4.1.1, tiende a disminuir la eficiencia del proceso.



4.1.4 Estudio cinético de la extracción de DCF

Se llevó a cabo un estudio para evaluar la influencia del tiempo de agitación en la extracción del DCF con TOA + dodecano. Para observar cómo avanza la transferencia de masa al transcurrir los minutos en que las fases están en contacto con agitación, se realizaron procesos extractivos en tiempos que fueron desde los 30 segundos hasta los 60 minutos. Los resultados se aprecian en la Figura IV.5, donde se grafica el avance del proceso al aumentar el tiempo y es posible ver, por la pronunciada pendiente de la curva en la parte inicial del gráfico, que la reacción se lleva a cabo, principalmente, durante los primeros minutos del proceso, pues a los 5 minutos de agitación de fases ya se ha logrado un 85.65% de extracción, a los 10 minutos el proceso ya ha avanzado en un 95.15% y para los 20 minutos la eficiencia es 99.81%. Finalmente, al cabo de 30 minutos se puede observar un 100% de extracción, valor que se mantiene en los experimentos posteriores a 40, 50 y 60 minutos.

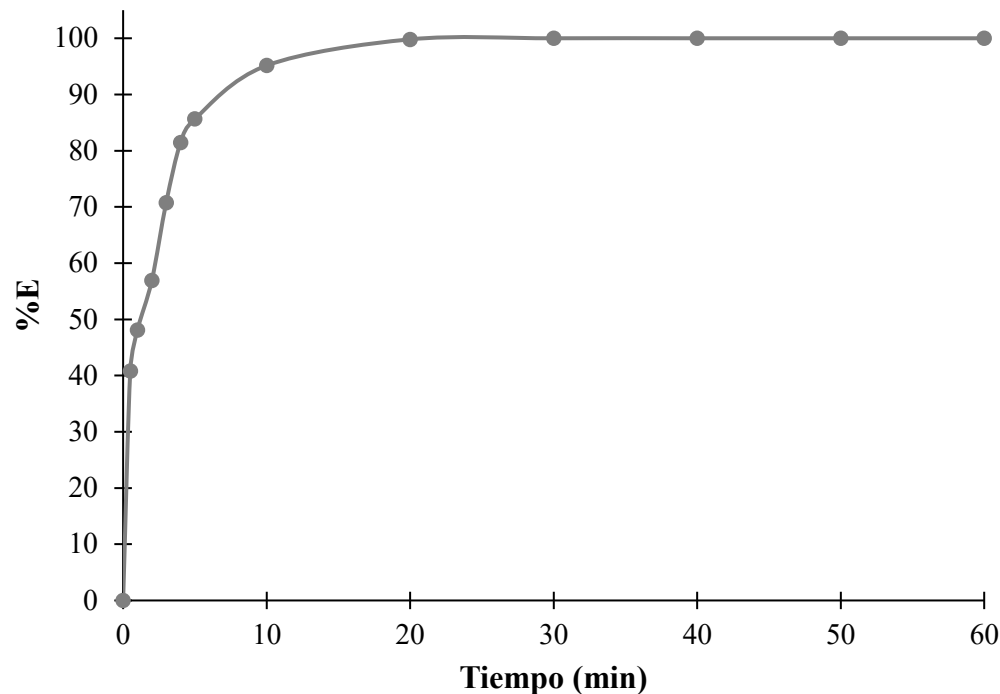


Figura IV.5. Estudio de la influencia del tiempo de agitación en la extracción de diclofenaco por ELL. Condiciones de extracción: Fase acuosa formada por diclofenaco a 50 ppm, disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L a pH de 5; fase orgánica formada por dodecano como diluyente y TOA 0.5% m/V como extractante; agitación a 140 rpm durante tiempos variables (0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 min).

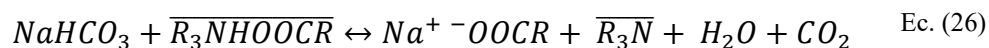
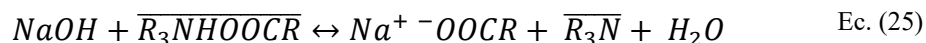


4.2 DESEXTRACCIÓN DE DICLOFENACO DESDE UNA FASE ORGÁNICA HASTA UNA FASE ACUOSA

Una vez que se completaron los diversos experimentos de extracción, se llevaron a cabo estudios de desextracción en los que se pudo evaluar la eficiencia de la transferencia de masa del DCF desde una fase orgánica, que previamente fungió como fase receptora, hasta una fase acuosa que está inicialmente libre de fármaco y que tiene únicamente solubilizado al agente de desextracción. Para esto, se realizaron experimentos de ELL variando el reactivo desextractante usado, así como su concentración, además de realizar un estudio cinético del proceso. Los resultados encontrados en cada uno de estos estudios se detallan a continuación.

4.2.1 Estudio de la influencia del agente de desextracción y su concentración en la recuperación de DCF

Para lograr la recuperación final del fármaco, éste debe ser llevado desde la fase orgánica, en la se quedó atrapado luego del proceso de extracción, hasta una fase acuosa que contiene un reactivo de desextracción que interactúa con las moléculas de DCF para lograr atraparlo. En este estudio, se probó con NaOH y NaHCO₃ como desextractantes a concentraciones desde 0.025 hasta 0.2 mol/L y los resultados se presentan en la Figura IV.6, donde se comprueba que ambos compuestos pueden desprotonar un ácido monocarboxílico y arrancarlo del complejo que está formando con la amina terciaria en la fase orgánica, las reacciones que podrían estar ocurriendo se muestran en la Ecuación 25 y en la Ecuación 26 (Wade, 2011). Sin embargo, el NaOH permite la desextracción total a partir de una concentración de 0.15 mol/L, mientras que, a la misma concentración, el NaHCO₃ alcanza un máximo de 94.81% de rendimiento, lo que puede atribuirse a que el NaOH es una base más fuerte que el NaHCO₃, que actúa como base débil, y al hecho de que a mayores valores de pH el DCF tiene preferencia por la fase acuosa, lo cual ya se analizó en la sección 5.1.1.1.



Además, es posible observar que, desde que la concentración de desextractante en el medio acuoso es de 0.025 mol/L, el NaOH ya ofrece un rendimiento superior de desextracción que el NaHCO₃ en, aproximadamente, un 5% y que, en todas las concentraciones probadas,



desextrae más fármaco. Lo anterior, aunado al hecho de que el mejor rendimiento de desextracción ofrecido por el bicarbonato de sodio no sobrepasa el 95%, conduce a definir al NaOH como un mejor agente de desextracción para este sistema.

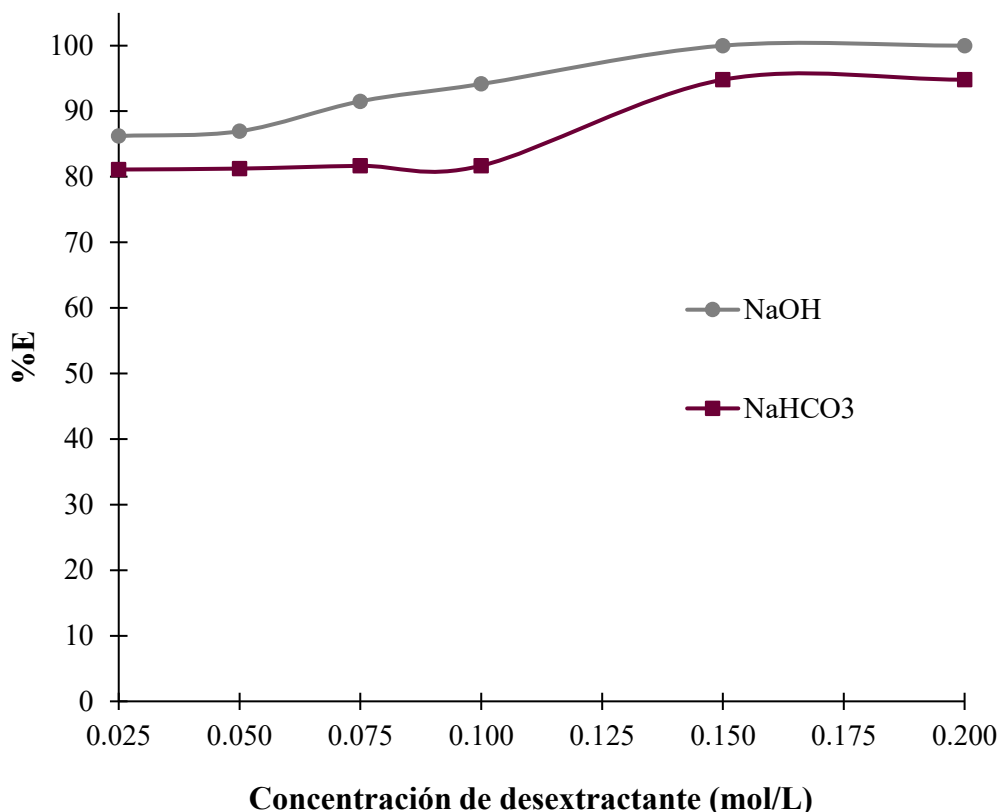


Figura IV.6. Estudio de desextracción de diclofenaco por ELL empleando NaOH y NaHCO₃ como fase acuosa a diferentes concentraciones. Condiciones de desextracción: Fase acuosa formada por NaOH/NaHCO₃ a concentración variable (0.025, 0.05, 0.075, 0.10, 0.15 y 0.20 mol/L); fase orgánica formada por TOA, dodecano y diclofenaco; agitación a 140 rpm por 1 hora.

4.2.2 Estudio cinético de desextracción de DCF

Se llevó a cabo el estudio correspondiente para evaluar la influencia del tiempo de agitación, desde 1 hasta 60 minutos, en la desextracción del DCF desde una fase orgánica formada por TOA y dodecano, hasta una fase acuosa formada por NaOH a una concentración de 0.15 mol/L. Los resultados se aprecian en la Figura IV.7, donde es posible ver que, así como ocurrió en el estudio cinético de extracción, la pendiente pronunciada en la parte inicial de la curva muestra que la reacción se lleva a cabo, principalmente, en los primeros minutos del proceso. De forma que, apenas transcurridos los primeros 5 minutos de contacto entre fases, ya se ha transferido el 99.77% del contenido total de fármaco desde la FA hasta la FO y, a los 10 minutos, el proceso de desextracción se ha completado en un 100%, valor que fue



constante para los experimentos llevados a cabo a 20, 30, 40, 50 y 60 minutos. Estos resultados, además, indican que la transferencia de masa en el proceso de desextracción ocurre de forma más rápida que en el proceso de extracción, pues luego de los primeros 5 minutos en ambos procesos, el porcentaje de extracción es de, aproximadamente, 15% superior para la desextracción que para la extracción.

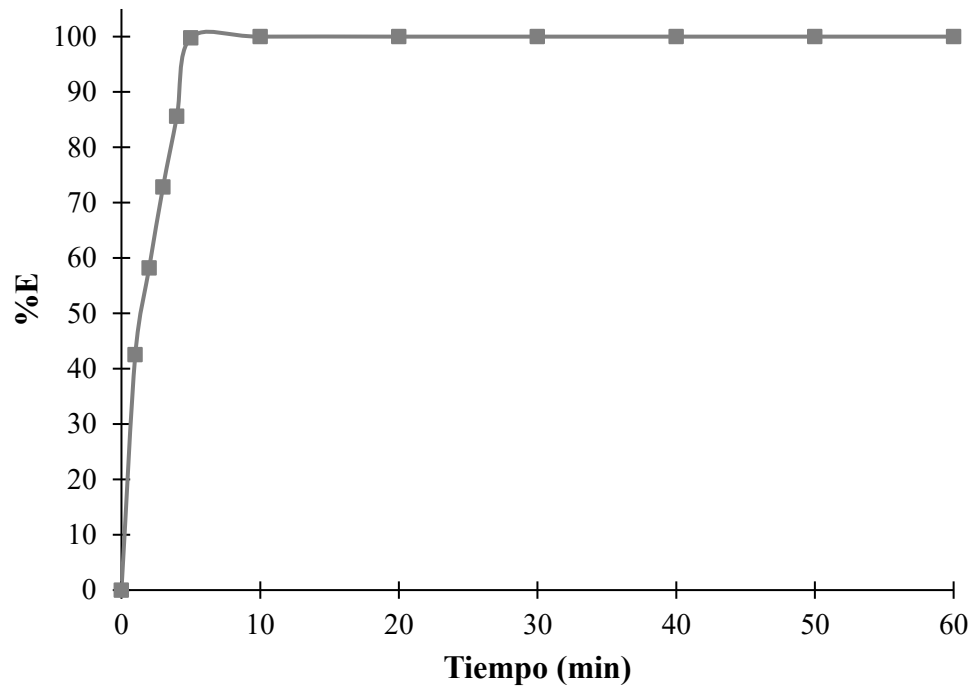
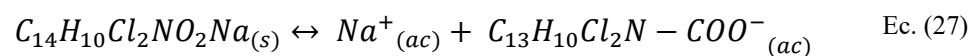


Figura IV.7. Estudio de la influencia del tiempo de agitación en la desextracción de diclofenaco por ELL. Condiciones de desextracción: Fase acuosa formada por NaOH a 0.15 mol/L; fase orgánica formada por TOA, dodecano y diclofenaco; agitación a 140 rpm durante tiempos variables (1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 min).

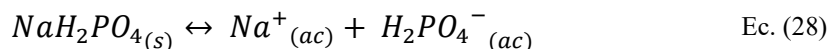
4.3 MECANISMO DE TRANSFERENCIA DE MASA

Inicialmente, el DCF es vertido en medio acuoso en forma de sal sódica soluble en agua, por lo que se estaría disociando de acuerdo con la reacción presentada en la Ecuación 27.

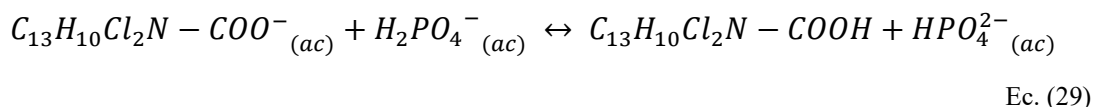




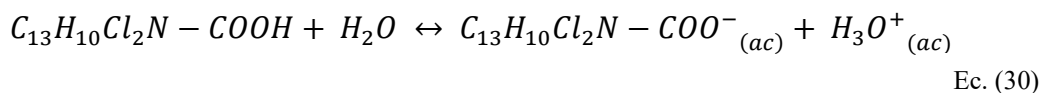
El ácido carboxílico desprotonado conserva esta forma química como la predominante en el medio acuoso a pH de 5, ya que su pK_a es de 4.15, como ya se explicó en la sección 5.1.1.1. Sin embargo, en la FA también está presente el fosfato de sodio monobásico, una sal del ácido fosfórico que se disocia en agua de acuerdo con la Ecuación 28.



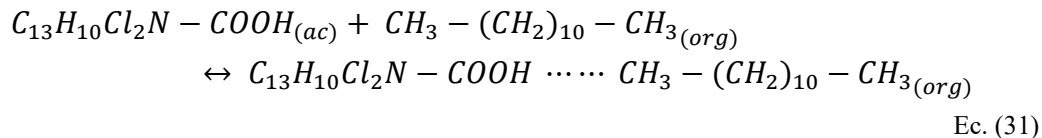
El ácido fosfórico (H_3PO_4) es un ácido triprótico con valores de pK_a de 2.12 (pK_{a1}), 7.21 (pK_{a2}) y 12.67 (pK_{a3}). El anion $H_2PO_4^-$ es el producto de la primera reacción de desprotonación del ácido fosfórico y, por tanto, su pK_a es de 7.21, es decir, si la sal de fosfato monobásico se disocia en un medio acuoso con pH de 5, el ion fosfato predominante es $H_2PO_4^-$, el cual puede reaccionar de forma secundaria con el anion de DCF como lo plantea la Ecuación 29.



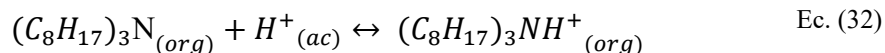
Sin embargo, como ya se planteó, el ácido carboxílico débil reacciona con el agua para disociarse parcialmente cuando el pH está por encima de su pK_a (4.15), lo cual está plasmado en el diagrama de distribución de especies que se muestra en la Figura 17, y se muestra en la Ecuación 30.



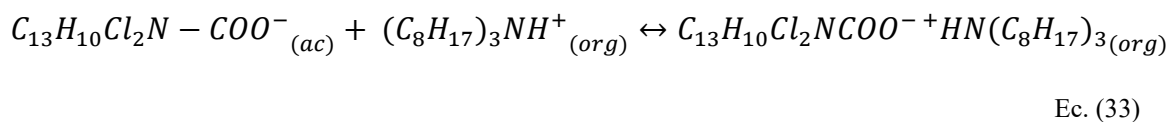
Por tanto, habiendo establecido que, en una fase acuosa con pH de 5 se tendrá presencia del ácido carboxílico en su forma neutra y en su forma desprotonada, predominando ésta última, se puede esperar que las formas químicas de DCF viajen hasta la interfase con la fase orgánica, lo cual estaría ocurriendo por difusión de las moléculas desde una zona de mayor concentración (el seno de la disolución) hasta una zona de menor concentración (interfase con FO). Una vez ahí, se puede dar un fenómeno doble, la interacción de las moléculas del fármaco en su forma neutra que pueden interactuar con el disolvente apolar de la fase orgánica y la interacción de las moléculas del fármaco en su forma desprotonada que pueden interactuar con el extractante diluido en la fase orgánica. El primer fenómeno se representa por la Ecuación 31.



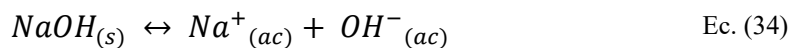
El producto de la reacción de solvatación planteada es soluble en fase orgánica y muestra una formación en la que las moléculas de DCF (polar) están unidas a las de dodecano (apolar) por fuerzas de Van der Waals, que están simbolizadas por $\cdots \cdots$. Por otro lado, para que el segundo fenómeno se presente, antes debe ocurrir la reacción planteada en la Ecuación 23, comúnmente aceptada en el mecanismo de extracción con aminas terciarias, en donde la amina, en este caso TOA, se protona para dar lugar a un complejo con carga positiva soluble en fase orgánica; sin embargo, para poder tomar los iones hidrógeno del medio, la TOA se transportaría por difusión a la interfase con la FA, por lo que la reacción mostrada en la Ecuación 32 se trataría de una reacción interfacial.

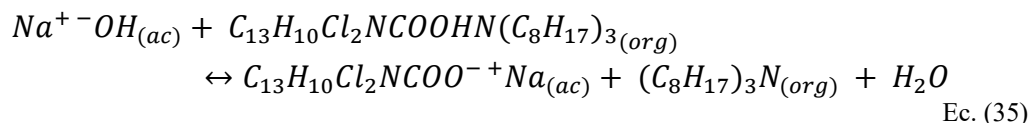


Posteriormente, en la misma interfase, la amina protonada puede, ahora sí, reaccionar con las moléculas de DCF desprotonado y formar un complejo soluble en fase orgánica, $C_{13}H_{10}Cl_2NCOOHN(C_8H_{17})_3$, el cual puede existir por la interacción electrostática entre el anión presente en la FA y el catión presente en la FO, pues además es posible la formación de un enlace de hidrógeno entre el átomo de oxígeno del ácido carboxílico, al que le fue arrancado un átomo de hidrógeno o de sodio, y el hidrógeno unido al átomo electronegativo de nitrógeno en la amina terciaria. Esto se representa en la Ecuación 33.

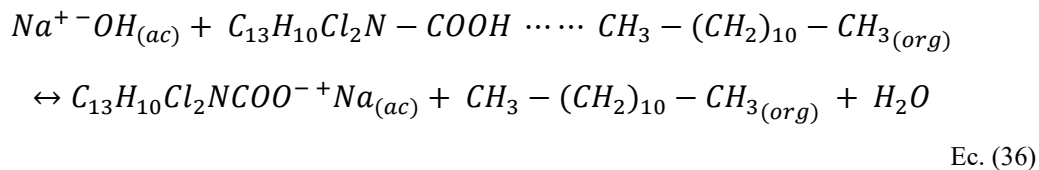


En los procesos de desextracción, el hidróxido de sodio se solubiliza en agua y, al ser una base fuerte, se disocia completamente de acuerdo con la Ecuación 34. Por otra parte, el complejo $C_{13}H_{10}Cl_2NCOOHN(C_8H_{17})_3$, en la fase orgánica, viaja por difusión hasta la interfase con la fase acuosa, donde interactúa con los iones presentes, de forma tal que el DCF es arrancado y solubilizado en fase acuosa y queda libre la molécula de TOA en la fase orgánica. Esto se representa en la Ecuación 35.





A su vez, las moléculas de DCF solvatadas por dodecano que llegan a la interfase, estarían siendo desextraídas por reacción representada en la Ecuación 36, lo que permitiría liberar en fase orgánica a las moléculas de dodecano.



De esta forma, el fármaco permanece solubilizado en la fase acuosa de desextracción, por la cual tiene preferencia por sus condiciones de pH elevado, tal como se explicó en las secciones 4.1.1 y 4.2.1, y el dodecano, junto con la TOA, quedan libres en la fase orgánica para que ésta pueda reutilizarse en futuros procesos extractivos.



**CAPÍTULO V:
*RESULTADOS Y
DISCUSIÓN
MEMBRANAS
LÍQUIDAS
EMULSIONADAS***



Luego de realizar estudios de ELL para la extracción de diclofenaco desde una FA hasta una FO y su posterior desextracción desde una FO hasta una FA, se definieron algunos aspectos relevantes que sirvieron como punto de partida para la implementación y el estudio de los procesos de extracción y recuperación con MLE. Por ejemplo, se fijó un pH de 5 para la fase acuosa de alimentación, ahora FAE, se fijó el uso de NaOH como reactivo de desextracción en la fase de despojo, ahora FAI, partiendo de la idea de que su mejor rendimiento se obtiene con 0.15 mol/L de concentración, además de que los estudios cinéticos proporcionaron la referencia de que, tanto la extracción como la desextracción, son procesos que ocurren, principalmente, dentro de los primeros 5 o 10 minutos cuando se llevan a cabo por separado.

Considerando lo anterior, se realizaron estudios para evaluar la influencia de la concentración de surfactante y de extractante, así como la presencia de modificadores y el uso de un disolvente diferente en FO en un sistema de MLE, cuyo rendimiento se califica a través de los porcentajes de extracción y recuperación de fármaco. También se estudió el efecto en el proceso de transferencia de masa de factores como la presencia de fosfatos en FAE, la concentración de NaOH en FAI, el tipo de agitación, la velocidad y tiempo de emulsificación, la temperatura de extracción y el tiempo de contacto entre FAE y la emulsión primaria (estudio cinético). Los resultados obtenidos se detallan a continuación.

5.1 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE SURFACTANTE

Con el propósito de conocer de qué forma influye la presencia de Abil® EM 90 en el sistema de MLE usado para la extracción y recuperación de DCF, se agregó el surfactante a la fase de membrana en diferentes concentraciones (0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7% m/V). La Figura V.1 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias del proceso, con la desviación estándar en cada caso.

La Tabla V.1 muestra una comparación del tiempo durante el cual cada una de las emulsiones preparadas permaneció como una sola fase al tenerlas en condiciones de reposo a temperatura ambiente, determinando tal estado a través de la inspección visual. Se consideró que las emulsiones dejaron de ser estables cuando, al observarlas, comenzó a mostrarse la formación de una delgada capa de otra fase formándose en la parte superior de la emulsión. Además, la Tabla V.2 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$), y Figura V.2 muestra la distribución de tamaño de gota de cada emulsión.

En la Figura V.2 es posible ver como la distribución de tamaños se vuelve más estrecha a medida que aumenta la cantidad de surfactante en la emulsión, disminuyendo la polidispersidad de las muestras, mientras que las gotas se vuelven cada vez más pequeñas. Geiger y colaboradores (1998) mencionan que, al aumentar el contenido de surfactante lipofílico en la FO, el diámetro de gota disminuye hasta llegar a un valor constante, el cual no cambia aún agregando más surfactante, pues se habría alcanzado la concentración de



saturación en la interfase y las moléculas restantes quedarían suspendidas en la FO; sin embargo, si se presentan cambios en el diámetro de gota una vez que se ha alcanzado dicha concentración de saturación, éstos pueden ser función de otros factores, como la velocidad de agitación. En el caso de este estudio, se detectó cierto estancamiento en los diámetros de gota en las emulsiones cuyo contenido de surfactante estuvo entre 4 y 6% m/V, lo que inicialmente se pudo relacionar con la posibilidad de haber alcanzado la concentración de saturación, aunque el diámetro obtenido para la emulsión con 7% m/V de Abil® EM 90 vuelve a disminuir aún cuando la velocidad de agitación es la misma, de forma que no es posible hacer la afirmación categórica de que se alcanzó la concentración de saturación con 4% m/V. Adicionalmente, es importante tener en cuenta que el tamaño de gota y la distribución de tamaños tiene una estrecha relación con el empaquetamiento más estable que pueden adoptar las moléculas presentes en la interfase W/O, la cual está siendo estéricamente estabilizada por las moléculas del polímero emulsificador (Schramm, 2005).

Al evaluar los rendimientos de extracción de la Figura V.1, se puede observar que el obtenido con 0.5% m/V de Abil® EM 90 es considerablemente menor en comparación con el resto de los puntos de prueba, con sólo un 47.99% de éxito en la remoción del fármaco de la FAE. En este caso, así como con la emulsión con 1% m/V de surfactante, hubo rompimiento de la emulsión durante la extracción, lo que implicó transferencia de volumen de la FAI hasta la FAE, recuperándose más volumen de FAE que el colocado inicialmente en el sistema y menos volumen de emulsión y FAI, además de que el pH de la FAE aumentó y el de la FAI disminuyó. Al observar el tiempo de estabilidad, en ambas emulsiones éste fue menor al tiempo que se destinó para el proceso de extracción y recuperación (5 min) y, al comparar el diámetro antes y después de la extracción para cada una de las emulsiones, se observa cómo hay un decremento significativo para la que contiene 0.5% m/V de Abil® EM 90, que ve disminuido su diámetro en 0.69 μm luego de extraer. Por lo anterior, se entiende que la tendencia al rompimiento se presenta cuando la emulsión no es lo suficientemente estable por la incorporación de una cantidad reducida de surfactante.

A partir de una concentración de 2% m/V, las emulsiones fueron estables durante más tiempo, permitiendo que se complete correctamente el proceso, y la diferencia en el tamaño de gota antes y después del proceso extractivo es mínima. Se puede apreciar que el rendimiento aumenta ligeramente hasta el punto de prueba de 6% m/V, donde se alcanza la mayor extracción (86.52%), para luego disminuir con 7% m/V. Aunque éstas últimas emulsiones presentaron estabilidad durante días, fueron más complicadas de manipular, sobre todo en la etapa correspondiente al rompimiento provocado de la emulsión primaria para la recuperación de la FAI, requiriendo varios ciclos adicionales de congelamiento-descongelamiento-centrifugación en comparación con las emulsiones con 5% m/V o menos, e incluso desde la formación de tales emulsiones con alto contenido de surfactante se pudo apreciar una consistencia claramente más viscosa que la del resto. Por otra parte, el rendimiento del proceso de recuperación es considerablemente más bajo que el de extracción en todos los casos y presenta sus valores más bajos con 6 y 7% m/V de surfactante (19.99% y 18.12%, respectivamente) y sus valores más altos con 2 y 5% m/V de Abil (30.06% y 28.81%, respectivamente).

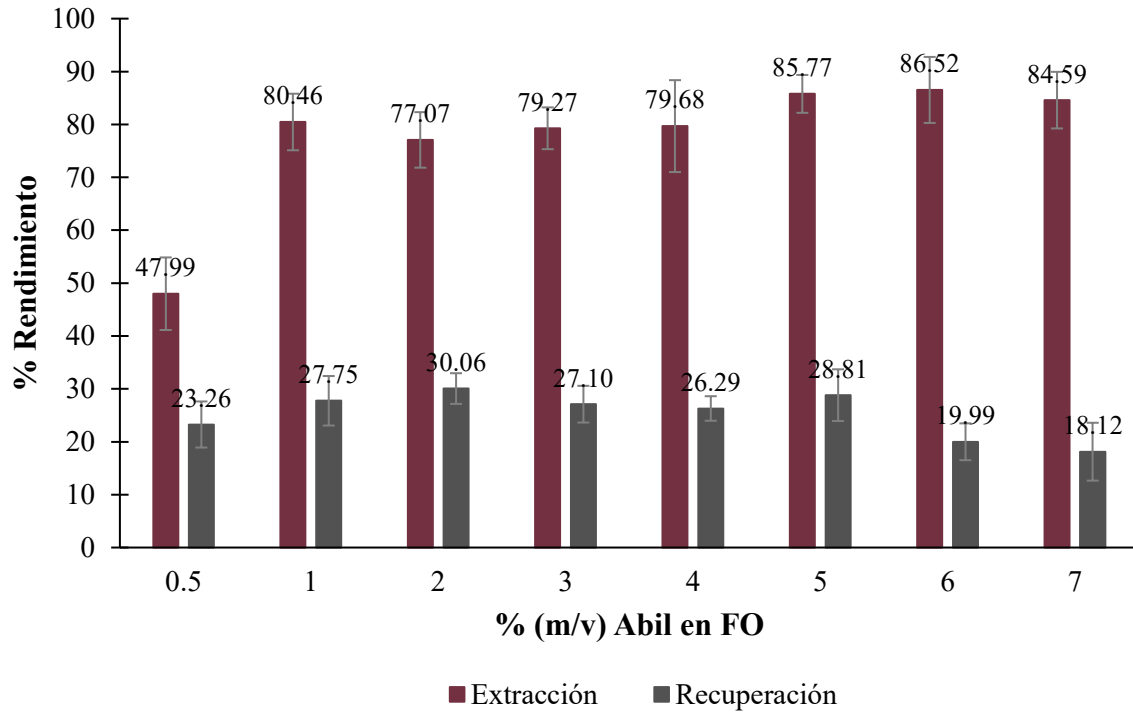


Figura V.1. Efecto de la concentración de surfactante en la extracción y recuperación de DCF por MLE. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L, pH=5; FO formada por dodecano como diluyente y Abil® EM 90 como surfactante a diferentes concentraciones; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por 5 minutos, a temperatura ambiente.

Tabla V.1. Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la cantidad de surfactante.

% (m/V) Abil® EM 90	Tiempo
0.5	2 min
1	3 min
2	1 h
3	1.5 h
4	5 h
5	8 h
6	2 días
7	3 días



Tabla V.2. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de las emulsiones W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando la cantidad de surfactante.

% (m/V) Abil® EM 90	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)
0.5	2.80	2.11
1	2.13	2.08
2	1.77	1.65
3	1.54	1.54
4	1.33	1.39
5	1.31	1.31
6	1.34	1.33
7	1.21	1.23

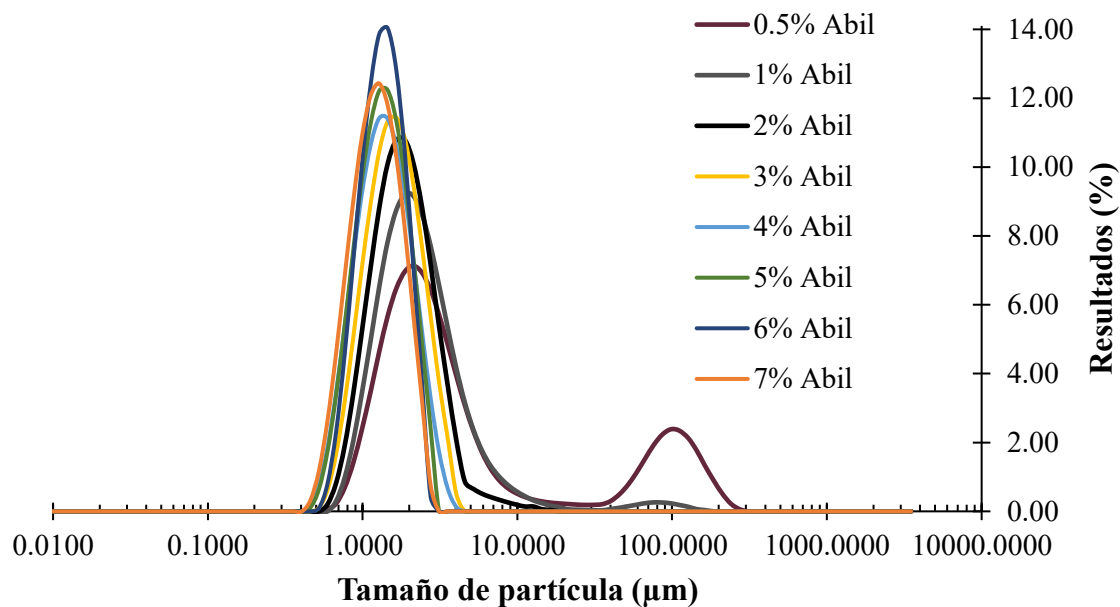


Figura V.2. Distribución de tamaño de gota de emulsiones con diferentes concentraciones de surfactante. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente y Abil® EM 90 como surfactante a diferentes concentraciones; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.

Debido a la naturaleza del surfactante y a la disposición que adopta en el arreglo de las gotas de la doble emulsión, tener cantidades mayores de éste en el sistema permite la formación de gotas de menor tamaño. A su vez, cuando un mismo volumen de fase se dispersa en gotas de



diámetro menor, el área superficial de éstas es mayor que cuando la dispersión ocurre en gotas de diámetro más grande, por lo que mayores concentraciones de surfactante se han relacionado con la disponibilidad de mayor área interfacial disponible para que ocurran los fenómenos correspondientes a la transferencia de masa que permiten que el soluto de interés llegue hasta la FAI, proveniente de la FAE. Sin embargo, cantidades importantes de surfactante también se relacionan con un aumento en la viscosidad de la emulsión primaria, lo que implica una mayor resistencia a la transferencia de masa, de forma que exceder la cantidad de surfactante empleado en busca de gotas más pequeñas no siempre implica la obtención de rendimientos de proceso elevados, como se observó en el sistema con 7% m/V de Abil® EM 90. Esto es debido a que las películas interfaciales más delgadas y el aumento del área interfacial que acompañan a la presencia de gotas de menor tamaño suelen incrementar su resistencia a fluir, como también ocurre cuando las distribuciones de tamaño son más estrechas, ya que crece la interacción entre éstas (Schramm, 2005).

Considerando lo anterior, para el siguiente estudio se optó por continuar el análisis del sistema empleando las emulsiones con 2% m/V y 5% m/V de Abil® EM 90, pues ambas se encuentran en la parte media del rango de concentraciones analizado en el que no hubo rompimiento, pero tampoco una viscosidad lo suficientemente elevada para dificultar el proceso de demulsificación. De entre éstas, la que contiene 5% m/V fue la que proporcionó la mejor extracción y la segunda mejor recuperación, mientras que la emulsión con 2% m/V arrojó la mejor recuperación.

5.2 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE EXTRACTANTE

La adición de un agente acarreador a la fase orgánica que permita la extracción selectiva de diclofenaco se estudia en esta sección. Para ello, se incorporó TOA (extractante) a la fase de membrana y se varió su concentración (0, 0.01, 0.1, 1, 2, 3, 4 y 5% m/V) en dos series diferentes de experimentos, la primera con una fase orgánica preparada con 2% m/V de surfactante y la segunda con 5% m/V. La Figura V.3 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso. Por su parte, la Tabla V.3, muestra una comparación del tiempo de estabilidad de cada una de las emulsiones preparadas en las dos series de experimentos trabajados y la Tabla V.4 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados. Estos resultados permiten observar que las emulsiones con mayor contenido de surfactante resultaron más estables, como ya se había observado en la sección 5.1, y, entre aquellas con la misma cantidad de surfactante y contenido variable de extractante, los tiempos de estabilidad no presentaron variación evidente. Además, en todos los experimentos fue posible completar el proceso sin que la emulsión se comenzara a separar. Las Figura V.4 y V.5 permiten comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones con diferentes concentraciones de extractante, para 2% m/V y 5% m/V de contenido de surfactante, respectivamente.



Los resultados presentados en la Figura V.3 permiten observar que el rendimiento de extracción aumenta al agregarse el agente acarreador a la FO para las dos concentraciones de surfactante empleadas. En general, la tendencia observada es de un aumento en el porcentaje de extracción al aumentar el contenido de TOA en la membrana, hasta que el rendimiento alcanza un valor casi constante. En el caso de las emulsiones con 2% m/V de surfactante, se observa que la extracción aumenta hasta alcanzar su valor máximo (96.99%) con 4% m/V de TOA y se mantiene casi constante (96.64%) al agregar un 5% m/V. Al trabajar con emulsiones cuyo contenido de Abil® EM 90 fue de 5% m/V, la máxima eficiencia de extracción (93.57%) se alcanzó con 1% m/V de TOA y se mantuvo sin cambios significativos al trabajar con 2 y 3% m/V, por lo que no se consideró necesario probar con concentraciones mayores. Estos experimentos mostraron que un sistema con mayor contenido de surfactante alcanza su máxima eficiencia de extracción con una cantidad menor de agente acarreador, pero esta eficiencia es menor que la máxima lograda con el sistema cuya cantidad de surfactante es menor y que requirió concentraciones más elevadas de extractante.

En el caso de la recuperación, ésta muestra una tendencia clara a la baja a medida que se incrementa la concentración de extractante hasta 1% m/V para los dos tipos de sistemas estudiados. Cuando el contenido de TOA es igual o mayor a 1% m/V, la recuperación no varía de forma significativa siguiendo una tendencia clara, sino que aumenta o disminuye aleatoriamente de un sistema a otro. Para las emulsiones con 2% m/V de Abil® EM 90, la mayor recuperación alcanzada (30.06%) se logró en ausencia de TOA, por lo que coincide con la menor extracción obtenida. Las membranas preparadas con 5% m/V de Abil® EM 90 también proporcionaron su mejor recuperación (28.81%) en ausencia de TOA y al agregarla disminuyó el rendimiento, que alcanzó su valor mínimo (5.77%) con la concentración más grande de TOA. Comparando todas las emulsiones preparadas con extractante en ambos tipos de sistemas, la mejor extracción se obtiene con la emulsión que contiene 4% m/V de TOA y 2% m/V de Abil® EM 90 (96.99%) y la mejor recuperación la proporciona la emulsión que contiene 0.01% m/V de TOA y 2% m/V de Abil® EM 90 (18.89%), resaltando el hecho de que las emulsiones con 2% m/V de surfactante permiten mejores recuperaciones en todos los puntos de prueba que las preparadas con 5% m/V y sus valores máximos de extracción también son mayores, lo que hace evidente que el surfactante interfiere con el proceso de transferencia de masa desde la FO hasta la FAI.

En las emulsiones con 2% m/V de Abil® EM 90, el diámetro de gota disminuye al aumentar el contenido de TOA desde 0 hasta 3% m/V, lo que implica mayor área disponible para la transferencia de masa y es congruente con el aumento en el rendimiento de extracción, sin embargo, con 4% m/V de TOA hay un aumento en el tamaño de gota, que vuelve a disminuir con 5% m/V, aunque ya no hay una relación directa con la eficiencia del proceso, lo que indicaría que un mayor contenido de extractante favorece fuerzas de atracción mayores entre las moléculas del sistema con 2% m/V de surfactante, dando lugar a un arreglo más compacto hasta un 3% m/V de TOA; arriba de esta concentración, el tamaño de gota estaría dejando de ser, principalmente, función del contenido de TOA, en lo que se refiere a este estudio. Por otro lado, para las emulsiones con 5% m/V de Abil® EM 90, el diámetro de gota aumenta al agregar 0.01% m/V de TOA al sistema, para luego disminuirlos con 0.10% m/V y



mantenerse sin gran variación con mayores contenidos de extractante, esto se observa mejor en las gráficas de distribución de tamaños, donde se aprecian curvas prácticamente superpuestas una con la otra, lo que se relaciona con la estabilidad prolongada que tienen las emulsiones con alto contenido de surfactante, en donde lo compacto de la estructura es más dependiente de la cantidad de moléculas de Abil® EM 90 presentes en la membrana que de las que se agregaron de TOA. En todos los experimentos con contenido de extractante, el tamaño de gota no presenta cambios significativos luego de completarse el proceso de extracción respecto a la caracterización previa a dicho proceso.

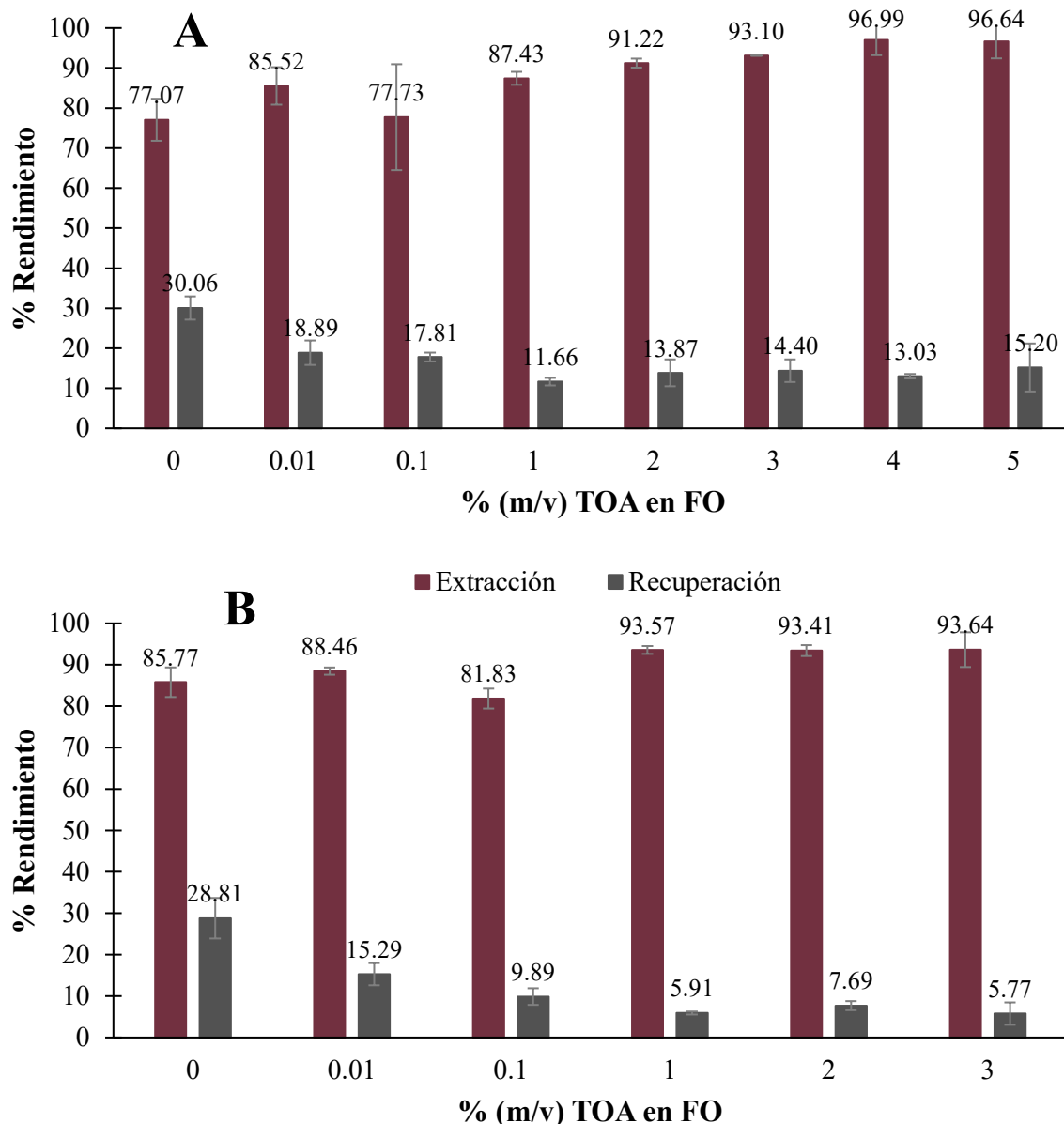


Figura V.3. Efecto de la concentración de TOA en la extracción y recuperación de DCF por MLE. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L a pH de 5; FO formada por (A) dodecano como diluyente, 2% m/V de Abil® EM 90 como surfactante y TOA, a distintas concentraciones, como extractante y por (B) dodecano, 5% m/V de Abil® EM 90 y TOA a distintas concentraciones; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por 5 minutos, a temperatura ambiente.



Tabla V.3. Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la cantidad de extractante en fases orgánica con 2% m/V y 5% m/V de Abil® EM 90.

% (m/V) TOA	Tiempo (FO con 2% m/V de Abil® EM 90)	Tiempo (FO con 5% m/V de Abil® EM 90)
0	1 h	8 h
0.01	1.5 h	8 h
0.1	1.5 h	8 h
1	1.5 h	8 h
2	1.5 h	8 h
3	1.5 h	8 h
4	1.5 h	-
5	1.5 h	-

Tabla V.4. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando la cantidad de extractante en fases orgánicas con 2% m/V y 5% m/V de Abil® EM 90.

% (m/V) TOA	2% m/V Abil® EM 90 en FO		5% m/V Abil® EM 90 en FO	
	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)
0	1.77	1.65	1.31	1.31
0.01	1.66	1.65	1.38	1.36
0.1	1.56	1.54	1.30	1.30
1	1.54	1.55	1.28	1.29
2	1.53	1.53	1.30	1.33
3	1.46	1.52	1.27	1.31
4	1.56	1.56	-	-
5	1.52	1.48	-	-

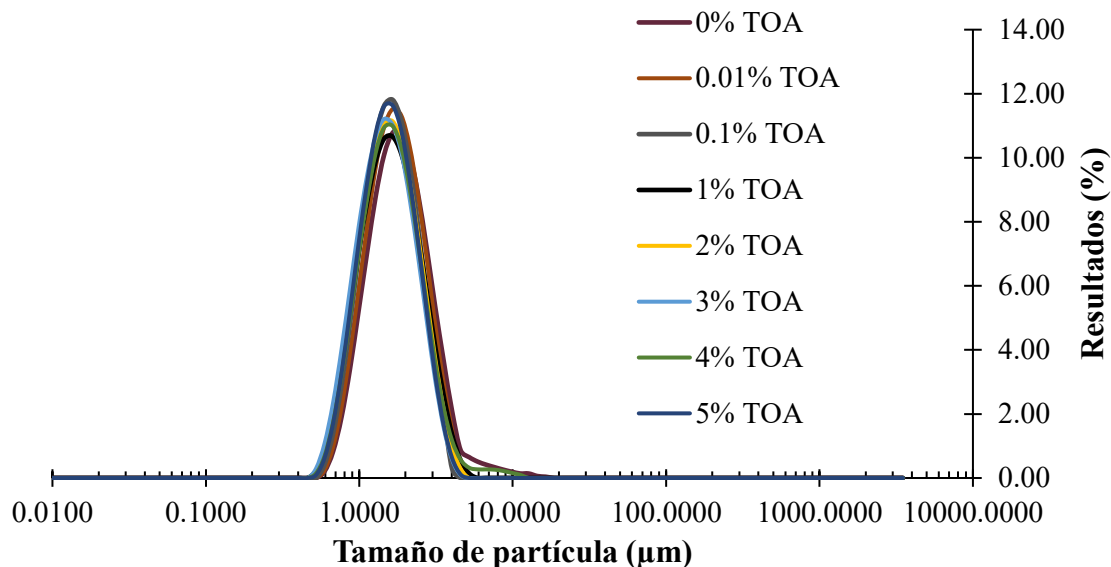


Figura V.4. Distribución de tamaño de gota de emulsiones con concentraciones diversas de extractante y 2% m/V de surfactante. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 al 2% m/V como surfactante y TOA como extractante a diferentes concentraciones; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.

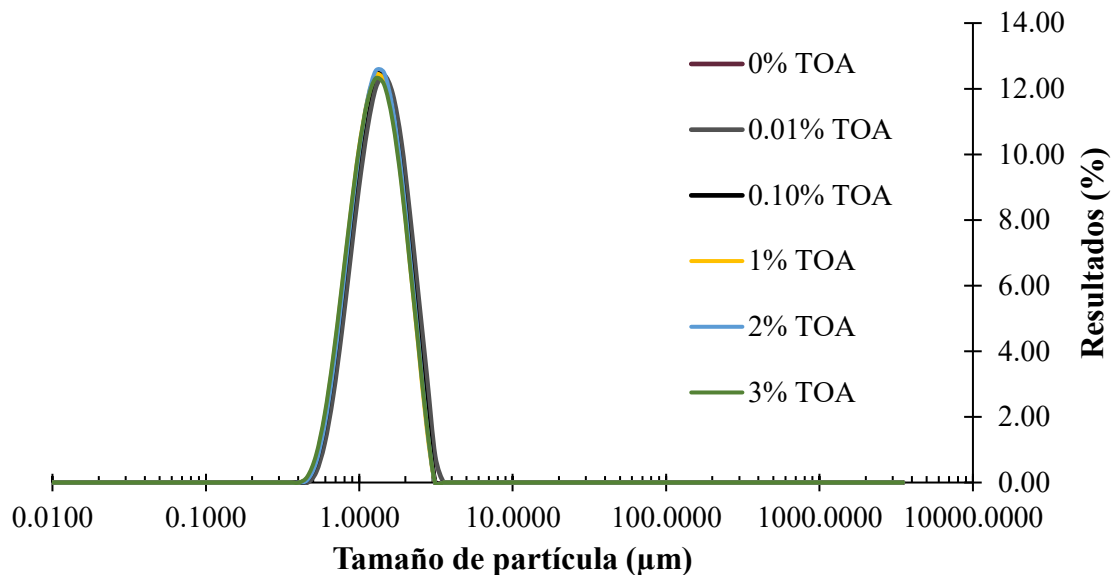


Figura V.5. Distribución de tamaño de gota de emulsiones con concentraciones diversas de extractante y 5% m/V de surfactante. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 al 5% m/V como surfactante y TOA como extractante a diferentes concentraciones; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.



Si bien el aumento o la disminución en los rendimientos de extracción y recuperación no sólo es función del diámetro de gota y, en algunos sistemas, otros factores pueden tener una mayor influencia, el hecho de que la presencia de TOA aumente el rendimiento de extracción pero sin permitir el 100%, aún al estar en una concentración de 5% m/V en la membrana y considerando que en los estudios de ELL se extrajo el 100% de DCF con 0.05% m/V de TOA en FO, y la evidencia de que el fármaco se queda retenido en la FO, sin llegar a la FAI, aún en ausencia de TOA y todavía más cuando se aumenta su concentración, hace posible pensar que el extractante y el surfactante podrían formar arreglos que retarden el paso del soluto de interés por la membrana para poder llegar hasta la FAI.

Los resultados descritos en la sección 5.1 muestran que la fuerza que retiene al fármaco en la FO ya existe cuando sólo hay surfactante disuelto en dodecano pero aumenta su alcance cuando el acarreador se suma a la fase de membrana. En la literatura se han reportado algunos aspectos relacionados con posibles formaciones que puede adoptar el Abil® EM 90 en la FO de una doble emulsión W/O/W, que interferirían con que el transporte de masa ocurra con la eficiencia esperada. Geiger y colaboradores (1998) plantearon la probable migración de este surfactante de una interfase a otra en una emulsión doble, creando rigidez en la membrana y favoreciendo la resistencia a la transferencia de solutos a través de ella. Además, previamente se ha planteado la capacidad de los surfactantes poliméricos de formar arreglos en una FO como agregados no micelares o en un número limitado de micelas inversas que funcionan como acarreadores de solutos desde la FAI hasta la FAE, solubilizando medios acuosos dispersos y/o moléculas que contengan grupos carbonilo o amino, entre otros (Chen y Tsai, 1988; Sela y col. 1995; Hai y Magdassi, 2004; Curtois y col., 2009) y, si bien este principio es el que permite la formación de la doble emulsión, también se han reportado estudios en los que se relaciona con el transporte de solutos, por ejemplo electrolitos, desde una FAI hasta una FAE en sistemas de emulsiones múltiples estabilizadas por surfactantes basados en siliconas (Sela y col., 1995; Hai y Magdassi, 2004). Esto podría implicar transferencia de NaOH desde la FAI hasta la FAE que, de ocurrir, sería una causa de los bajos porcentajes de recuperación, ya que si se pierden moléculas de desextractante de FAI el proceso de llegada del ácido monocarboxílico será menos exitoso. Por otro lado, ya que en FAE la concentración de fosfato de sodio es de 0.10 mol/L y en FAI la concentración de NaOH es de 0.15 mol/L, podría ocurrir un efecto hipertónico que dé lugar al transporte de agua desde la FAE hasta la FAI a fin de equilibrar las concentraciones; sin embargo, los volúmenes recuperados de estas fases no sostienen la teoría de que haya transferencia de agua pues, en las situaciones en las que se presentaron cambios más evidentes en los volúmenes iniciales y finales de las fases, fue evidente que se debió al rompimiento de la emulsión.

Los reportes descritos en el párrafo anterior se relacionan con lo enunciado por Mittal y Bothorel (1986), quienes hablaban de que las moléculas de agua, electrolitos y no electrolitos pueden migrar fácilmente a través de una FO sin que se afecte la estabilidad de una doble emulsión W/O/W, basándose en la descripción de un mecanismo de transporte micelar de una fase a otra que puede alterar la velocidad de difusión a través de la fase de membrana, por lo que la difusión por la FO es la etapa determinante para la velocidad del proceso, restándole impacto a la constitución de la FAI. De acuerdo con lo anterior, se han sugerido



dos posibles mecanismos para la permeación de agua y materiales solubles a través de FO: el transporte micelar y el transporte por difusión a través de una lamela de surfactante formada donde la capa de aceite es muy delgada. Además, el gradiente de presión osmótica entre FAI y FAE es una fuerza conductora importante para la migración de solutos en ambos sentidos y por ambos mecanismos, pero incluso si la presión osmótica está equilibrada y no hay coalescencia aparente, los electrolitos tienden a ser transportados, principalmente a través de un mecanismo por micelas inversas controlado por la viscosidad y la naturaleza de la FO.

A su vez, Garti y colaboradores (1994), así como Curtois y colaboradores (2009), abordaron la asociación de moléculas en la interfase interna de emulsiones múltiples que regula el transporte de solutos, pues se pueden formar complejos que den lugar a películas interfaciales que incrementen la estabilidad del sistema, aunque obstruyan el paso de materia, ya que aumentan la viscosidad y la resistencia a la transferencia de masa. El hecho de no alcanzar un 100% de extracción aún agregando cantidades significativamente mayores de TOA a la FO del sistema de MLE que las agregadas en ELL, aunado a la observación de que se alcanzó una eficiencia máxima que se mantuvo constante a pesar de seguir agregando más TOA a sistemas con 2% m/V y 5% m/V de Abil® EM 90, estarían indicando una probable saturación de los arreglos interfaciales por parte de las moléculas de extractante, de forma que las que se agreguen una vez alcanzada la concentración de saturación difícilmente podrían establecer interacciones intermoleculares que les permitan cumplir sus funciones de acarreamiento, quedando libres en la membrana y actuando como obstáculos para el paso del soluto de interés hacia la FAI. Relacionando los resultados del presente trabajo con lo descrito por Garti y Curtois, se estaría considerando que las asociaciones y arreglos que favorecen la retención de DCF en FO existen sólo con Abil® EM 90 y se hacen más complejos en presencia de TOA, pues el grupo amino de la trioctilamina puede interactuar con los grupos etoxilo y propoxilo del Abil® EM 90, no sólo creando un arreglo de estructura relativamente compleja, sino también reteniendo en ella moléculas de TOA que ya no estarían enteramente disponibles para acarrear fármaco, lo cual es su función principal.

Las cantidades finales de DCF en FO, así como los porcentajes de recuperación obtenidos, pueden encontrar su explicación en alguna de las ideas desarrolladas en los párrafos anteriores, en una combinación de las mismas, o en la influencia de alguno de los factores relacionados con el proceso que se abordarán en los siguientes apartados. Con el propósito de estudiar la influencia de otros componentes de la FO en el funcionamiento del sistema de MLE, se optó por continuar con el análisis de dos tipos de membranas, una compuesta por 2% m/V de surfactante y 5% m/V de TOA y la otra compuesta por 5% m/V de surfactante, sin presencia de TOA. La primera se seleccionó por ser, de los dos sistemas que permitieron obtener los mejores rendimientos de extracción, la que dió una recuperación más alta, mientras que la segunda se seleccionó por ser, de los dos sistemas que permitieron obtener los mejores rendimientos de recuperación, la que dió una extracción más alta.



5.3 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA PRESENCIA DE MODIFICADORES

Con el propósito de entender la forma en que los procesos de transferencia de masa se ven afectados al agregar un modificador a la membrana, se consideró una FO con dos distintas preparaciones en cada una de las dos series de experimentos que se realizaron. En la primera, se empleó dodecano como diluyente y Abil® EM 90 como surfactante a una concentración de 5% m/V, mientras que en la segunda se empleó dodecano como diluyente, Abil® EM 90 como surfactante a una concentración de 2% m/V y TOA como extractante a una concentración de 5% m/V. A estas fases de membrana se les agregaron diversos alcoholes con largos variados de cadena carbonada como modificadores, todos ellos en una concentración de 0.10% m/V. Los alcoholes utilizados fueron metanol, etanol, butanol, 2-etil-hexanol, octanol y decanol.

La Figura V.6 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso, mientras que en la Tabla V.5 se muestra una comparación del tiempo de estabilidad de cada una de las emulsiones preparadas en las dos series de experimentos trabajados y, en la Tabla V.6, los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados. Por su parte, las Figura V.7 y V.8 permiten comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones con diferentes modificadores agregados en la membrana para cuando ésta está formada por 5% m/V de Abil® EM 90 y para cuando se compone por 5% m/V de TOA y 2% m/V de Abil® EM 90, respectivamente.

Como ya se ha explicado previamente, los surfactantes de cadena hidrofílica larga suelen favorecer la formación de películas interfaciales rígidas, lo que se relaciona con emulsiones altamente estables y de menor tamaño de gota, pues se limita el intercambio de materia entre las fases; sin embargo, cuando se agregan moléculas de alcohol, éstas puedan ocasionar un cambio en la rigidez de la interfase y, por tanto, en la estabilidad, la facultad de la emulsión para permitir el transporte de masa y el tamaño de gota, pues el empaquetamiento molecular en las emulsiones está principalmente determinado por un equilibrio entre las fuerzas repulsivas de las fracciones hidrofílicas y las fuerzas de atracción de las fracciones lipofílicas de las especies presentes en la interfase (Aramaki y col., 2001).

Al analizar las emulsiones formadas por Abil® EM 90 y alcohol, sin presencia de TOA, se puede observar que los alcoholes de cadena más corta (metanol y etanol) no dan lugar a grandes cambios en el tamaño de gota de la emulsión ni en la eficiencia de extracción respecto al sistema que no contiene modificador, lo cual se relaciona con el hecho de que los alcoholes de cadena corta son altamente hidrofílicos y estarían prefiriendo distribuirse en la FAI (Forgiarini y col., 2009; Golwala y col., 2020), sin interferir significativamente con el paso de solutos de FAE a FO. Por otro lado, de los alcoholes probados, aquellos con largo de cadena medio (butanol y 2-etilhexanol) permitieron obtener rendimientos de extracción más elevados (94.39% y 93.18%, respectivamente) y diámetros de gota de mayor tamaño, pues se estarían colocando en la zona interfacial, disminuyendo la rigidez generada por la capa de



surfactante (Arakami y col., 2001; Golwala y col., 2020). Posteriormente, en la parte final del gráfico de la Figura V.6 A, se observa que los alcoholes con cadena más larga (octanol y decanol) arrojan una disminución en la extracción, además de presentar un tamaño de gota más pequeño, lo que estaría en acuerdo con los reportado sobre alcoholes de cadena larga que tienden a solubilizarse en la región de la cola del surfactante, dejando juntos a los grupos hidrofílicos del surfactante y endureciendo la interfaz (Golwala y col., 2020).

Por otro lado, aquellas emulsiones en las que interactúan el surfactante no iónico, el extractante de amina terciaria y el alcohol, presentaron una tendencia diferente. La Figura V.6 B muestra que la eficiencia de la extracción disminuye a medida que aumenta el largo de la cadena carbonada hasta el 2-etilhexanol, para luego aumentar el rendimiento al aumentar el número de carbonos del alcohol, mientras que los diámetros de gota que se presentan en la Figura V.8 y en la Tabla V.6 siguen la misma tendencia. Al relacionar estos resultados con lo reportado en la literatura referente a los efectos interfaciales generados por la presencia de un alcohol, se puede considerar que aquellos con largos cortos y medios de cadena hidrofílica parecen haber favorecido la rigidez en la interfaz, mientras que los de cadena larga la habrían disminuido. Esto sería un efecto contrario al que ocurrió cuando las emulsiones trabajaron en ausencia de TOA, por lo que tales cambios en la rigidez de la membrana no sólo son función de la presencia de alcohol, sino también del extractante y las interacciones que ocurren entre surfactante, extractante y modificador, siendo posible que la parte nucleofílica del extractante interactúe con el alcohol de menor porción hidrofóbica, impidiendo que permanezca adherido a la zona interfacial y que el acarreador esté disponible en su totalidad para cumplir su función. De presentarse tal efecto, éste perdería fuerza cuando aumenta el tamaño de la parte hidrofóbica del modificador.

Considerando los resultados presentados en la Tabla V.5, llama la atención que, en ausencia de extractante, la adición del modificador disminuyó la estabilidad de la emulsión en todos los casos, lo que podría sugerir que incluso los alcoholes de cadena corta generan una ligera disminución de la rigidez interfacial; mientras que en el sistema en el que se usa extractante la tendencia es similar a la ya descrita en términos de rigidez interfacial, pues las emulsiones estarían disminuyendo su tiempo de estabilidad a medida que disminuye su tamaño de gota y su eficiencia de extracción, lo que se relacionó con una interfase menos flexible.

En lo referente a la recuperación, la Figura V.6 muestra que ésta disminuye notoriamente al agregar 0.10% m/V de cualquiera de los modificadores probados a una membrana con y sin TOA, aunque no parece haber una tendencia clara entre el rendimiento y la estructura del alcohol, pues los porcentajes de recuperación oscilan entre 6% m/V y 10% m/V con cualquiera de los modificadores, mientras que en ausencia de modificador el resultado fue de 28.81% sin TOA y de 15.20% con TOA. Esto podría indicar que, en general, la flexibilidad que los alcoholes confieren o inhiben en la interfase no estaría favoreciendo el paso del soluto en la interna y sería, principalmente, la externa la que estaría permitiendo el intercambio de materia en función de la rigidez interfacial. Otro posible fenómeno que permitiría explicar el aumento en la retención de fármaco en la fase de membrana en presencia de modificador tiene que ver con que el alcohol ejerza una función acarreadora, interactuando con la molécula de DCF o con el complejo DCF-TOA, incrementando su afinidad por la FO. De



acuerdo a lo reportado en la literatura, este efecto es más fuerte cuando las cadenas hidrófobas son más largas, lo que también puede implicar mejoras en el rendimiento de extracción, así como incrementos en la viscosidad de la membrana que implican resistencia a la transferencia de masa (Jusoh y col., 2020). Con esto en consideración, se optó por continuar el análisis de los sistemas de MLE sin incorporar modificadores a la emulsión.

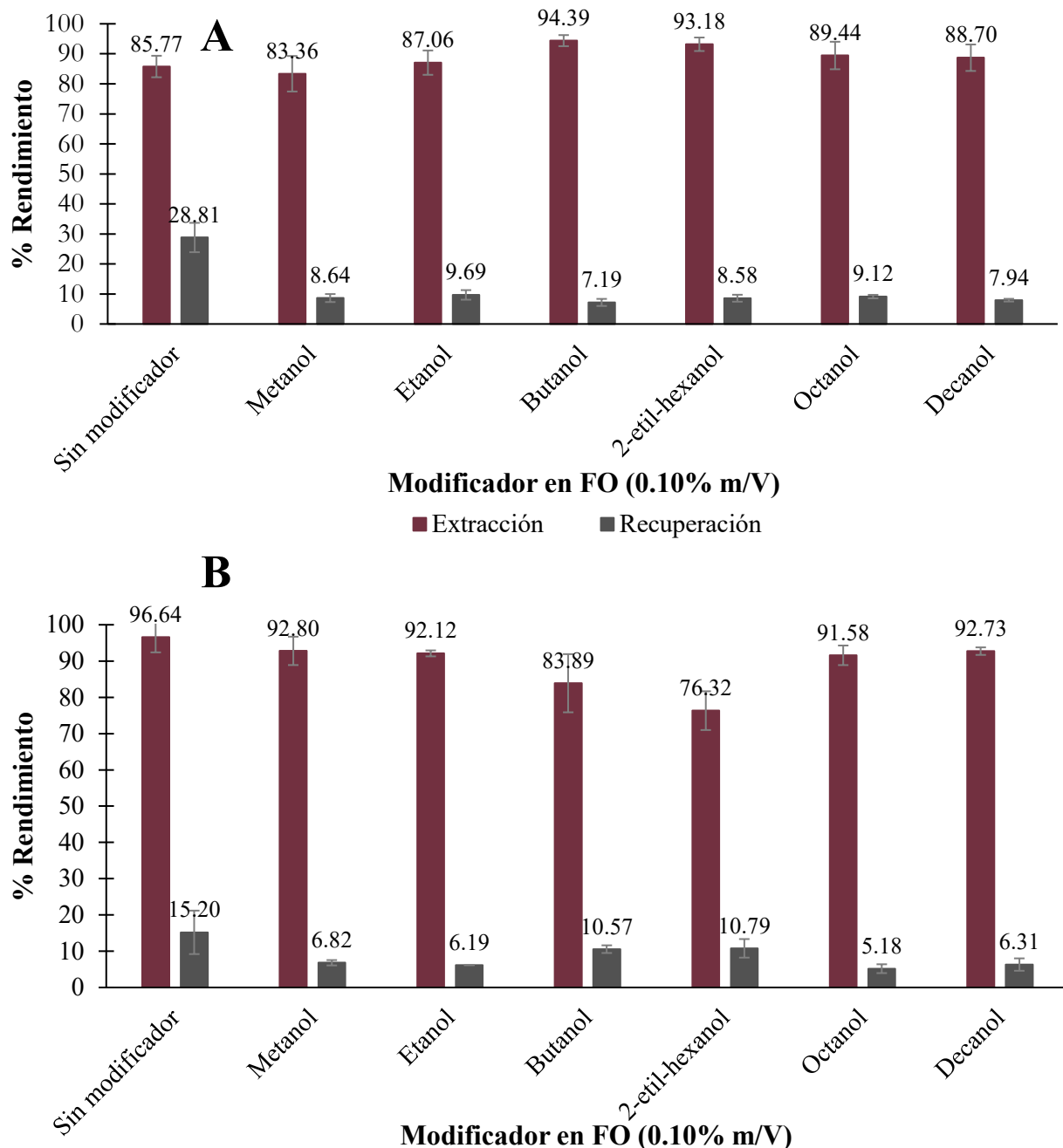


Figura V.6. Efecto de la presencia de modificadores en la eficiencia de extracción y recuperación de DCF por MLE. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L a pH de 5; FO formada por (A) dodecano como diluyente, 5% m/V de Abil® EM 90 como surfactante y 0.1% m/V de modificador y (B) por dodecano, 2% m/V de Abil® EM 90, 5% m/V de TOA como extractante y 0.10% m/V de modificador; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por 5 minutos, a temperatura ambiente.



Tabla V.5. Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la cantidad de modificador en fases orgánicas con 5% m/V de Abil® EM 90 y con 5% m/V de TOA + 2% m/V de Abil® EM 90.

Modificador (0.1% m/V)	Tiempo (FO con 5% m/V de Abil® EM 90)	Tiempo (FO con 5% m/V de TOA + 2% m/V de Abil® EM 90)
Sin modificador	8 h	1.5 h
Metanol	6 h	2.5 h
Etanol	6 h	2.5 h
Butanol	6 h	6 h
2-etil-hexanol	6 h	4 h
Octanol	6 h	4 h
Decanol	7 h	4 h

Tabla V.6. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el modificador presente en fases orgánica con 5% de Abil y con 5% de TOA + 2% de Abil.

Modificador (0.1% m/V)	5% m/V Abil en FO		5% m/V TOA + 2% m/V Abil en FO	
	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)
Sin modificador	1.31	1.31	1.52	1.48
Metanol	1.32	1.23	1.50	1.46
Etanol	1.29	1.26	1.47	1.44
Butanol	1.47	1.52	1.30	1.26
2-etil-hexanol	1.50	1.54	1.26	1.23
Octanol	1.26	1.25	1.42	1.41
Decanol	1.25	1.20	1.41	1.44

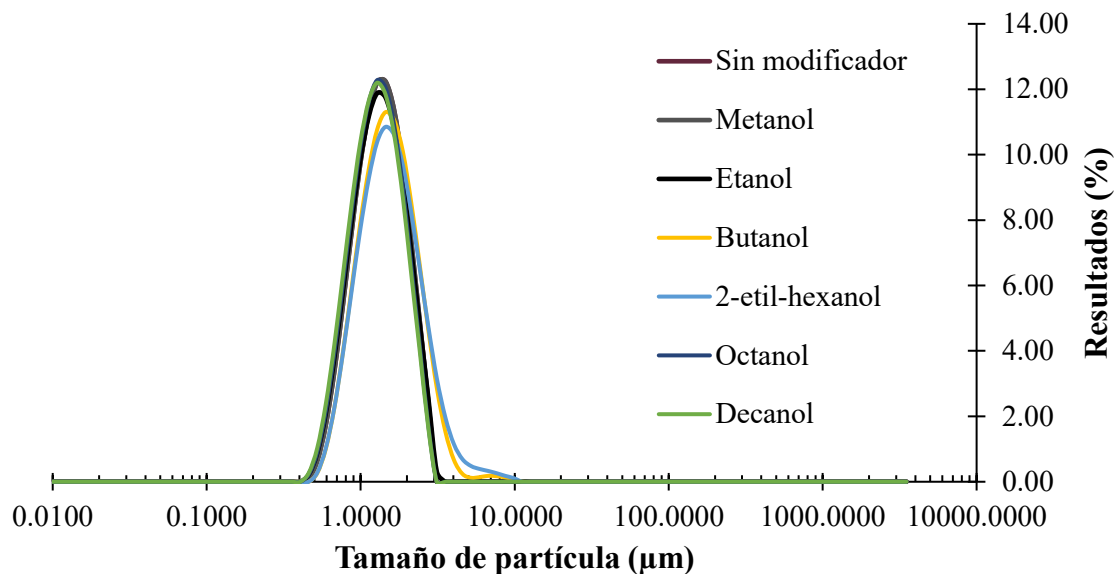


Figura V.7. Distribución de tamaño de gota de emulsiones con diversos modificadores y 5% m/V de surfactante. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 al 5% m/V como surfactante y diferentes modificadores a 0.1% m/V; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.

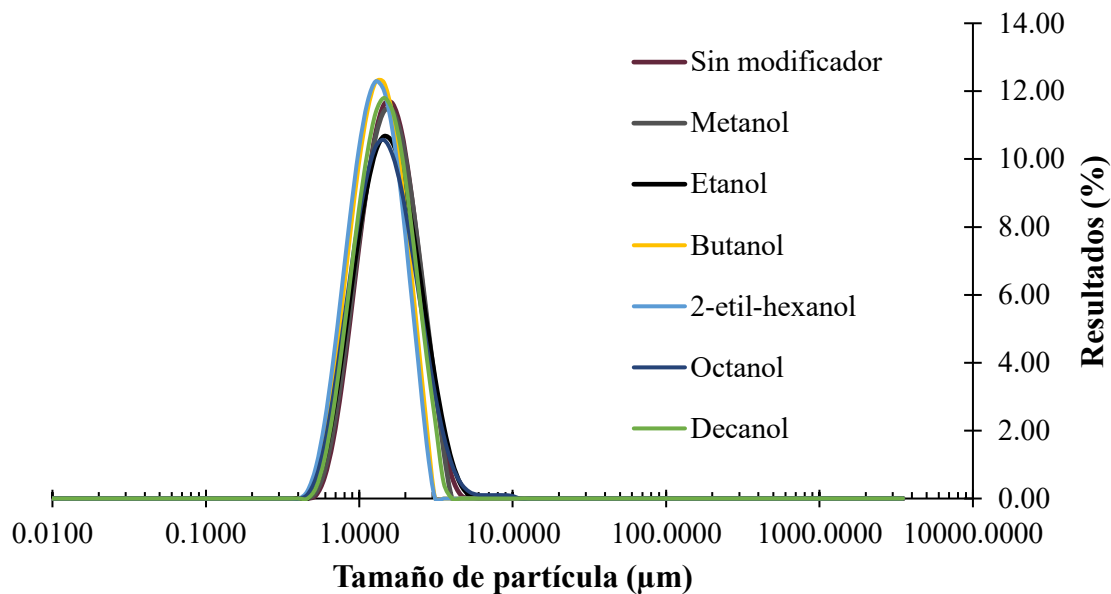


Figura V.8. Distribución de tamaño de gota de emulsiones con diversos modificadores, con 5% m/V de extractante y 2% m/V de surfactante. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 al 2% m/V como surfactante, TOA al 5% m/V como extractante y diferentes modificadores a 0.1% m/V; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.



5. 4 ESTUDIO DEL EFECTO DEL DISOLVENTE EMPLEADO EN FO

Para analizar el efecto de cambiar el disolvente orgánico en el sistema de MLE se probaron dos tipos de fases orgánicas distintas, como se hizo en el estudio anterior, una de ellas con 5% m/V de Abil® EM 90 en el disolvente orgánico correspondiente y la otra con 5% m/V de TOA + 2% m/V de Abil® EM 90 en dicho disolvente, haciendo uso de dodecano y Parleam 4 como los dos diluyentes orgánicos a comparar. El Parleam 4 (poli-isobuteno hidrogenado) es un compuesto alifático de aplicación industrial en cosmética y botánica como disolvente orgánico fácil de emulsificar, con viscosidad similar a la del agua y de aspecto incoloro y transparente (NOF Corp., s.f.), cuyo uso en sistemas similares de MLE para la recuperación de fármacos se encuentra reportado en la literatura (Razo y col., 2014; Razo y col., 2018). La Figura V.9 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso, mientras que en la Tabla V.7 se muestra una comparación del tiempo de estabilidad de cada una de las emulsiones preparadas y la Tabla V.8 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados. A su vez, la Figura V.10 permite comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones con diferente composición en la fase de membrana.

Los resultados de la Tabla V.7 indican que el tiempo de estabilidad de las emulsiones con Parleam es casi 3 veces superior al de aquellas preparadas con dodecano. Además, las primeras requirieron un proceso más largo de rompimiento de la emulsión primaria para la recuperación de la FAI, lo que prolongo su tiempo de procesamiento. En cuanto a la eficiencia mostrada en la Figura V.9, las emulsiones preparadas con 5% m/V de Abil® EM 90 presentan un decremento en la extracción y la recuperación cuando se cambia el disolvente de la fase orgánica de dodecano a Parleam; con dodecano se alcanza un 85.77% de extracción, que disminuye a 71.52% con Parleam, y un 28.81% de recuperación, que disminuye a 7.95% con Parleam. Por otro lado, cuando la fase orgánica tiene 2% m/V de Abil® EM 90 y 5% m/V de TOA, la extracción de 96.64%, obtenida con dodecano como disolvente, cambia a 94.75% con Parleam, mientras que la recuperación de 15.20% con dodecano aumenta a 24.57% con Parleam. El hecho de que 3 de los 4 rendimientos analizados hayan disminuidos al cambiar al dodecano por el Parleam en la fase de membrana puede relacionarse al hecho de que la molécula de Parleam es más ramificada que la de dodecano, lo que haría más compleja la disposición de la red en FO, dificultando aún más el paso del DCF, resultando evidente que este efecto de resistencia al transporte es mayor en el sistema sin TOA, por lo que también podría inferirse que su capacidad de solvatar al ácido monocarboxílico es inferior que la del dodecano y, por tanto, da lugar a que un número menor de moléculas se muevan desde la FAE hasta la FO.

En lo referente al diámetro de gota, éste disminuye cuando se está usando Parleam como disolvente, tanto para aquellas emulsiones con 5% m/V de Abil® EM 90 como para las que tienen 2% m/V de Abil® EM 90 y 5% m/V de TOA, por lo que se estableció que el uso de Parleam da lugar a emulsiones más estables y de gotas más pequeñas, pero no necesariamente



más eficientes. Una disminución en el tamaño de gota implica mayor área disponible para la transferencia de masa, por lo que se esperaría que la eficiencia del proceso mejorara. El hecho de que la premisa anterior no se haya cumplido implica que hay otros fenómenos interfiriendo en la eficiencia del proceso que pueden estar relacionados con las interacciones moleculares entre los componentes de la fase orgánica, como ya se mencionó; sin embargo, los aspectos que condicionan la eficiencia de los sistemas con Parleam tienen un efecto mayor en ausencia de TOA, ya que cuando el extractante estuvo presente la extracción se vio apenas ligeramente afectada y la recuperación mostró un aumento, por lo que pudo haberse favorecido por la disminución en el diámetro de gota que sí se presentó en dichas emulsiones.

Lo anterior es un indicador de que el tamaño de partícula es uno de los más importantes determinantes de la eficiencia del proceso hasta que se establecen condiciones particulares en el sistema que dan lugar a que otros factores cobren mayor relevancia, por ejemplo, la viscosidad, el contratransporte de otras moléculas o la formación de estructuras que interfieran con la transferencia del soluto de interés.

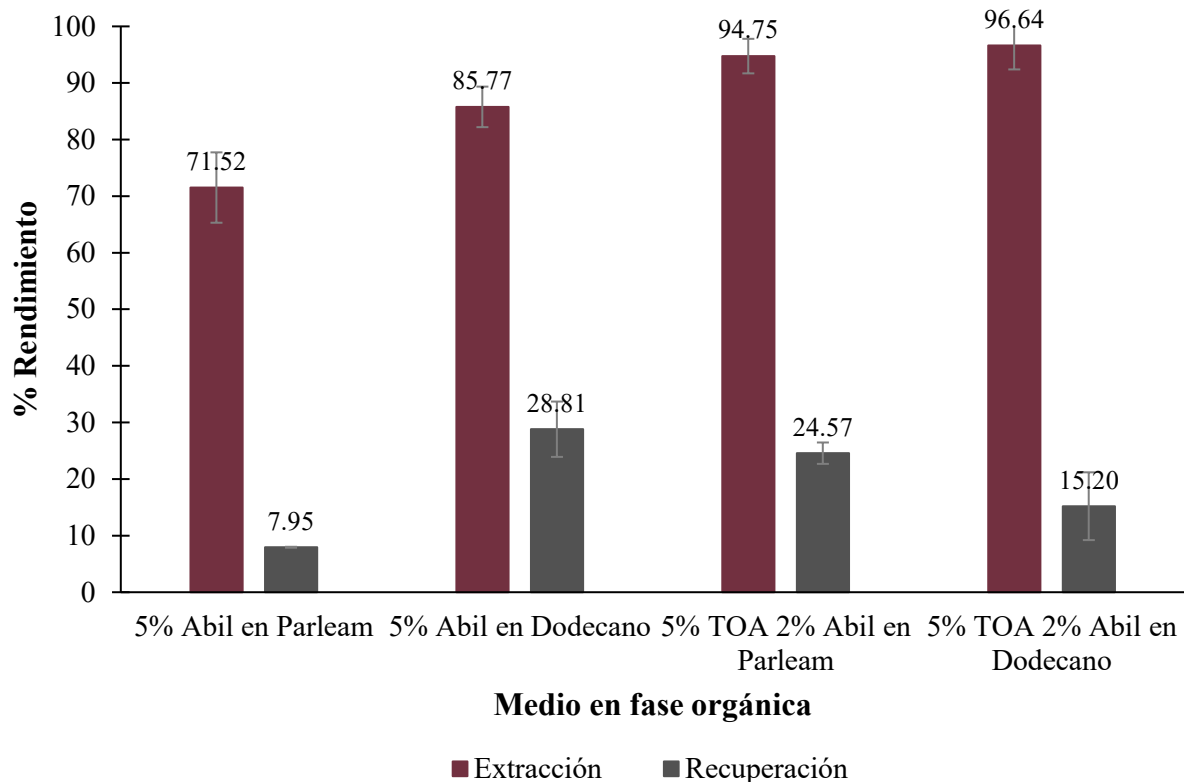


Figura V.9. Estudio del efecto del disolvente en la extracción y recuperación de DCF por MLE. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L a pH de 5; FO formada por dodecano y Parleam como diluyentes, 2% m/V y 5% m/V de Abil ® EM 90 como surfactante y 0% m/V y 5% m/V de TOA como extractante; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por 5 minutos, a temperatura ambiente.



Tabla V.7. Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la composición de la fase orgánica y su diluyente.

Fase orgánica	Tiempo
5% m/V Abil® EM 90 en Parleam	1 día
5% m/V Abil® EM 90 en Dodecano	8 h
5% m/V TOA 2% m/V Abil® EM 90 en Parleam	4 h
5% m/V TOA 2% m/V Abil® EM 90 en Dodecano	1.5 h

Tabla V.8. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando la composición de la fase orgánica y su diluyente.

Fase orgánica	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)
5% m/V Abil® EM 90 en Parleam	1.20	1.18
5% m/V Abil® EM 90 en Dodecano	1.31	1.31
5% m/V TOA 2% m/V Abil® EM 90 en Parleam	1.38	1.38
5% m/V TOA 2% m/V Abil® EM 90 en Dodecano	1.52	1.48

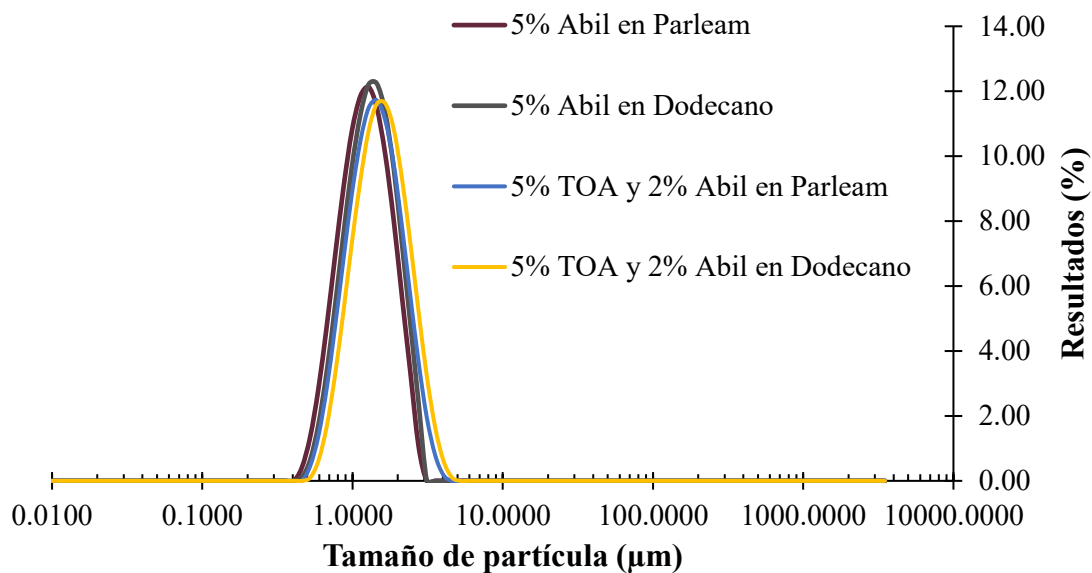


Figura V.10. Distribución de tamaño de gota de emulsiones con componentes variables en la fase orgánica. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano y Parleam como diluyentes, TOA como extractante a 0% m/V y 5% m/V y Abil® EM 90 como surfactante a 2% m/V y 5% m/V; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.



Una vez evaluados los resultados obtenidos en este estudio, se determinó que para los estudios siguientes resulta conveniente continuar empleando dodecano como disolvente de la fase orgánica, pues la mayoría de los rendimientos evaluados fueron superiores cuando se usó dodecano en la membrana y la estabilidad considerablemente superior de las emulsiones con Parleam hacen que resulte más complejo el proceso de rompimiento de la emulsión primaria para la recuperación de la FAI.

5.5 ESTUDIO DEL EFECTO DEL MEDIO FOSFATADO EN FAE

En este estudio, se continuó trabajando con dos fases orgánicas distintas, una de ellas con 5% m/V de Abil® EM 90 en dodecano y la otra con 5% m/V de TOA + 2% m/V de Abil® EM 90 en dodecano. En cuanto a la FAE, se ha conformado, en todos los experimentos previos, del fármaco disuelto en una solución fosfatada, lo que ha permitido asimilar en cierta medida condiciones que se pueden encontrar en muestras reales (D'Angelo y col., 2001; Longanathan y col. 2014; SEMARNAT, 2009; SEMARNAT, 2012), además de mantener estable el pH que se ajusta antes de cada experimento; sin embargo, con el objetivo de saber si la presencia de fosfatos en la alimentación puede interferir con la transferencia de masa del soluto de interés para que éste pueda llegar hasta la FAI, proveniente de la FAE, se optó por implementar un sistema extractivo con MLE eliminándolos de la doble emulsión. Para mantener el equilibrio en la concentración de iones en las fases acuosas, se incorporó NaCl a las fase acuosas externas libres de fosfatos y se aplicaron otros mecanismos para el control del pH.

La Figura V.11 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso, para cada sistema trabajado. Como se puede apreciar figura, además de los sistemas con FAE fosfatada que ya se habían presentado en las secciones anteriores de este documento, se probaron tres sistemas distintos con TOA y Abil® EM 90 en FO y sin fosfatos en la alimentación, cuya diferencia radica en la forma en que se intentó controlar el pH de la FAE para que se mantuviera sin grandes variaciones durante el proceso y lo más cercano posible a un valor de 5, que es en el que se ha comprobado que se obtienen las mejores eficiencias. Para la emulsión con 5% m/V de Abil® EM 90 y la primera con 5% m/V de TOA y 2% m/V de Abil® EM 90 en ausencia de fosfatos, etiquetadas como *5% Abil sin fosfatos* y *5% TOA 2% Abil sin fosfatos*, respectivamente, se buscó controlar el pH poniendo en contacto, inicialmente, el volumen correspondiente de emulsión W/O con un volumen igual de FA sin fármaco, cuyo pH fue ajustado a 5, luego esa emulsión se recuperó y se puso en contacto con el mismo volumen de FAE con fármaco y pH ajustado a 5, es decir, el método de control de pH se implementó previo a la extracción y no se monitoreó durante los minutos que duró el proceso, aunque al final se volvió a medir. El penúltimo sistema descrito, bajo la notación de *TOA-Abil sin fosf. (control pH)*, fue puesto en marcha empleando una FAE con pH previamente ajustado a 5,



tratando de controlarlo también durante el proceso de extracción, agregando gotas de HCl y NaOH para regularlo sin que se lograra el objetivo pues, independientemente del volumen de ácido o base añadido a la doble emulsión, el pH terminó por elevarse. En este caso, las variaciones a lo largo del proceso se determinaron con el electrodo del pHmetro inmerso en la FAE durante todos los minutos que duró la extracción. Finalmente, el último sistema descrito, bajo la notación *TOA-Abil sin fosf. (sin control pH)*, fue puesto a extraer luego de ajustar el pH de la FAE a 5, sin hacer ningún otro procedimiento encaminado a controlar el valor de pH ni antes ni durante la extracción.

En el caso de las emulsiones con 5% m/V de Abil® EM 90, se observa que la extracción y la recuperación disminuyen drásticamente cuando se eliminan los fosfatos de la FAE, pues la primera baja de 85.77% a 20.05%, mientras que la segunda baja de 28.81% a 4.08%. Este patrón se repite para las emulsiones con 5% m/V de TOA y 2% m/V de Abil® EM 90, con la diferencia de que el decremento en el rendimiento no es tan pronunciado como en el sistema anterior. En estos últimos sistemas se puede observar que alrededor del 50% del DCF, que está inicialmente en FAE, pasa a FO en un ambiente de extracción en ausencia de fosfatos y, por tanto, sin la posibilidad de que estos intervengan en la transferencia de masa. Aun así, la cantidad de DCF que llega hasta la FAI es incluso inferior a la que llegó en presencia de fosfatos en FAE, lo que permite descartar que éstos intervengan con los procesos de extracción y recuperación del fármaco obstaculizando su transporte hasta la FAI.

Si bien para la realización de este estudio se aplicaron métodos alternativos para el control de pH de la FAE cuando ésta no se constituyó por un medio fosfatado, tales procedimientos no lograron su objetivo. A pesar de realizarse el ajuste del pH inicial de la FAE compuesta por un electrolito y el fármaco, éste subió de forma inmediata una vez que se puso en contacto con la fase de emulsión W/O y, aunque se empleó más de una forma de control de pH, el valor final fue similar en todos los casos, situándose por encima de 9 una vez finalizado el proceso. Esta es la razón por la que la extracción disminuye en ausencia de fosfatos, pues los elevados porcentajes de extracción obtenidos en estudios previos se lograron con un pH de 5 en la fase donadora.

Considerando el análisis llevado a cabo en las secciones 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 y en ésta, se determinó continuar con el estudio de factores de influencia en el sistema trabajando con emulsiones formadas por 2% m/V de Abil® EM 90, 5% m/V de TOA y dodecano como diluyente orgánico en la fase de membrana, pues es el que ha permitido obtener las mejores eficiencias de extracción, además de que da lugar a emulsiones de manipulación sencilla y lo suficientemente estables para soportar el proceso extractivo sin romperse durante el mismo, pero su posterior proceso de rompimiento puede completarse sin mayores complicaciones ni requiriendo más de 10 ciclos de congelamiento-descongelamiento-centrifugación.

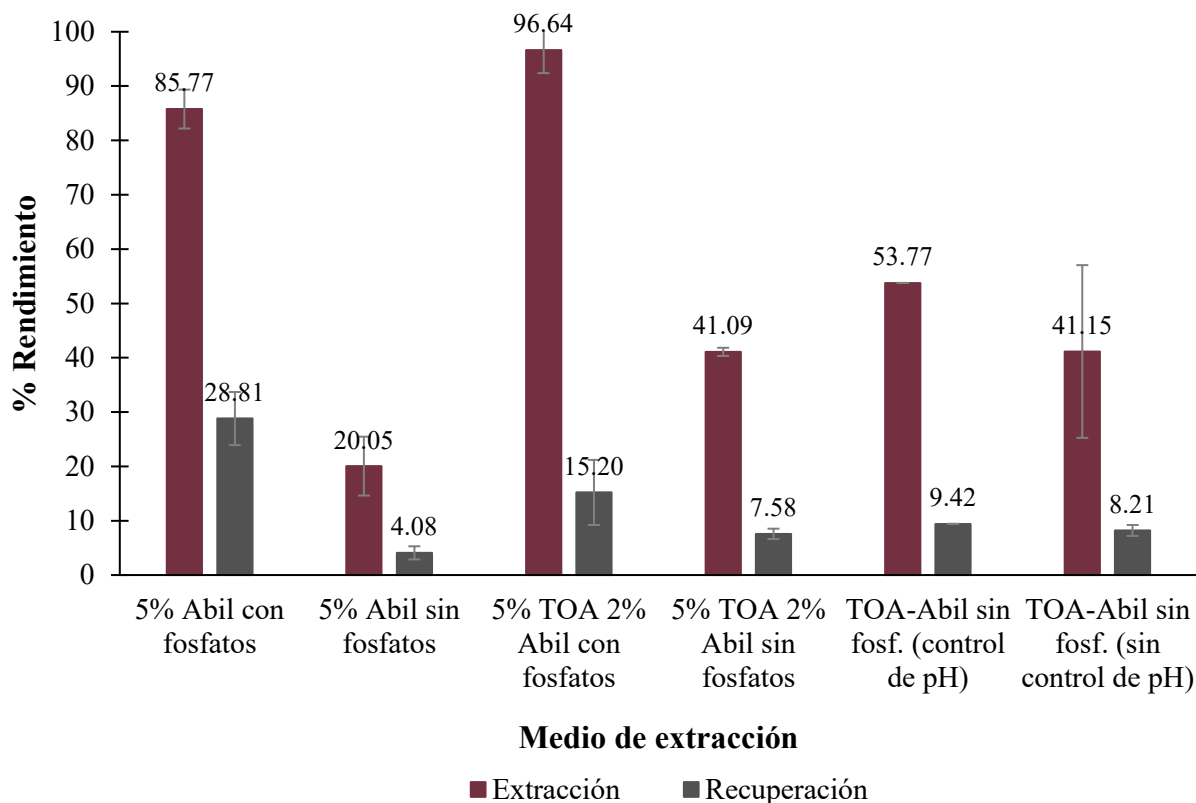


Figura V.11. Estudio del efecto de la presencia de fosfatos en FAE en la extracción y recuperación de DCF por MLE. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L y en NaCl 0.1 mol/L, a pH de 5; FO formada por dodecano como diluyente, 2% m/V y 5% m/V de Abil® EM 90 como surfactante y 0% m/V y 5% m/V de TOA como extractante; FAI formada por NaOH 0.15 mol/L; agitación a 300 rpm por 5 minutos, a temperatura ambiente.

5.6 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE DESEXTRACTANTE

Para este estudio, la FAI estuvo formada por NaOH a concentraciones variables (0.01, 0.025, 0.05, 0.10, 0.15 y 0.20 mol/L) con el fin de comprobar su efecto en el proceso de transferencia de masa de DCF por MLE. La Figura V.12 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso, mientras que en la Tabla V.9, se muestra una comparación del tiempo de estabilidad de cada una de las emulsiones preparadas y la Tabla V.10 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados. Por su parte, la Figura V.13 permite comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones con diferentes concentraciones de agente de desextracción.



Puede apreciarse que el tiempo de estabilidad que se muestra en la Tabla V.9 es suficiente para que las emulsiones completen el proceso, por lo que esto no es un factor que debería ocasionar rompimiento; sin embargo, es evidente que la estabilidad de la emulsión aumenta al incrementar la concentración de NaOH. Un hecho que debe destacarse es que, en las emulsiones preparadas con NaOH a 0.01 y 0.025 mol/L la viscosidad inicial aparente fue menor que en aquellas emulsiones con mayor contenido de desextractante y, al cabo de 30 minutos, más que la clara formación de una fase superior en la emulsión, se observó la aparición de zonas más viscosas que le dieron una consistencia cremosa. Emulsiones con menor viscosidad suelen ser menos estables y tener tamaños de gota más grandes e interfases más flexibles (Schramm, 2005), lo que estaría permitiendo la aparición de fenómenos de floculación.

Al observar la Figura V.13, lo primero que destaca es que las curvas de distribución de tamaños con 0.01 y 0.025 mol/L no tienen la misma forma que el resto, pues presentan dos picos, uno mucho más pronunciado que el otro, siendo el más grande el que corresponde al tamaño de partícula predominante en la muestra, con una intensidad menor que la del resto de picos de las otras emulsiones. Resulta notorio que la intensidad del pico aumenta a medida que crece la cantidad de NaOH presente en la emulsión y, a su vez, el ancho del pico disminuye, es decir, el espectro se hace más alto y angosto, pues la polidispersidad de la muestra es menor. En la Tabla V.10 también se muestra cómo el diámetro de gota disminuye a medida que aumenta la concentración de reactivo de desextracción. Estos aspectos son coincidentes con lo descrito respecto a la relación entre viscosidad, estabilidad, tamaño de gota y flexibilidad de la interfase. Asimismo, se entiende que una mayor cantidad de moléculas de NaOH favorecen la interacción entre los iones de electrolito y la parte hidrofílica del surfactante en la interfase, dando lugar a un empaquetamiento más compacto que se traduce en la disminución del tamaño de la gota, lo que puede mejorar el transporte de masa al proporcionar mayor área disponible para éste.

Lo anterior parece verse reflejado en el proceso de extracción, pues las menores extracciones coincidieron con los diámetros más grandes y las mayores extracciones coincidieron con los diámetros más pequeños. La Figura V.12 muestra una tendencia creciente en el rendimiento desde una concentración de 0.01 hasta 0.05 mol/L de NaOH, a partir de este punto y hasta 0.20 mol/L ya no se ve de forma clara una tendencia a aumentar o disminuir la eficiencia del proceso, sino que parece que se queda oscilando entre 93% y 96% como el rango máximo de porcentaje de fármaco que la fase orgánica usada puede extraer. Esto puede deberse también a que, cuando hay un número menor de moléculas en FAI que reaccionen con el ácido carboxílico desprotonado y lo liberen del complejo que forma con el extractante, se hace más lenta la consecuente liberación de moléculas de extractante en la interfase interna que puedan viajar a la interfase externa para continuar con la extracción. Por otra parte, en lo referente a la recuperación, ésta presenta un decremento de entre 4% y 5% al aumentar la concentración de hidróxido de sodio a 0.05 mol/L y a 0.10 mol/L, posteriormente el rendimiento vuelve a aumentar hasta 15.20% y 13.86% con concentraciones de agente de desextracción de 0.15 y 0.20 mol/L, respectivamente, resultando coherente que valores más altos de moléculas de NaOH disponibles para desextraer proporcionen mejores recuperaciones. A su vez, el hecho



de que las menores concentraciones probadas no hayan sido aquellas que dieron las menores eficiencias de desextracción podría deberse a que, en esos casos, el transporte de esta sustancia de FAI a FAE haya sido menor.

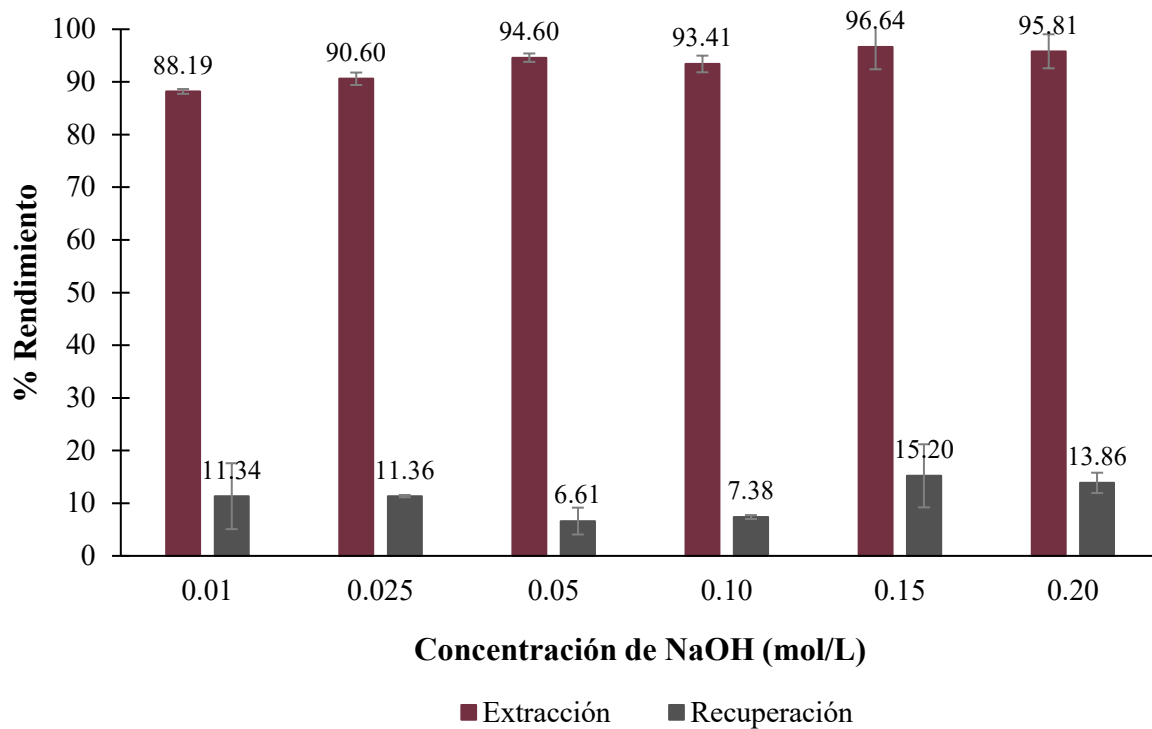


Figura V.12. Estudio del efecto de la concentración de NaOH en FAI en la extracción y recuperación de DCF por MLE. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L, a pH de 5; FO formada por dodecano como diluyente, 2% m/V de Abil® EM 90 como surfactante y 5% m/V de TOA como extractante; FAI formada por NaOH a concentraciones variables; agitación para extracción a 300 rpm por 5 minutos, a temperatura ambiente.

Tabla V.9. Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la concentración de desextractante en FAI.

[NaOH] (mol/L)	Tiempo
0.01	0.5 h
0.025	0.5 h
0.05	1.5 h
0.10	1.5 h
0.15	1.5 h
0.20	1 h



Tabla V.10. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O variando la concentración de desextractante en FAI.

[NaOH] (mol/L)	$D[3,2]$ (μm)
0.01	2.30
0.025	2.01
0.05	1.70
0.10	1.56
0.15	1.52
0.20	1.44

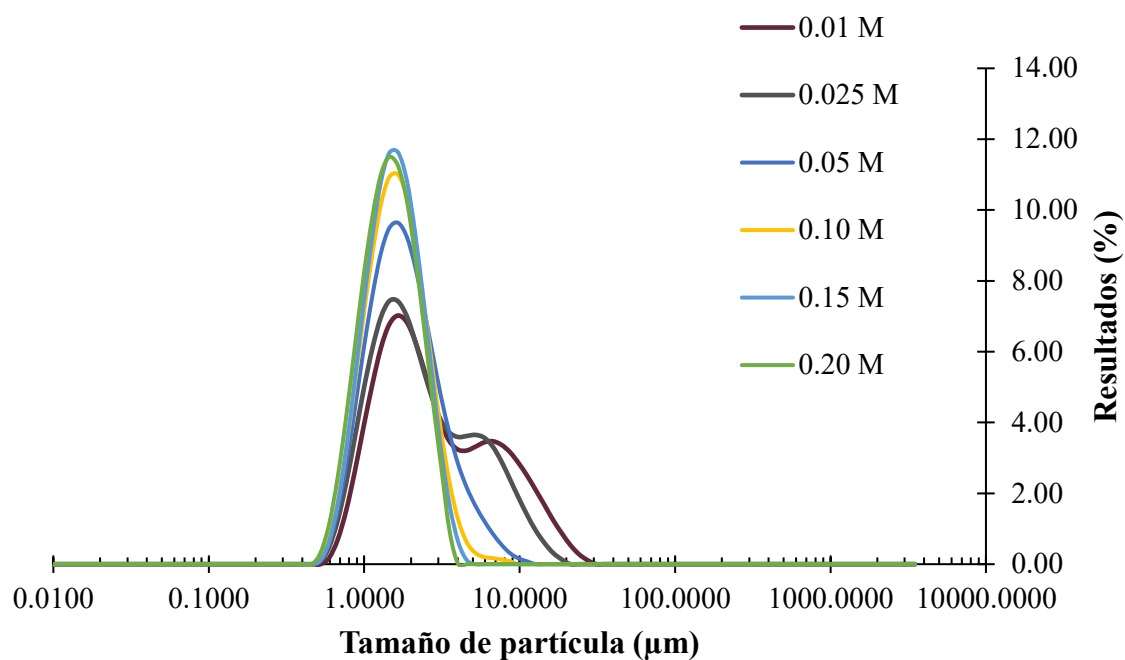


Figura V.13. Distribución de tamaño de gota de emulsiones con diferentes concentraciones de desextractante. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, TOA como extractante a 5% m/V y Abil® EM 90 como surfactante a 2% m/V; FAI formada por NaOH a diferentes concentraciones; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.



5.7 ESTUDIO DEL EFECTO DEL TIPO DE AGITACIÓN

Con el objetivo de saber si la naturaleza de la agitación proporcionada por dos instrumentos distintos tendría un efecto significativo en el transporte de materia de DCF por MLE, se llevó a cabo este estudio en el que, para dos sistemas con la misma composición en cada fase, se aplicaron diferentes tipos de agitación al poner en contacto la FAE y la emulsión W/O. En el primer caso se trabajó con agitación magnética, a 300 rpm, como se hizo en todos los experimentos llevados a cabo en los estudios anteriores y, en el segundo caso, se pusieron en contacto las fases en un agitador tipo ping-pong, a 140 rpm, como se hizo en los experimentos de ELL. Al cambiar el tipo de agitación no sólo se modifica la velocidad durante el contacto de las fases, sino que cambia el ángulo de colocación del recipiente que las contiene (45° en el agitador ping-pong y 0° en la plancha de agitación magnética) y la presencia de un agente externo, como lo es el agitador magnético. La Figura V.14 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso, mientras que la Tabla V.11 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados y la Figura V.15 permite comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones con las mismas características de preparación, pero distinto tipo de agitación al extraer.

La comparación entre los valores de tamaño de gota antes y después del proceso de extracción para ambas emulsiones, muestra que aquella que se puso en contacto con la FAE en agitador ping-pong a una velocidad menor (140 rpm), presentó menores cambios que la que se agitó a mayor velocidad (300 rpm) con agitación magnética, aunque ésta tampoco varía significativamente en su diámetro al concluir el proceso de extracción, y ya se observó, en los experimentos presentados en las secciones anteriores, que este tipo de agitación también permite a las emulsiones completar el proceso manteniéndose estables, sin modificar su tamaño de gota.

Al comparar los resultados de la agitación magnética, a 300 rpm, con la agitación ping-pong, a 140 rpm, hay una disminución de aproximadamente el 5% y el 7% para la extracción y recuperación, respectivamente, al usar el agitador ping-pong y, con ello, disminuir la velocidad en poco más de la mitad. Aunque inicialmente se consideró que el agitador tipo ping-pong, por su configuración, daría lugar a un movimiento menos ordenado y más brusco de las gotas de la doble emulsión, los resultados indicaron que la agitación a mayor velocidad (300 rpm) favorece el transporte de masa del soluto y permite procesos más eficientes, independientemente de la disposición del instrumento de agitación.

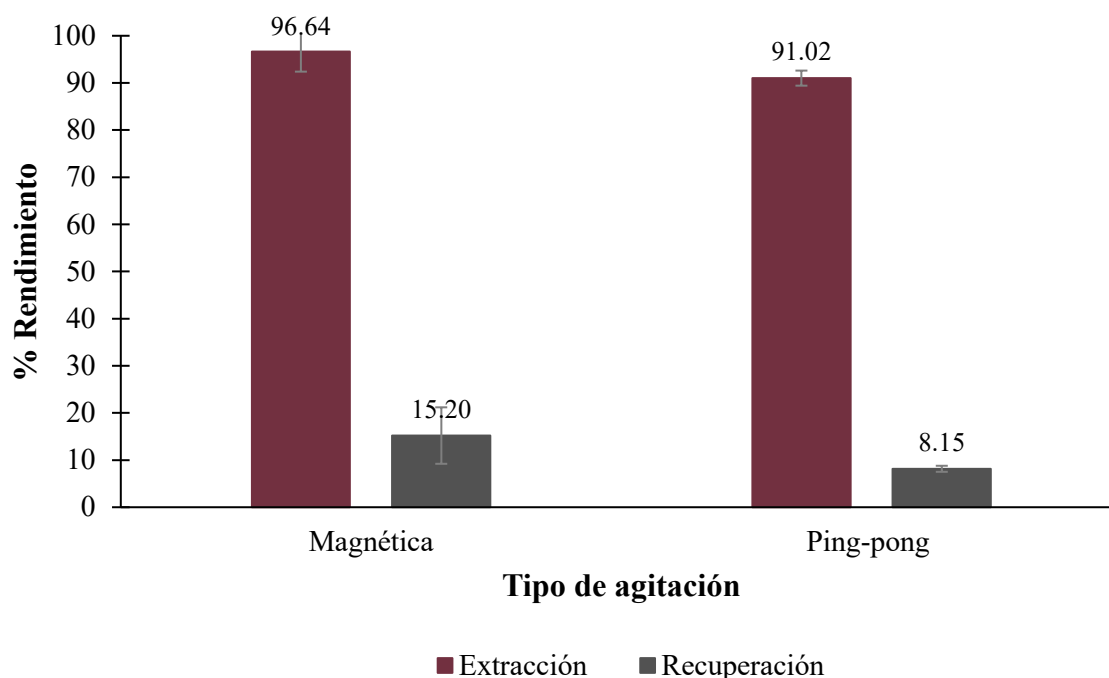


Figura V.14. Estudio del efecto del tipo de agitación en la extracción y recuperación de DCF por MLE.

Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L, a pH de 5; FO formada por dodecano como diluyente, 2% m/V de Abil® EM 90 como surfactante y 5% m/V de TOA como extractante; FAI formada por NaOH a 0.15 mol/L; agitación para extracción a 140 rpm (agitador tipo ping pong) y a 300 rpm (agitador magnético) por 5 minutos, a temperatura ambiente.

Tabla V.11. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el tipo de agitación.

Agitación	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)
Magnética	1.52	1.48
Ping-pong	1.52	1.46

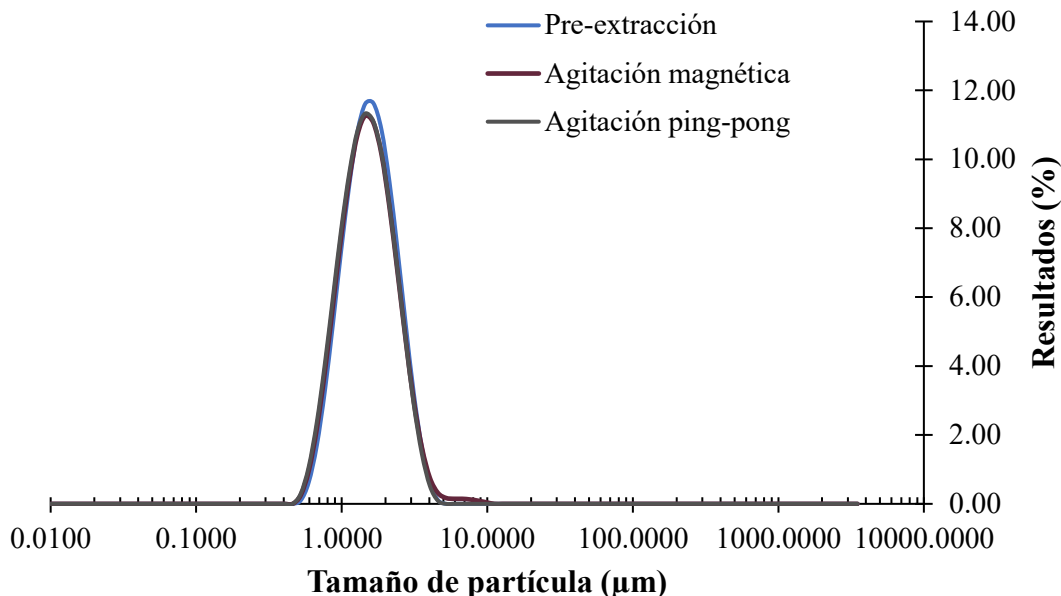


Figura V.15. Distribución de tamaño de gota de emulsiones que llevaron a cabo el proceso de extracción con distinto tipo de agitación, antes y después extraer. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, TOA como extractante a 5% m/V y Abil® EM 90 como surfactante a 2% m/V; FAI formada por NaOH a 0.15 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.

5.8 ESTUDIO CINÉTICO DE EXTRACCIÓN Y RECUPERACIÓN DE DCF POR MLE

El estudio cinético realizado para los procesos de extracción y recuperación de DCF por MLE se llevó a cabo considerando tres sistemas distintos, para los cuales la FAI se conformó por NaOH a diferentes concentraciones, las cuales fueron de 0.05, 0.10 y 0.15 mol/L y, en cada caso, los tiempos de contacto entre la FAE y la emulsión W/O fueron desde 5 hasta 80 minutos. Se optó por realizar el estudio cinético con tres concentraciones debido a que se consideró importante observar cómo se comporta el sistema a través del tiempo con la cantidad de NaOH elegida como óptima en ELL, que es la que se ha estado trabajando en todos los estudios descritos previamente (0.15 mol/L), así como con la concentración que estaría en equilibrio con el contenido de iones en FAE (0.10 mol/L) y con aquella que proporcionó un rendimiento de extracción similar con menor contenido de agente de desextracción (0.05 mol/L).



5.8.1 Cinética de extracción y recuperación para una membrana con NaOH a 0.05 mol/L en FAI

Para un sistema con 0.05 moles de NaOH por cada litro de fase acuosa de desextracción, la Figura V.16 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso, mientras que la Tabla V.12 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados. Todas las emulsiones preparadas para este estudio tuvieron las mismas características, componentes y concentraciones, por lo que su tiempo de estabilidad, que fue de 90 minutos, no varía en condiciones ambientales iguales y de reposo. Por su parte, la Figura V.17 permite comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones con las mismas características de preparación, pero diferente tiempo de agitación al extraer, antes y después de llevar a cabo dicho proceso.

Al analizar los resultados referentes al proceso de extracción, se observa una tendencia creciente desde 5 hasta 60 minutos, tiempo en el que ya se ha completado al 100%, mientras que la recuperación presenta una tendencia casi constante, moviéndose en un rango de menos de dos unidades en todos los tiempos probados. El hecho de que el paso del tiempo, hasta 80 minutos, no signifique un aumento en la cantidad de fármaco que llegó a la FAI puede implicar que el proceso de desextracción es considerablemente más lento que el de extracción y que requiera mucho más tiempo para que ocurra; sin embargo, la formulación de la membrana no permite que ésta sea estable por tiempos tan prolongados, por lo que no es capaz de soportar un proceso extractivo que dure más del máximo presentado en este estudio. Además, de acuerdo a los resultados mostrados en las secciones anteriores y a su análisis, se puede considerar que otros factores son más importantes en el paso exitoso de solutos de FO a FAI que un tiempo de operación prolongado, por ejemplo, aquellos relacionados con la presencia del surfactante o la cantidad de desextractante en FAI.

Cabe mencionar que se registró una disminución considerable en el pH de la FAI, de entre 0.70 y 1.00, cuando el tiempo de contacto de fases fue de 60 y 80 min, lo que sostendría la idea de que la membrana se desestabilizó al ser agitada por un periodo más grande y esto generó una mayor transferencia de desextractante fuera de la FAI, dejando disponibles menos moléculas para atrapar al ácido carboxílico en la fase interna. Por su parte, el tiempo de estabilidad de las emulsiones fue suficiente para completar el proceso, por lo que no es un factor que debería ocasionar rompimiento de la emulsión; sin embargo, estos tiempos se refieren a la emulsión en reposo, mientras que la evidencia mostrada hasta hora permite inferir que emulsiones formuladas como se hizo en estos experimentos no se mantienen completamente estables durante un tiempo de agitación de una hora o más. Analizando las diferencias en el tamaño de partícula antes y después del proceso de extracción para cada emulsión, se tiene el mayor cambio ($0.09 \mu\text{m}$) cuando se extrae durante 30 minutos; sin embargo, los registros correspondientes a cambios en pH o volumen, así como los rendimientos calculados, no aportan evidencia para considerar que dicha emulsión haya mostrado un comportamiento no estable.

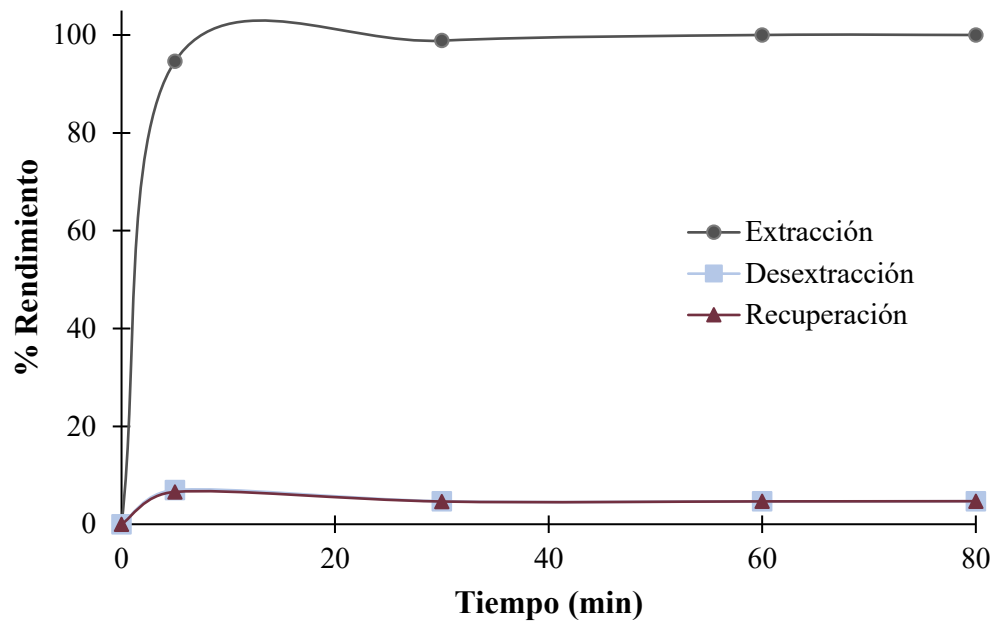


Figura V.16. Cinética de extracción, desextracción y recuperación de DCF empleando MLE con 0.05 mol/L de NaOH en FAI. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L, a pH de 5; FO formada por dodecano como diluyente, 2% m/V de Abil® EM 90 como surfactante y 5% m/V de TOA como extractante; FAI formada por NaOH a 0.05 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por tiempos variables, a temperatura ambiente.

Tabla V.12. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el tiempo de agitación, con NaOH a 0.05 mol/L en FAI.

Tiempo (min)	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)
5	1.70	1.68
30		1.61
60		1.64
80		1.71

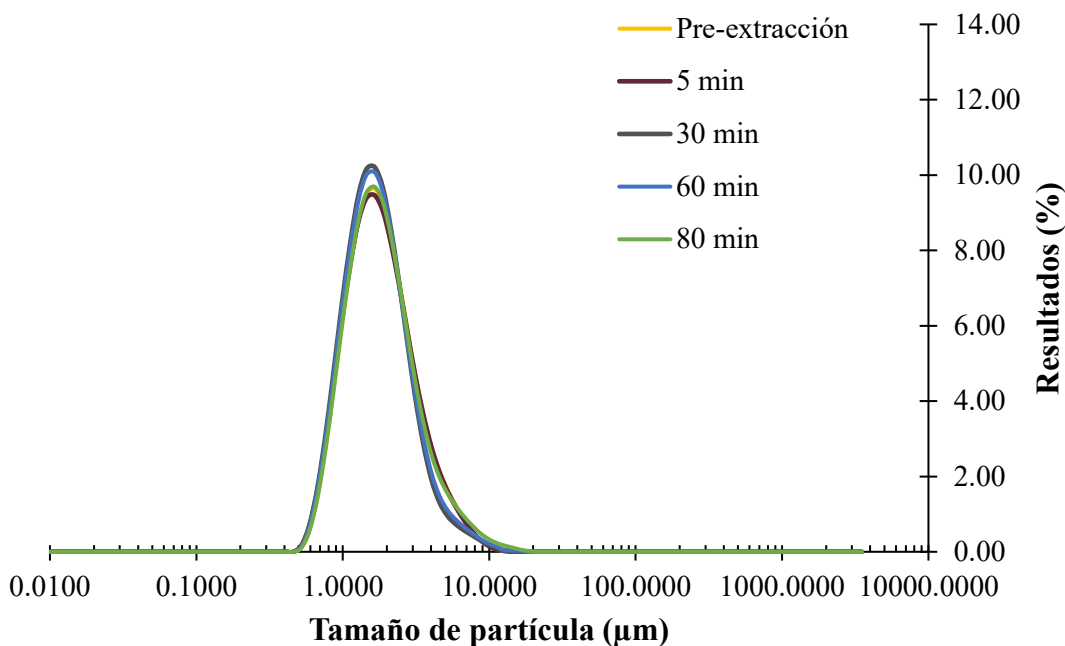


Figura V.17. Distribución de tamaño de gota de emulsiones que extrajeron durante tiempos variables, con 0.05 mol/L de NaOH en FAI. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, TOA como extractante a 5% m/V y Abil® EM 90 como surfactante a 2% m/V; FAI formada por NaOH a 0.05 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.

5.8.2 Cinética de extracción y recuperación para una membrana con NaOH a 0.10 mol/L en FAI

Para un sistema con 0.10 moles de NaOH por cada litro de fase acuosa de desextracción, la Figura V.18 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso. Todas las emulsiones preparadas para la realización de este estudio tuvieron las mismas características, componentes y concentraciones, lo que resulta consecuente con que su tiempo de estabilidad, de 90 minutos, haya sido el mismo en reposo y condiciones ambientales iguales; sin embargo, tal como ocurrió en el estudio cinético de la sección 5.8.1, en agitación por tiempos superiores a una hora, la emulsión no conservó su estabilidad. La Tabla V.13 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados, mientras que la Figura V.19 permite comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones con las mismas características de preparación, pero diferente tiempo de agitación al extraer.

Si bien no parece haber un cambio mayor en el diámetro final de gota para las emulsiones que extrajeron por 60 y 80 min, al observar las distribuciones sí puede apreciarse que éstas se hacen un poco más anchas y el pico se vuelve menos alto que el obtenido antes de la



extracción, dicho comportamiento es menos evidente en las emulsiones que extrajeron en tiempos menores a 30 minutos, lo que indica que tiempos prolongados de agitación sí afectan a una membrana con las características de las que se emplean en este estudio. Al analizar los resultados presentados en la Figura V.18, se observa que el 100% de extracción es alcanzado a los 30 minutos, más rápido de lo que ocurre con 0.05 mol/L de desextractante en FAI. Por otra parte, la recuperación aumenta durante los primeros minutos, alcanza su máximo rendimiento a los 30 (18.45%) y luego parece ir a la baja cuando el tiempo se acerca a los 60 minutos de contacto entre fases, lo que puede estar relacionado con la desestabilización de la membrana antes de completar todo el tiempo de operación, como ya ocurrió en el estudio anterior. Esta idea se ve reforzada por el hecho de que el pH de la FAE aumentó entre 0.20 y 0.35 unidades al finalizar el proceso de extracción, y dicho aumento resultó mayor al dejar más tiempo en contacto las fases (60 y 80 min), lo que se acompañó con un decremento en el pH de la FAI de aproximadamente 0.20.

Además, en todos los tiempos trabajados, las recuperaciones logradas por estas emulsiones son superiores que las obtenidas con emulsiones cuyo contenido de NaOH en FAI fue de 0.05 mol/L, lo que puede estar relacionado con el equilibrio de concentración de iones entre las fases acuosas que sí se da en este sistema y no en el anterior, aunque en ninguno de los casos se observaron cambios de volumen que indiquen transferencia de disolvente relacionada a desequilibrios por fenómenos hipotónico o hipertónicos.

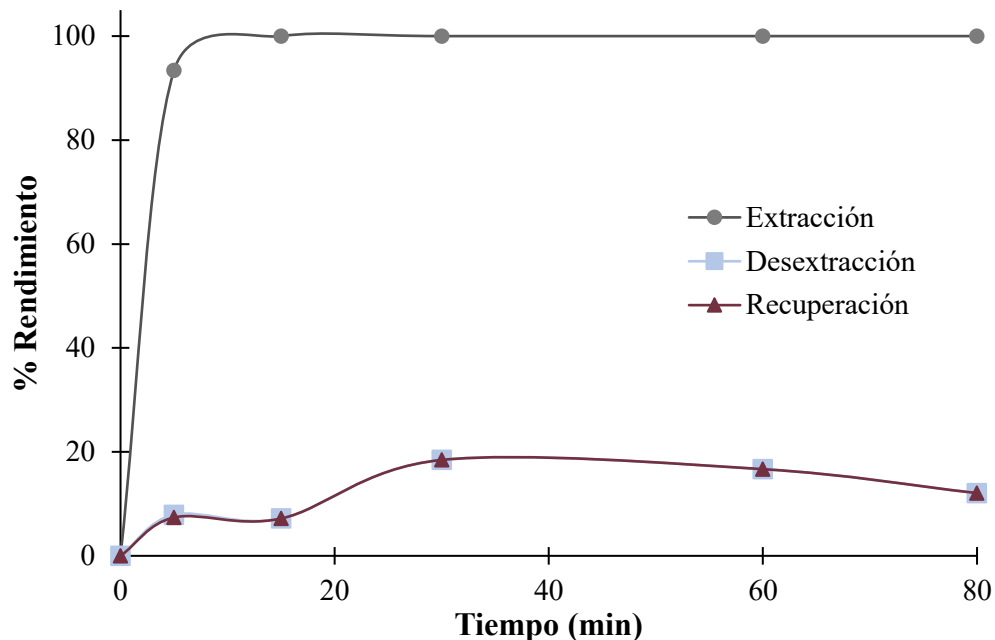


Figura V.18. Cinética de extracción, desextracción y recuperación de DCF empleando MLE con 0.10 mol/L de NaOH en FAI. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L, a pH de 5; FO formada por dodecano como diluyente, 2% m/V de Abil® EM 90 como surfactante y 5% m/V de TOA como extractante; FAI formada por NaOH a 0.10 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por tiempos variables, a temperatura ambiente.



Tabla V.13. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el tiempo de agitación, con NaOH a 0.10 mol/L en FAI.

Tiempo (min)	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)
5	1.56	1.59
15		1.52
30		1.58
60		1.60
80		1.57

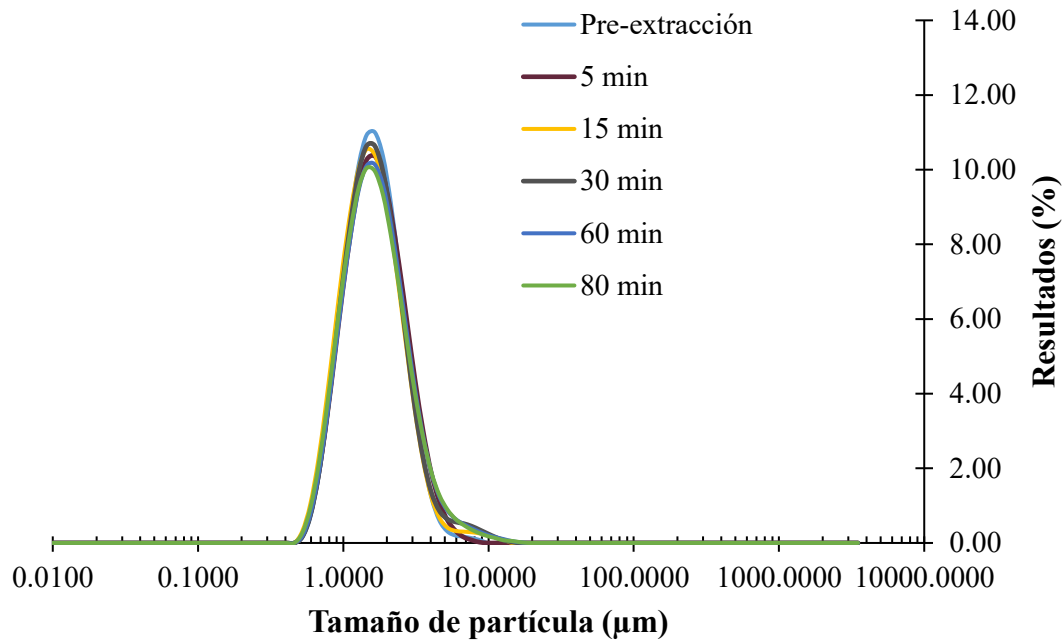


Figura V.19. Distribución de tamaño de gota de emulsiones que extrajeron durante tiempos variables, con 0.10 mol/L de NaOH en FAI. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, TOA como extractante a 5% m/V y Abil® EM 90 como surfactante a 2% m/V; FAI formada por NaOH a 0.10 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.



5.8.3 Cinética de extracción y recuperación para una membrana con NaOH a 0.15 mol/L en FAI

Para un sistema con 0.15 moles de NaOH por cada litro de fase acuosa de desextracción, la Figura V.20 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso. Los tiempos de estabilidad en reposo de las emulsiones preparadas para la realización de este estudio (90 min) fueron iguales y resultaron suficientes para completar el proceso, ya que todas tienen las mismas características, componentes y concentraciones; sin embargo, en condiciones de agitación esta tendencia cambia. La Tabla V.14 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados, mientras que la Figura V.21 permite comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones con las mismas características de preparación, pero diferente tiempo de agitación al extraer.

De forma similar a lo observado en la sección 5.8.2, las emulsiones que extrajeron durante 60 y 80 minutos presentan una distribución de tamaños post extracción que se vuelve más ancha y menos alta respecto a la obtenida previo a la extracción; este cambio es menos evidente en las emulsiones que extrajeron por tiempos menores. Además, la emulsión que operó por 60 min aumentó un poco más su tamaño de gota y se puede ver su pico ligeramente desplazado a la derecha, aunque no se encontró relación entre esto y las eficiencias de proceso, que fueron similares con las obtenidas por las otras emulsiones. En la Figura V.20 se muestra que, empleando una FAI compuesta por 0.15 mol/L de NaOH, el 100% de extracción se alcanza a los 30 minutos, es decir, este sistema ofrece una extracción más rápida que aquel con 0.05 mol/L de NaOH, como también lo hizo el que contuvo 0.10 mol/L. Por otra parte, la recuperación no cambia significativamente a lo largo del tiempo, como ya se había visto con 0.05 mol/L de desextractante en fase aceptora, aunque en este caso las recuperaciones son mayores en todos los puntos, con un valor máximo de 15.20% a los 5 min, que varía en un rango de aproximadamente 2% en los tiempos siguientes, pero sin bajar de 12.94%; sin embargo, al compararse con las recuperaciones obtenidas por la FAI con 0.10 mol/L de NaOH, aunque en los primeros minutos se logra desextraer más, no se alcanza la máxima eficiencia (18.45%) que logra el otro sistema a los 30 min.

Si bien, al observar los rendimientos, estas emulsiones pueden parecer menos influenciadas que las anteriores por la agitación durante periodos prolongados, se considera que prevalece la incapacidad de mantenerse estable en agitación por más de una hora al considerar las distribuciones mostradas en la Figura V.21 y un decremento de alrededor de 0.50 detectado en el pH de la FAI.

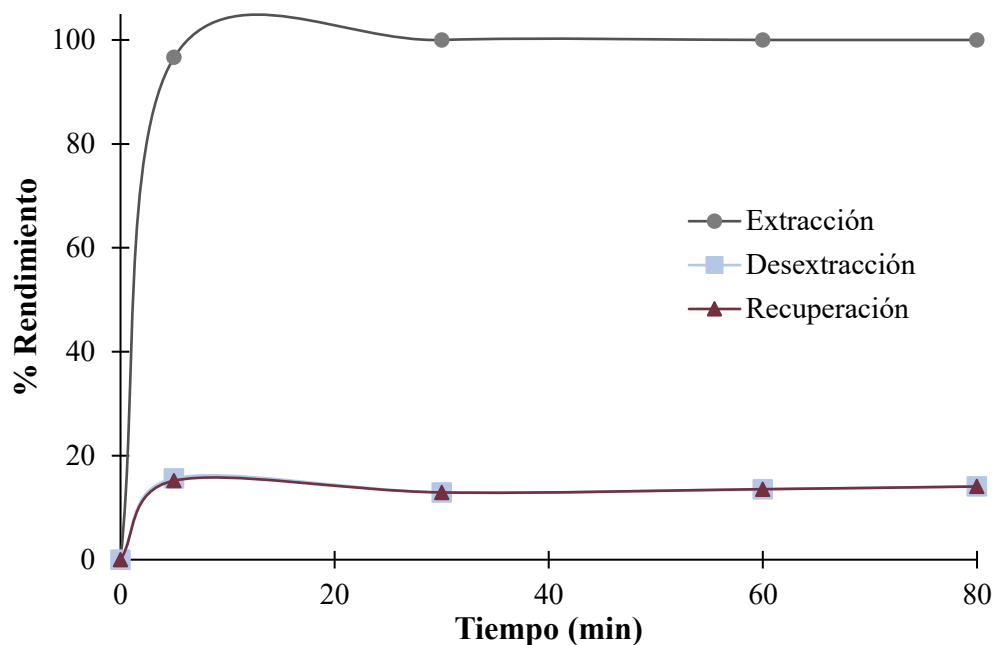


Figura V.20. Cinética de extracción, desextracción y recuperación de DCF empleando MLE con 0.15 mol/L de NaOH en FAI. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L, a pH de 5; FO formada por dodecano como diluyente, 2% m/V de Abil® EM 90 como surfactante y 5% m/V de TOA como extractante; FAI formada por NaOH a 0.15 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por tiempos variables, a temperatura ambiente.

Tabla V.14. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando el tiempo de agitación, con NaOH a 0.15 mol/L en FAI.

Tiempo (min)	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)
5	1.52	1.48
30		1.56
60		1.64
80		1.51

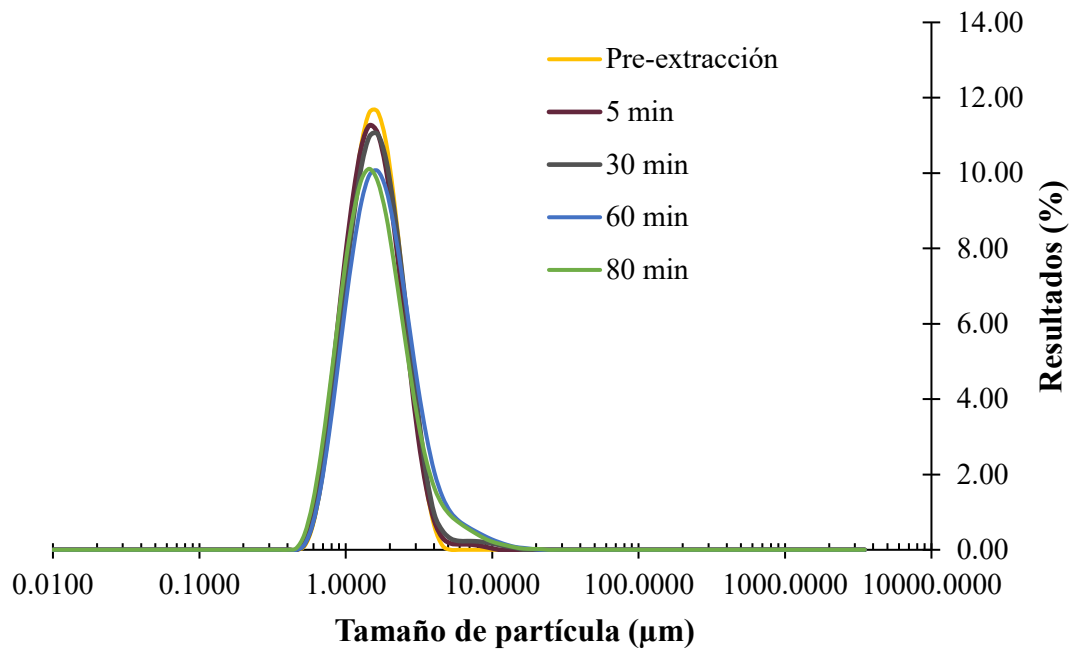


Figura V.21. Distribución de tamaño de gota de emulsiones que extrajeron durante tiempos variables, con 0.15 mol/L de NaOH en FAI. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, TOA como extractante a 5% m/V y Abil® EM 90 como surfactante a 2% m/V; FAI formada por NaOH a 0.15 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por 10 minutos, a 25 °C.

Al evaluar en su conjunto los estudios cinéticos de extracción, desextracción y recuperación por MLE con fases internas formadas por NaOH en concentraciones de 0.05, 0.10 y 0.15 mol/L, se puede concluir que tiempos elevados de agitación entre la emulsión W/O y la FAE (60 min o más) favorecen la desestabilización de las emulsiones que, en reposo, mostraron estabilidad por tiempos mayores a una hora, afectando directamente la cantidad máxima total de DCF que puede llegar hasta la FAI. En consecuencia con esto, se determinó que una emulsión con 0.10 mol/L de NaOH en la fase aceptora puede ofrecer los mejores resultados al estar en contacto con la FAE durante 30 min, pues en este tiempo no se desestabiliza y permite obtener la recuperación más alta (18.45%) de las registradas en todos los experimentos realizados en la sección 5.2.8, además de que, desde los 15 min, ya ha logrado un 100% de extracción.



5.9 ESTUDIO DEL EFECTO DEL TIEMPO DE EMULSIFICACIÓN

Para este estudio, el tiempo de agitación a alta velocidad para la formación de la emulsión primaria, que hasta ahora se había mantenido fijo en 10 minutos, se modificó, probando con 3, 5 y 7.5 minutos, mientras que el tiempo de extracción por MLE se fijó en 30 min. La Figura V.22 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso. En la Tabla V.15, se muestra una comparación del tiempo de estabilidad de cada una de las emulsiones preparadas durante diferentes tiempos, el cual fue suficiente para completar el proceso, por lo que no es un factor que debería ocasionar rompimiento. El hecho de que las emulsiones hechas en tiempos de 3 y 5 minutos hayan tenido tiempos de estabilidad más elevados se relaciona, en parte, con la temperatura ambiente, pues los días que se trabajaron dichas emulsiones la temperatura fue considerablemente menor (además de que la humedad fue mayor) que los días que se trabajaron las emulsiones formadas durante 7.5 y 10 minutos; sin embargo, no es la temperatura ambiente el único factor involucrado.

En el proceso de emulsificación se hace uso de una gran cantidad de energía para dividir gotas grandes en otras más pequeñas haciendo uso de fuerzas de corte que aplica el agitador de alta velocidad. En esta situación, el exceso de energía es disipado en forma de calor y el incremento en el tiempo de emulsificación puede acompañarse de un aumento en la temperatura de la emulsión, lo que reduce su tiempo de estabilidad (Abismaíl y col., 1999; Lin y Chen, 2006) pero no parece desestabilizar a la emulsión durante el proceso extractivo. La Figura V.23 permite comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones preparadas con distintos tiempos de agitación a alta velocidad, mientras que la Tabla V.16 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$), determinados en cada caso. Al analizar esta información, se observa que el tamaño de la gota disminuye al incrementarse el tiempo de emulsificación, pues se está aplicando fuerza cortante durante más tiempo, lo que favorece que se tengan gotas más pequeñas.

De acuerdo con los resultados de la Figura V.22, para el proceso de extracción se obtiene un rendimiento de 100% desde 3 hasta 10 minutos de emulsificación. La recuperación prácticamente no cambia si el tiempo de emulsificación va de 3 a 7.5 minutos, pero sí aumenta, en aproximadamente un 10%, cuando se alcanzan los 10 minutos. Lo anterior puede deberse a que se trata de la emulsión de tamaño de gota más pequeño, así como a una disminución en la viscosidad del sistema y en la rigidez interfacial favorecidas por el aumento de temperatura que presumiblemente se presentó en esta emulsión. Por tanto, es la emulsión formada por agitación a 15 000 rpm durante 10 min la que proporciona una mayor recuperación (18.45%), de más del doble que las obtenidas por las otras emulsiones.

Cabe destacar que no se apreciaron diferencias significativas entre los tamaños de gota de cada emulsión antes y después de completar el proceso de extracción y recuperación. Esto, aunado a los tiempos de estabilidad observados y a la ausencia de cambios importantes en el



volumen y pH de las fases, permite entender que desde 3 minutos se puede formar una emulsión W/O estable para soportar el proceso de separación por MLE sin romperse; sin embargo, considerando las eficiencias de proceso calculadas, se optó por establecer 10 min como el tiempo de emulsificación más apropiado, por ser el que permite una mejor recuperación.

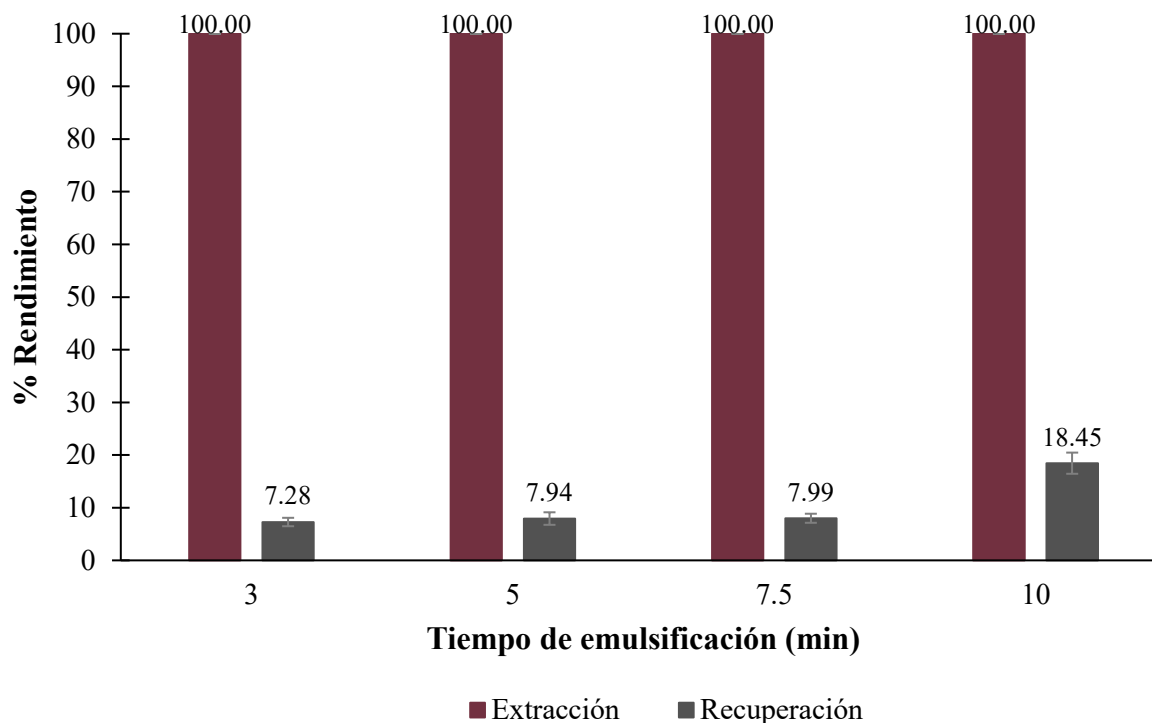


Figura V.22. Efecto del tiempo de emulsificación en la extracción y recuperación de DCF por MLE. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L; FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 como surfactante al 2% m/V y TOA como extractante al 5% m/V; FAI formada por NaOH 0.10 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por 30 minutos, a temperatura ambiente.

Tabla V.15. Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando el tiempo de emulsificación.

Tiempo de emulsificación (min)	Tiempo de estabilidad
3	2 h
5	2 h
7.5	1.5 h
10	1.5 h



Tabla V.16. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O variando el tiempo de emulsificación.

Tiempo de emulsificación (min)	$D[3,2]$ (μm)
3	1.88
5	1.68
7.5	1.63
10	1.58

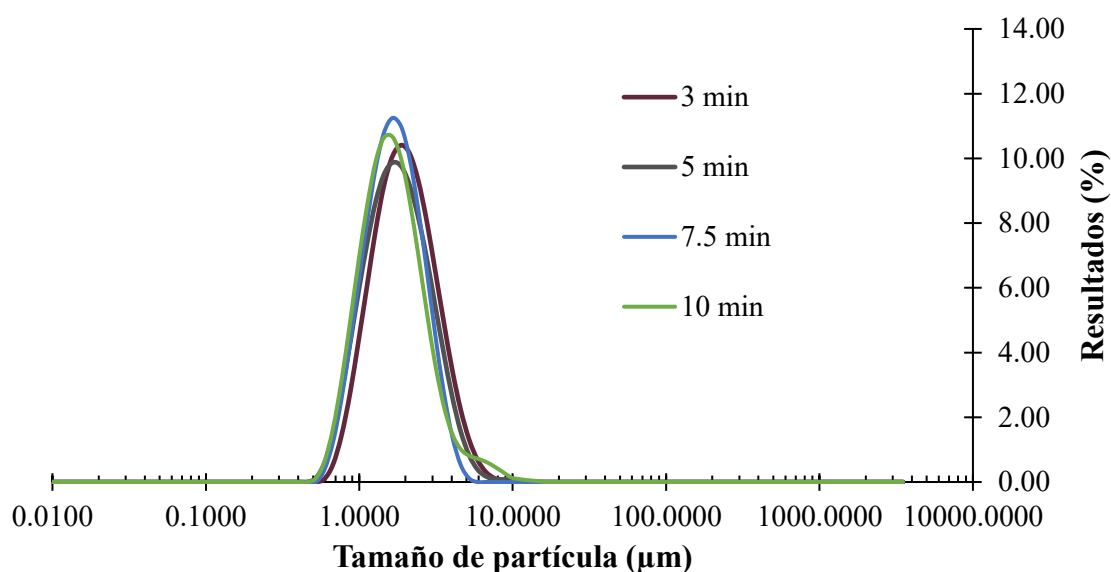


Figura V.23. Distribución de tamaño de gota de emulsiones preparadas durante tiempos variables de emulsificación. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 como surfactante, a 2% m/V, y TOA como extractante, a 5% m/V; FAI formada por NaOH a 0.10 mol/L; agitación para emulsificación a 15000 rpm por tiempos variables, a 25 °C.

5.10 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA VELOCIDAD DE EMULSIFICACIÓN

Para este estudio, la velocidad de emulsificación, que hasta ahora se había fijado en 15 000 rpm, se modificó, agregando experimentos a 10 000, 13 000 y 17 000 rpm. La Figura V.24 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso, mientras que en la Tabla V.17, se muestra una comparación del tiempo de estabilidad de cada una de las emulsiones preparadas



a diferentes velocidades, el cual es suficiente para completar el proceso, por lo que no es un factor que debería ocasionar rompimiento de la emulsión. El hecho de que las emulsiones hechas a 15 000 rpm hayan tenido tiempos de estabilidad más elevados se relaciona, en parte, con las condiciones ambientales de humedad y temperatura. No se descarta el hecho de que emplear una velocidad más alta para emulsificar, como lo es 17 000 rpm, eleve la temperatura del sistema y ocasione que éste sea menos estable que el preparado a 15 000 rpm, pues una mayor energía liberada por el agitador estaría disipando más calor en el líquido (Lin y Chen, 2009).

Por su parte, la Figura V.25 permite comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones preparadas a distintas velocidades, mientras que la Tabla V.18 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados. En ellas se aprecia que el tamaño disminuye cuando se incrementa la velocidad de emulsificación, pues se está aplicando más fuerza cortante, lo que favorece que se tengan gotas más pequeñas. Esta tendencia se observa tanto antes como después del proceso de extracción, sin que aparecieran cambios significativos en los tamaños registrados en ambas mediciones.

En la Figura V.24 es posible ver que, para el proceso de extracción, se obtuvo un rendimiento de 100% para las emulsiones formadas desde 10 000 hasta 17 000 rpm. En cambio, en la recuperación hubo un aumento en el rendimiento desde 10 000 hasta 15 000 rpm, en donde se alcanzó un máximo de 18.45%, para luego bajar nuevamente en 17 000 rpm. La tendencia inicial a incrementar el rendimiento de desextracción cuando se aumenta la velocidad de emulsificación se relaciona con que, a mayores velocidades, se obtienen emulsiones con menores diámetros de gota, lo que implica mayor área superficial disponible para la transferencia de masa; sin embargo, a 17 000 rpm, a pesar de que el diámetro es aún menor que a 15 000 rpm, el decremento en el rendimiento puede estar relacionado con la obtención de una emulsión menos estable por el aumento de temperatura atribuido a la elevada velocidad de emulsificación, que esta vez no parecer tener únicamente el efecto de disminuir la viscosidad, sino que estaría generando una desestabilización de la membrana durante el proceso extractivo, lo que se relaciona con los cambios de pH observados en las fases acuosas, ya que se registró un incremento en el pH de la FAE de 0.40, y una disminución del pH de la FAI de la misma magnitud, lo que estaría implicando la transferencia de NaOH desde la FAI hasta la FAE. Es así como se determinó que la preparación de la emulsión W/O a 15 000 rpm da lugar a un transporte de materia más eficiente.

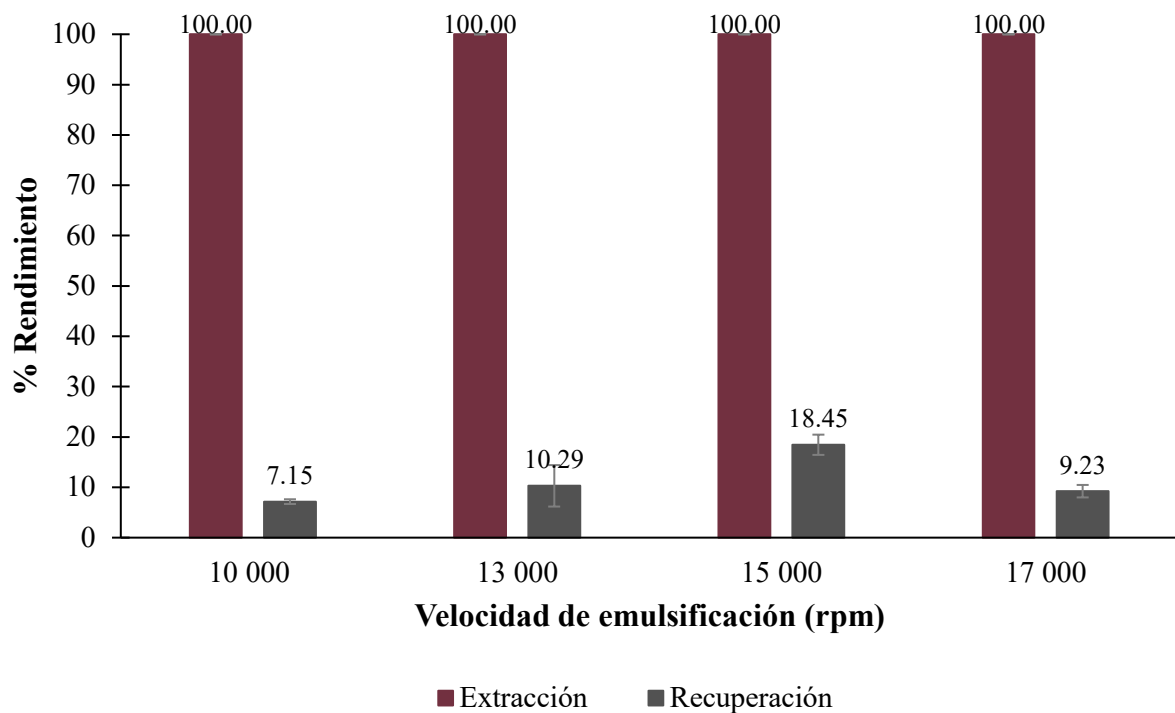


Figura V.24. Efecto de la velocidad de emulsificación en la extracción y recuperación de DCF. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L; FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 como surfactante al 2% m/V y TOA como extractante al 5% m/V; FAI formada por NaOH 0.10 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por 30 minutos, a temperatura ambiente.

Tabla V.17. Tiempo de estabilidad de las emulsiones W/O preparadas para el proceso de extracción con MLE variando la velocidad de emulsificación.

Velocidad de emulsificación (rpm)	Tiempo de estabilidad
10 000	1.2 h
13 000	1.2 h
15 000	1.5 h
17 000	1.3 h



Tabla V.18. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O variando la velocidad de emulsificación.

Velocidad de emulsificación (rpm)	$D[3,2]$ (μm)
10 000	2.13
13 000	1.75
15 000	1.58
17 000	1.46

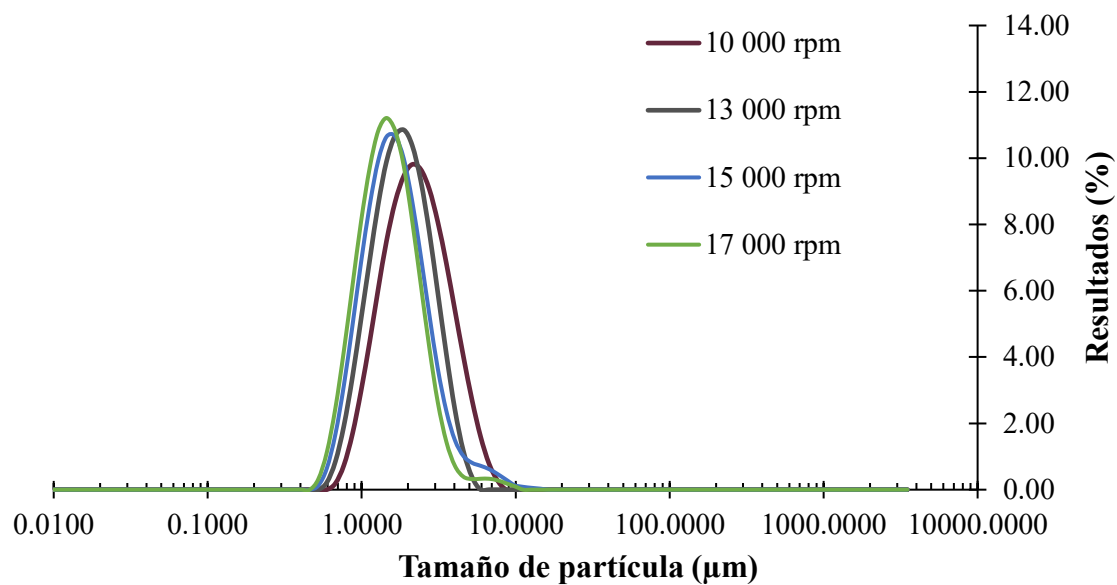


Figura V.25. Distribución de tamaño de gota de emulsiones preparadas a velocidades variables de emulsificación. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 como surfactante, a 2% m/V, y TOA como extractante, a 5% m/V; FAI formada por NaOH a 0.10 mol/L; agitación para emulsificación a velocidad variable por 10 minutos, a 25 °C.

5.11 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA TEMPERATURA DE OPERACIÓN

Hasta el momento, se ha establecido que los tiempos asignados al proceso extractivo no son suficientes para que el DCF que llega hasta la FO pase a FAI. En el estudio descrito en la sección 5.1, se encontró el porcentaje de recuperación más elevado obtenido hasta ahora (30.06%) al hacer uso de un sistema de MLE sin TOA en FO, con concentración de 2% m/V



de surfactante y 0.15 mol/L de agente de desextracción, que extrajo por 5 min sin alcanzar el 80% de rendimiento. Refiriéndonos a sistemas que sí extrajeron el 100% de DCF de la FAE, fue el constituido por NaOH a 0.10 mol/L, 5% m/V de extractante y 2% m/V de surfactante, con tiempo de contacto entre fases de 30 min, el que permitió la recuperación más alta (18.45%). Entre las causas propuestas para explicar por qué es que la extracción por MLE ocurre más rápido y en cantidades significativamente más grandes que la recuperación, cuando los estudios preliminares de ELL habían mostrado que la desextracción era más rápida y también podía lograrse en un 100% empleando volúmenes iguales de fases y concentraciones como las usadas en MLE, se expuso la posible la formación de arreglos o estructuras particulares en la FO entre el surfactante y la TOA que hagan rígida la interfase interna, se resistan al paso de fármaco hacia FAI y retengan moléculas de extractante que deja de estar disponible para acarrear soluto, además de que también se habló del contra-transporte de NaOH de FAI hasta FAE, que interfiere con la transferencia de fármaco y limita la desextracción. Adicionalmente, otros factores como el tiempo, el rompimiento de las posibles estructuras formadas ocasionado por el reordenamiento de las moléculas al separarse la FO y la FAI, o incluso la temperatura, pueden estar involucrados en el bajo transporte del fármaco desde FO hacia FAI.

En relación con la temperatura, no se puede descartar, hasta ahora, que el complejo soluble en FO formado por el DCF y la TOA, o por DCF-TOA-Abil® EM 90, necesite de una temperatura mayor a la del ambiente para romperse y que el ácido monocarboxílico desprotonado pueda reaccionar con el NaOH y quedarse en FAI. Tal temperatura se aplica en el proceso de rompimiento de la emulsión pero no durante la extracción, por lo que, con la intención de averiguar si la temperatura de operación es un factor que tiene una repercusión importante en el paso del soluto a través del sistema, se llevó a cabo este estudio en el que se compararon los resultados obtenidos cuando el proceso extractivo se realiza a temperatura ambiente y cuando la temperatura es controlada y fijada en 37 °C, para esto, el recipiente en el que se pusieron en contacto las fases se colocó en un recirculador. La Figura V.26 presenta un gráfico donde se concentran las eficiencias de los procesos de extracción y recuperación, con la desviación estándar en cada caso, y la Figura V.27 permite comparar la distribución de tamaños de gota de las emulsiones preparadas para extraer a diferentes temperaturas, las cuales tuvieron el mismo tiempo de estabilidad, de 90 minutos, ya que su composición y forma de preparación fue igual. Además, la Tabla V.19 contiene los diámetros medios de gota ($D[3,2]$) determinados.

Observando los resultados de la Figura V.26 se aprecia que, tanto llevando a cabo el proceso de extracción a temperatura ambiente como haciéndolo controlando la temperatura a 37 °C, el rendimiento de extracción es de 100% siempre que se mantengan fijos los valores óptimos de los parámetros analizados en los estudios previos. Asimismo, el porcentaje de recuperación es similar en ambos sistemas, con una diferencia de alrededor de 1.5%, por lo que, en principio, no parece haber cambios significativos al aumentar la temperatura de operación; sin embargo, es necesario puntualizar que la emulsión que trabajó a 37 °C dió lugar a una FAI con concentración más alta pero con un volumen recuperado más pequeño, pues sólo se recuperaron 7.5 mL de emulsión W/O, mientras que el volumen final de la FAE



fue de poco más de 12 mL debido a la transferencia de volumen de FAI hacia FAE, por lo que la cantidad de fármaco que llegó hasta un volumen más pequeño de FAI dió lugar a una fase más concentrada. Esto trajo consigo una variación en el pH de la FAE, que aumentó 1.25 unidades una vez que concluyó el proceso de extracción, y una disminución de 0.63 en el pH de la FAI.

La concentración del fármaco por pérdida de volumen de fase interna indica la tendencia al rompimiento de la emulsión al elevar la temperatura de operación, aunque no todas las réplicas presentaron la misma magnitud de rompimiento y esto ocasionó que la desviación estándar de la recuperación se incrementara. Al elevar la temperatura de la emulsión, se generan cambios en la solubilidad de los componentes y en la disposición de las estructuras formadas, generando la desestabilización de la emulsión por el movimiento térmico de las moléculas y la disminución de la viscosidad, hasta el punto en el que las gotas se rompan y ocurra intercambio de disolventes entre las fases (Saito y Shinoda, 1970). Este rompimiento trae como consecuencia la transferencia de masa entre FAI y FAE por un mecanismo distinto al que se pretende que ocurra en este sistema, pues hay transporte de agua, y en la dirección contraria (desde FAI hasta FAE), además de que, al llevar a cabo la cuantificación final, se recuperan cantidades similares de DCF en mg que las obtenidas al trabajar a temperatura ambiente sin rompimiento de la emulsión. El resto del fármaco queda retenido en FO, en parte debido a la pérdida de volumen de FAI que deja de estar disponible para cumplir la función de desextracción.

Al observar las distribuciones de la Figura V.27 y la Tabla V.19, se reafirma que la emulsión que trabajó a 37 °C presentó rompimiento, pues el tamaño de gota disminuyó y la distribución de tamaños se hizo más ancha, mientras que la emulsión que extrajo a temperatura ambiente conserva su tamaño y su curva está prácticamente sobrepuesta con el de la emulsión pre-extracción. Estos resultados permiten establecer que una emulsión formulada como la de este estudio no puede completar debidamente el proceso de extracción a una temperatura de 37 °C, ya que no tiene las condiciones para mantenerse estable y, bajo estas circunstancias, no es posible evaluar si tal temperatura favorece el paso de solutos hacia la FAI al permitir que se destruya el complejo formado por el fármaco y las moléculas de la fase orgánica, así que, aún cuando así ocurriera, el único momento en que se puede aplicar un aumento de temperatura de tal magnitud con el propósito de aumentar el rendimiento de desextracción y recuperación es durante el rompimiento programado de la emulsión W/O, una vez que ésta se ha separado de la FAE.

Tabla V.19. Diámetro medio de gota, $D[3,2]$, de la emulsión W/O antes y después del proceso de extracción con MLE variando la temperatura de operación.

Temperatura de extracción	$D[3,2]$ antes de la extracción (μm)	$D[3,2]$ después de la extracción (μm)
Ambiente	1.58	1.58
37 °C		1.44

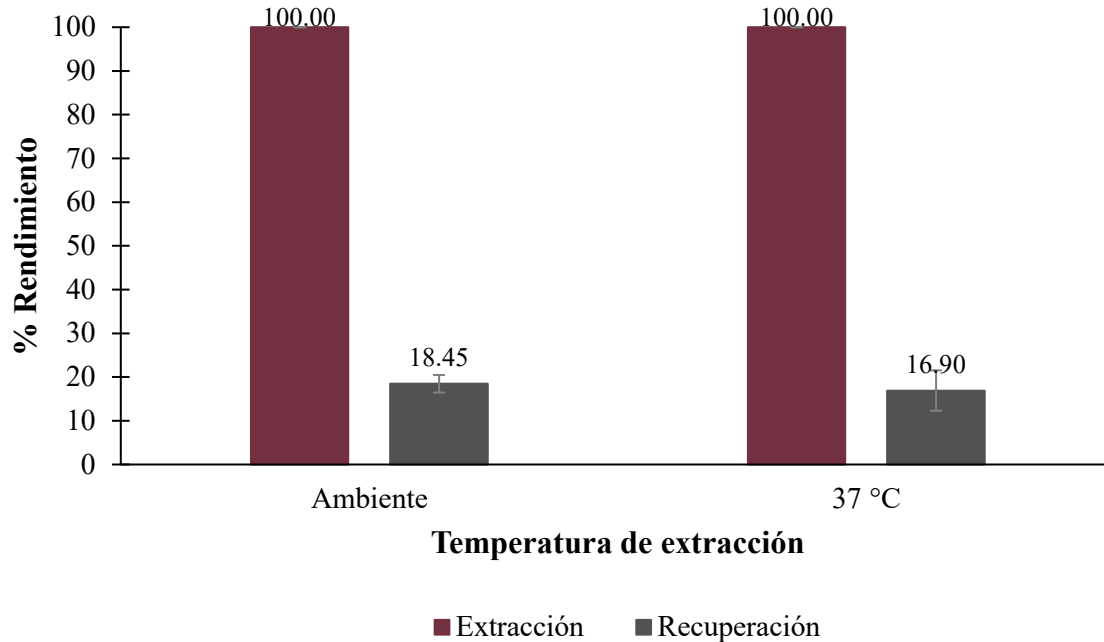


Figura V.26. Efecto de la temperatura de operación en la extracción y recuperación de DCF por MLE. Condiciones de extracción: FAE formada por diclofenaco a 50 ppm disuelto en fosfato de sodio 0.10 mol/L; FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 como surfactante al 2% m/V y TOA como extractante al 5% m/V; FAI formada por NaOH 0.10 mol/L; agitación para extracción a 300 rpm por 30 minutos, a temperatura variable.

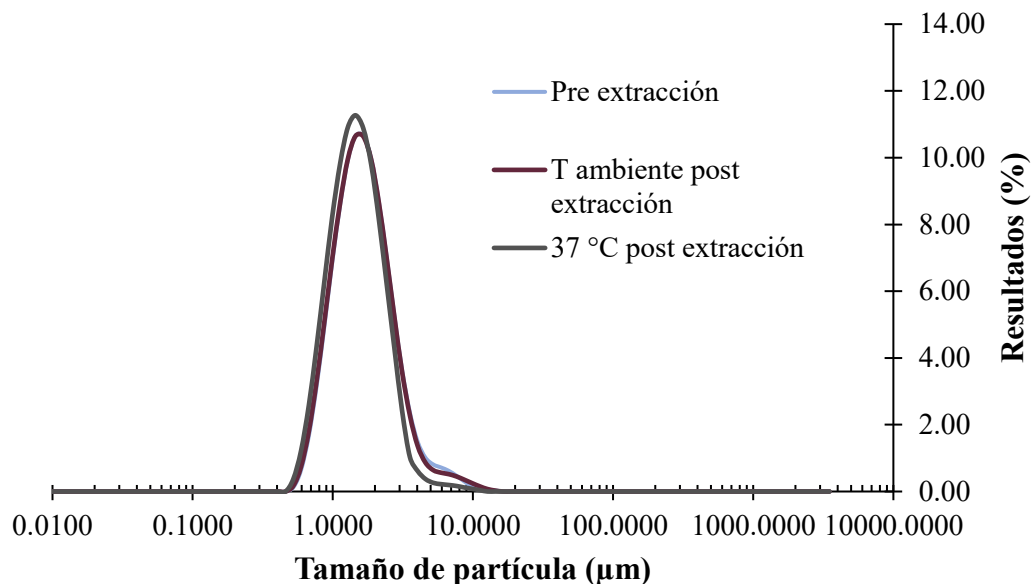


Figura V.27. Distribución de tamaño de gota de emulsiones que llevaron a cabo el proceso de extracción a diferentes temperaturas. Condiciones de preparación: FO formada por dodecano como diluyente, Abil® EM 90 como surfactante, a 2% m/V, y TOA como extractante, a 5% m/V; FAI formada por NaOH a 0.10 mol/L; agitación para emulsificación a 15 000 rpm por 10 minutos, a diferentes temperaturas.



5.12 ESTUDIO DE EXTRACCIÓN Y RECUPERACIÓN DE DCF POR ELL EMPLEANDO ABIL® EM 90 EN LA FASE ORGÁNICA

En los estudios preliminares de extracción líquido-líquido, realizados antes de implementar el sistema de MLE, se determinó que se podían extraer, con un 100% de éxito, 50 ppm de fármaco de la FA a pH de 5, empleando una FO formada por 0.50% m/V de TOA en dodecano luego de 30 minutos de contacto entre fases y más del 99% al cabo de 20 minutos. Posteriormente, se observó que se podía desextraer el 100% del fármaco en FO con una FA conformada por NaOH a una concentración de 0.15 mol/L, luego de 10 minutos de contacto entre fases. Al aplicar similares condiciones para la extracción y desextracción del fármaco por MLE, se requirió una cantidad mayor de extractante para alcanzar un 100% de extracción en el mismo tiempo en el que se logró por ELL, mientras que la desextracción fue de menos del 20% en el mismo tiempo en el que se logró el 100% con ELL. Al comparar la diferencia entre los sistemas construidos con ambas técnicas, la principal diferencia radica en la presencia de surfactante en FO al trabajar con emulsiones múltiples. Con el fin de establecer la influencia del Abil® EM 90, empleado en los sistemas de MLE usados hasta ahora, en la transferencia de masa del fármaco de una fase a otra, se reprodujeron los experimentos de ELL con los parámetros óptimos encontrados y añadiendo, en esta ocasión, Abil® EM 90 a la FO en una concentración de 2% m/V. Además, se modificó también el tiempo de contacto de fases para la desextracción, dejando que fuera de 30 minutos, la misma cantidad de tiempo que para la extracción y la que se encontró como óptima para el proceso de MLE, y no de 10 min, que se había establecido como el tiempo al cabo del cual la recuperación sería total por ELL.

La FA empleada para este proceso de extracción fue igual a la empleada en la mayoría de experimentos llevados a cabo anteriormente y para el proceso de desextracción se tomó la FO resultante del proceso de extracción, cargada con fármaco, poniéndose en contacto con una FA formada por NaOH a una concentración de 0.15 mol/L, como se hizo en los experimentos descritos en el capítulo IV. En ambos procesos, la velocidad de agitación empleada fue baja, de apenas 90 rpm pues, debido a la presencia de surfactante en FO, hacer uso de velocidades de agitación mayores podría derivar en la formación de una emulsión. En la Figura V.28 se muestra una imagen de las fases de este experimento luego de haberlas puesto a agitar a 140 rpm, la velocidad a la que se llevaron a cabo todos los experimentos de ELL descritos en capítulo IV, donde se puede apreciar la formación de una tercera fase de gotas de FA rodeadas de FO que se acumulan densamente en la interfase, por lo que se prefirió bajar la agitación a 90 rpm.



Figura V.28. Fases puestas en agitación a 140 rpm para un proceso de ELL con surfactante en fase orgánica.

A continuación, la Tabla V.20 presenta la comparación de los rendimientos logrados con ELL en presencia de Abil® EM 90 y sin él.

Tabla V.20. Rendimientos de proceso en la recuperación de DCF por ELL en presencia y ausencia de surfactante en FO.

Fase orgánica	% Extracción	% Desextracción	% Recuperación
Sin Abil® EM 90	100.00	100.00	100.00
Con Abil® EM 90	95.33	32.15	30.65

En estos experimentos, la presencia de Abil® EM 90 constituye la única diferencia entre un procedimiento y otro, y se observa que, agregando surfactante al sistema, el rendimiento de extracción disminuye en casi 5%. Para el proceso de desextracción, además de la presencia de Abil® EM 90, se modificó el tiempo de contacto de fases, aumentándolo en 20 min para el procedimiento realizado con surfactante en FO y encontrando que, pese a pesar de tener 3 veces más tiempo para que ocurra la transferencia de masa, ésta disminuye en



aproximadamente una tercera parte en comparación a cuando no se incorpora el surfactante. Lo anterior ocasiona que la recuperación, que fue de 100% cuando el proceso de ELL se hizo sin Abil® EM 90, disminuya hasta un 30.65% al agregar 2% m/V de tensoactivo a la FO. Este experimento permite confirmar que el Abil® EM 90 es el principal factor, de los explorados en este proyecto, que dificulta la transferencia del fármaco de una fase a otra; sin embargo, es el proceso de desextracción el que se ve más afectado, es decir, este surfactante polimérico de silicona da lugar a condiciones que complican y/o retrasan el paso de DCF desde una FA a una FO formada por Abil® EM 90-TOA-dodecano, pero complican y/o retrasan aún más el paso de DCF desde una FO con Abil® EM 90-TOA-dodecano a una FA con NaOH.

Esto permite inferir que este surfactante incrementa la afinidad del DCF por la FO, por lo que lo retiene en ella impidiendo que llegue a una FAI en sistemas de MLE o a una FA en procesos de desextracción por ELL, pero no necesariamente lo hace por una fuerte afinidad entre su molécula y la del ácido monocarboxílico, pues en el proceso de extracción se vió un rendimiento del 95.33%, similar al logrado con ELL luego de 5 min de contacto de fases en ausencia de Abil® EM 90, haciendo evidente que, incluso para permitir la entrada del fármaco a la FO, dicho agente genera cierta resistencia. Además, considerando que en ELL la extracción y la desextracción se llevan a cabo como procesos separados y por MLE ocurren de forma simultánea pero requiriendo varias veces más TOA para obtener un rendimiento similar de extracción y una desextracción incluso menor, se confirma que las asociaciones que pueden establecer el Abil® EM 90 y la TOA en la fase de membrana refuerzan la retención del fármaco en la misma, ya sea al hacerlo parte de un complejo altamente estable en el disolvente orgánico o por los impedimentos físicos y químicos que conllevan la presencia de los diversos arreglos que puedan formar estos componentes

5.13 MECANISMO DE TRANSFERENCIA DE MASA

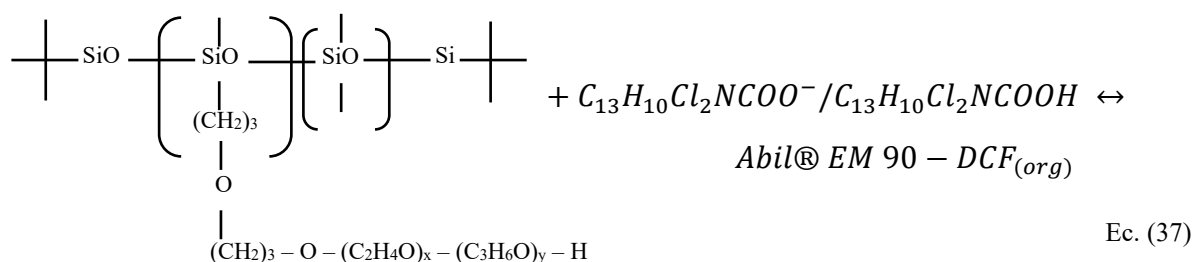
El mecanismo de diferencia de masa por MLE es similar al que tiene lugar en ELL y, como ya se estableció, la principal diferencia radica en las interacciones entre el Abil® EM 90 y el resto de las moléculas, particularmente el DCF y la TOA. Al igual que como se describió en la sección 4.3, el diclofenaco, que es un ácido monocarboxílico de $pK_a = 4.15$, es vertido en medio acuoso en forma de sal sódica soluble en agua y se disocia de acuerdo con la reacción mostrada en la Ecuación 27, su forma desprotonado se conserva esta forma química como la predominante en el medio acuoso a pH de 5, en el que también está presente el fosfato de sodio monobásico que se disocia en agua de acuerdo con la Ecuación 28.

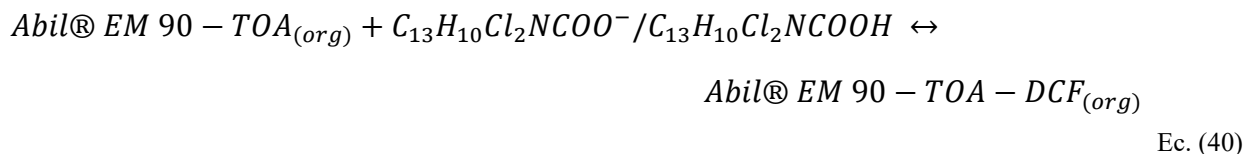
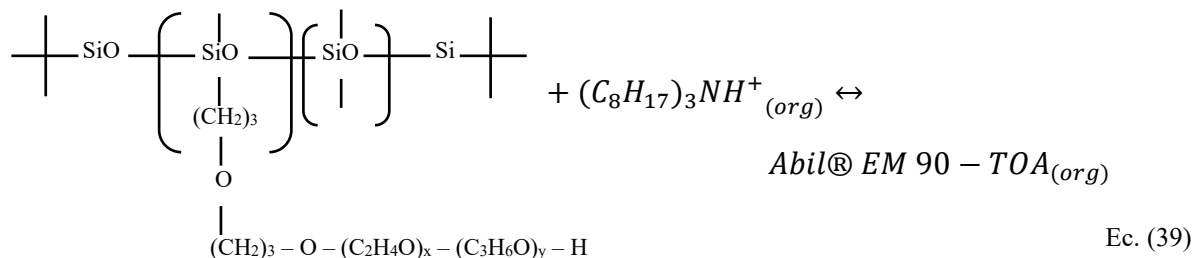
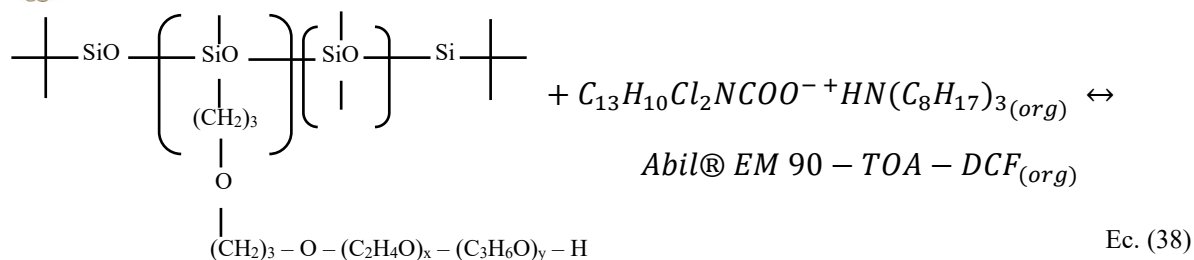
Ya que el anión $H_2PO_4^-$ es el producto de la primera reacción de desprotonación del ácido fosfórico y, por tanto, su pK_a es de 7.21, si la sal de fosfato monobásico se disocia en un medio acuoso con pH de 5, el ión fosfato predominante es $H_2PO_4^-$, que puede reaccionar con



el anión de DCF como lo plantea la Ecuación 29. Simultáneamente, el ácido carboxílico débil reacciona con el agua para disociarse parcialmente cuando el pH está por encima de su pK_a , como se muestra en la Ecuación 30. Es así como se establece que una fase acuosa con pH de 5 tendrá presencia del ácido carboxílico en su forma neutra y en su forma desprotonada, predominando la última. Estas formas químicas de DCF, presentes en la FAE, viajan hasta la interfase externa, entre FAE y FO, por difusión desde una zona de mayor concentración hasta una zona de menor concentración. Una vez ahí, es posible que tengan lugar diversos mecanismos de acarreamiento, uno se refiere a la interacción de las moléculas del fármaco en su forma neutra que son atraídas por el disolvente apolar de la fase de membrana, otro tiene que ver con la interacción de las moléculas del fármaco en su forma desprotonada que pueden formar un complejo con el extractante diluido en la FO y en otros tendría lugar la participación del Abil® EM 90 pues, como se describió en la sección 5.12 y en la mayoría de los apartados de este capítulo, el surfactante podría estar reteniendo al DCF en la FO a través de la interacción directa entre ambas moléculas o de su interacción con el complejo DCF-TOA, o incluso al formar una asociación Abil® EM 90-TOA que se una a la molécula de ácido.

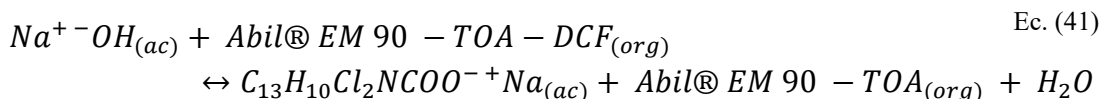
El primer fenómeno, que involucra al DCF y al dodecano, se representó en la Ecuación 31. El producto de esta reacción de solvatación es soluble en fase orgánica y muestra una formación en la que las moléculas de DCF (polar) están unidas a las de dodecano (apolar) por fuerzas de Van der Waals, simbolizadas por $\cdots\cdots$. Para que el segundo fenómeno, que involucra al DCF y a la TOA, se presente, primero ocurrirá la protonación de la amina terciaria como se indica en la Ecuación 32, para dar lugar a un complejo con carga positiva soluble en fase orgánica que se transporta por difusión a la interfase externa, donde ocurre la reacción mostrada en la Ecuación 33, formándose el complejo soluble en fase orgánica $C_{13}H_{10}Cl_2NCOOH(C_8H_{17})_3$. El tercer fenómeno, que involucra al Abil® EM 90, a la TOA y al DCF, puede producirse contemplando distintos escenarios. Por un lado, la Ecuación 37 plantea la posibilidad de que el DCF se una a las moléculas de surfactante polimérico, esta unión podría ocurrir por puentes de hidrógeno, ya que ambas moléculas tienen átomos electronegativos y átomos de hidrógeno unidos a ellos, o por fuerzas de Van der Waals, mientras que la Ecuación 38 sugiere que el complejo DCF-TOA interactúa con el Abil® EM 90 a través de un mecanismo similar y las Ecuaciones 39 y 40 proponen que la amina protonada establece interacciones electrostáticas con los átomos de oxígeno del surfactante y, posteriormente, las cadenas carbonadas de la TOA o sitios polares del Abil® EM 90 atraen a las moléculas del DCF.





Del mismo modo en que no se puede afirmar de forma categórica que algunas de estas cuatro reacciones ocurra, tampoco se puede descartar que se den solas, o en combinación, pues la influencia del Abil[®] EM 90 en el paso de DCF por la FO es un hecho irrefutable, cuyo mecanismo puede ser aún ampliamente explorado y discutido.

Sin importar el mecanismo que permita la solubilización de la molécula de DCF en la fase de membrana, la difusión permitirá que ésta vaya de la interfase externa a la interna, para que sea posible la desextracción. En la FAI, el hidróxido de sodio se solubiliza en agua y se disocia completamente de acuerdo con la Ecuación 34. Por otra parte, el complejo $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NCOOHN}(\text{C}_8\text{H}_{17})_3$, y/o el complejo Abil[®] EM 90-TOA-DCF, interactúa con los iones presentes en FAI, de forma que el DCF es arrancado y solubilizado en esta fase y queda libre la molécula de TOA en la fase orgánica, como se representa en la Ecuación 35, o el complejo Abil[®] EM 90 -TOA, como se muestra en la Ecuación 41.



Mientras tanto, las moléculas de DCF solvatadas por dodecano que llegan a la interfase interna, estarían siendo desextraídas por la reacción representada en la Ecuación 36. Es así



como el fármaco permanece solubilizado en la FAI, por la cual tiene preferencia por sus condiciones de pH elevado, reduciendo la probabilidad de que viaje en el sentido contrario, de vuelta a FO y FAE. La estabilidad de los complejos formados y los factores que retrasan o favorecen su formación o rompimiento son aspectos de interés que podrían estudiarse con mayor detenimiento a escala micromolecular.



CONCLUSIONES

El uso membranas líquidas emulsionadas puede aplicarse para la separación de diclofenaco de un medio acuoso aprovechando las ventajas que ofrece la técnica, como la extracción y recuperación simultáneas, la elevada área interfacial disponible para que ocurra la transferencia de masa, el uso de bajos volúmenes de fase orgánica y la sencillez de operación, obteniendo como resultado final una fase acuosa interna concentrada, donde el fármaco queda confinado. La realización de estudios preliminares de ELL, que sirvieron para facilitar la implementación de las MLE, permitieron establecer que es posible la aplicación de ELL para extraer totalmente 50 ppm de DCF desde una FA a pH 5, con una FO conformada por 0.5% m/v de TOA en dodecano, en 20 minutos de contacto entre fases. La desextracción total también es posible, con una FA conformada por 0.15 mol/L de NaOH como agente de desextracción, en 5 minutos de contacto entre fases.

Aplicando la técnica de MLE se puede extraer más del 85% de DCF de un medio acuoso, con una FO constituida por dodecano como diluyente y Abil® EM 90 como surfactante. Al agregar TOA a la fase de membrana, se presenta más de un mecanismo de acarreamiento en el sistema y la combinación de la extracción reactiva y física permiten que el rendimiento alcance el 100% luego de 15 minutos de contacto entre la FAE y una emulsión W/O con estabilidad de hasta 90 minutos, formada por 5% m/V de TOA y 2% m/V de Abil® EM 90 disueltos en dodecano en la FO y NaOH a 0.10 mol/L en la FAI; con 30 minutos de contacto de fases, este sistema ofrece una recuperación del 18.45% del fármaco. Todos los experimentos llevados a cabo indicaron que el proceso de desextracción ocurre de forma significativamente más lenta que el proceso de extracción, siendo ésta una de las razones por las que el máximo rendimiento de recuperación obtenido fue de 30.06%, cuando la FO se formó por 2% m/V de Abil® EM 90 disuelto en dodecano, sin presencia de extractante, y el agente de desextracción estuvo presente en FAI a una concentración de 0.15 mol/L; sin embargo, la extracción obtenida por este sistema fue de sólo 77.07%..

La formación de una capa interfacial rígida de surfactante polimérico, la asociación de éste con otras moléculas presentes en FO, como la TOA, formando arreglos específicos, la probable formación de un número limitado de micelas inversas que favorecen el acarreamiento de NaOH desde la FAI hasta la FAE, así como la formación de complejos entre el diclofenaco y las especies presentes en FO que podrían tener elevada afinidad por la FO a temperatura ambiente y requerir de condiciones específicas para su destrucción, diferentes a las implementadas en estos estudios, son algunas de las posibles situaciones que, al presentarse solas o en combinación, estarían dificultando la transferencia de masa de DCF en el sentido correcto y retrasando su desextracción. La presencia de modificadores en el sistema no favorece la eficiencia de desextracción, aunque puede participar con el resto de componentes en FO acarreamiento y reteniendo al fármaco, impidiendo su paso a la FAI, y el uso de un disolvente más ramificado tendría un efecto similar. Adicionalmente, se descartó el hecho de que los fosfatos presentes en el medio de la FAE interfieran en el transporte de masa.



Finalmente, al considerar que la aplicación de esta técnica de separación permitió obtener extracciones totales del DCF disuelto en un medio acuoso y recuperaciones de hasta 30%, se reafirma su utilidad como método de separación para el tratamiento de aguas contaminadas con fármacos y su atractivo para aplicarse en escala industrial, adaptando las condiciones que permitan tratar volúmenes mayores de fase acuosa.



PERSPECTIVAS

La realización de estudios de extracción de DCF por MLE en los que se incorpore un surfactante no iónico distinto al usado en este trabajo a la fase de membrana, es uno de los aspectos más interesantes a abordar y que podrían proporcionar más información y conocimiento del sistema, partiendo de la idea de que se ha establecido que la presencia del Abil ® EM 90 en FO interfiere con la transferencia de masa.

Asimismo, la posibilidad de probar el efecto de la temperatura durante la extracción con valores menores de 37 °C, a fin de disminuir la posibilidad de rompimiento, así como la realización de experimentos en los que se varíe la relación de volumen de FO y FAI para formar la emulsión primaria, la relación de volumen de FAE y de emulsión primaria durante el proceso extractivo y la composición de la FAI, probando con otros agentes de desextracción solos o en combinación, constituyen atractivas áreas de oportunidad para la optimización del proceso extractivo que dé lugar al incremento de la estabilidad de la doble emulsión y a una mejora de los rendimientos de recuperación.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abismaïl, B.; Canselier, J.; Wilhelm, A.; Delmas, H. & Gourdon, C. (1999) Emulsification by ultrasound: drop size distribution and stability. *Ultrasonics Sonochemistry*. Vol. 6, pp. 75-83.

Adeyeye, C. & Li, P. (1990) Diclofenac Sodium. *Analytical profiles of drug substances*. Vol. 19, pp. 123-144.

Andi, D. (2018) *Eliminación de contaminantes emergentes de aguas residuales hospitalarias mediante la utilización de biomasa residual*. Tesis para obtener el grado de Ingeniero Ambiental. Universidad Estatal Amazónica. Departamento de Ciencias de la Vida. Puyo, Ecuador.

Aramaki, K.; Hayashi, T.; Katsuragi, T.; Ishitobi, M. & Kunieda, H. (2001) Effect of adding an amphiphilic solubilization improver, sucrose distearate, on the solubilization capacity of nonionic microemulsions. *Journal of Colloid and Interface Science*. Vol. 236, pp. 14–19.

Arguello, M.; Mendoza, J; Tintos, A.; Ramírez, E.; Godínez, E. & Silva, F. (2019) Ecotoxicological analysis of emerging contaminants from wastewater discharges in the coastal zone of Chihuahatlán (Jalisco, Mexico). *Water*. Vol. 11, No. 7, 1386.

Assouly, E.; Grossiord, J.; Seiller, M.; Pareau, D. & Stambouli, M. (2002) Émulsions simples et multiples destinées à la détoxification de l'organisme ou des surfaces. *French patent FR 02 06849*.

Atarodi, A.; Chamsaz, M.; Zeraatkar, A. & Tabani, H. (2017) Introduction of fullerene as a new carrier in electromembrane extraction for the determination of ibuprofen and sodium diclofenac as model acidic drugs in real urine samples. *Chromatographia*. Vol. 80, No. 6, pp. 881-890.

Barad, J.; Chakraborty, M. & Bart, H. (2010) Stability and performance study of water-in-oil-in-water emulsion: extraction of aromatic amines. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. Vol. 49, No.12, pp. 5808-5815.

Beckman Coulter. (s.f.) *Difference Between Static and Dynamic Light Scattering*. Recuperado de <https://www.beckman.mx/support/faq/product/difference-between-static-and-dynamic-light-scattering> el 9 de agosto del 2022.

Belzona Inc. (2010) *Tratamiento de aguas residuales*. Mapa de la Plata. Recuperado de https://www.belzona.com/es/solution_maps/wastewater/money_map.pdf el 12 de octubre del 2022.

Bernardac, L.; Puente, M.; Carrillo, J.; Soto, M.; Flores, E.; Saúl, S.; Domínguez, M.; Vázquez, F. & Hernández, C. (2019) Identificación y cuantificación de diclofenaco en aguas residuales de Ciudad Juárez. *Revista Latinoamericana de Recursos Naturales*. Vol 15, No. 2, pp. 59-70.



- Borwankar, R.; Lobo, L. & Wasan, D. (1992) Emulsion stability - kinetics of flocculation and coalescence. *Colloids and Surfaces*. Vol. 69, pp. 135-146.
- Botello, J. & Pérez, G. (1994) Spectrophotometric determination of diclofenac sodium with methylene blue. *Talanta*. Vol. 42, No. 1, pp. 105-108.
- Bringas, E. (2008) *Contribución al diseño de procesos de separación con membranas líquidas selectivas. Tratamiento de aguas subterráneas contaminadas con Cr (VI)*. Tesis de Doctorado. Universidad de Cantabria. Departamento de Ingeniería Química y Química Inorgánica. Santander, España.
- Calderón, A.; Meraz, M. & Tomasini, A. (2019) Pharmaceuticals present in urban and hospital wastewaters in Mexico City. *Journal of Water Chemistry and Technology*. Vol. 41, No. 2, pp. 105-112.
- Chaouchi, S. & Hamdaoui, O. (2014) Acetaminophen extraction by emulsion liquid membrane using Aliquat 336 as extractant. *Separation and Purification Technology*. Vol. 129, pp. 32-40.
- Chávez, A.; Maya, C.; Gibson, R. & Jiménez, B. (2011). The removal of microorganisms and organic micropollutants from wastewater during infiltration to aquifers after irrigation of farmland in the Tula Valley, Mexico. *Environmental Pollution*. Vol. 159, No. 5, pp. 1354-1362.
- Chen, K. & Tsai, C. (1988) Synthesis and surface activity of maleic anhydride-polyethylene glycol-phthalic anhydride polymeric surfactants. *Journal of the American Oil Chemists Society*. Vol. 65, No. 8, pp. 1346-1349.
- Chiang, C.; Fuller, G.; Frankenfeld, J. & Rhodes, C. (1978) Potential of liquid membranes for drug overdose treatment: in vitro studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 67, pp. 63-66.
- Choi, M.; Jeong, S.; Nam, S.; Shim, S. & Chang, Y. (2009) Rheology of decamethylcyclopentasiloxane (cyclomethicone) W/O emulsion system. *Macromolecular Research*. Vol. 17, No. 12, pp. 943-949.
- Cortez, V. (2018) *Eliminación de contaminantes emergentes de aguas residuales hospitalarias mediante procesos de oxidación avanzada*. Tesis para obtener el grado de Ingeniero Ambiental. Universidad Estatal Amazónica. Departamento de Ciencias de la Vida. Puyo, Ecuador.
- Courtois, F.; Olguin, L.; Whyte, G.; Theberge, A.; Huck, W.; Hollfelder, F. & Abell, C. (2009) Controlling the retention of small molecules in emulsion microdroplets for use in cell-based assays. *Analytical Chemistry*. Vol. 81, No. 8, pp. 3008-3016.
- D'Angelo, E.; Crutchfield, J. & Vandiviere, M. (2001) Rapid, sensitive, microscale determination of phosphate in water and soil. *Journal of Environmental Quality*. Vol. 30, pp. 2206-2209.



- Dâas, A. & Hamdaoui, O. (2014) Removal of non-steroidal anti-inflammatory drugs ibuprofen and ketoprofen from water by emulsion liquid membrane. *Environmental Science and Pollution Research*. Vol. 21, pp. 2154-2164.
- Dalkmann, P.; Broszat, M.; Siebe, C.; Willaschek, E.; Sakinc, T.; Huebner, J.; Amelung, W.; Grohmann, E. & Siemens, J. (2012) Accumulation of pharmaceuticals, Enterococcus, and resistance genes in soils irrigated with wastewater for zero to 100 years in Central Mexico. *Plos One*. Vol. 7, Núm. 9.
- Daraei, P.; Shokri, A. & Rostami, E. (2022) Extraction of vancomycin antibiotic from water using green emulsion liquid membrane based on sunflower oil. *Journal of Membrane Science & Research*. Vol. 8, 526001.
- Das, Diptendu. (2016) Effect of mass transfer resistance of polymeric surfactant on transport of metal through bulk liquid membrane interface. *International Journal of Membrane Science and Technology*. Vol. 3, pp. 48-55.
- Devulapalli, R. & Jones, F. (1999) Separation of aniline from aqueous solutions using emulsion liquid membranes. *Journal of Hazardous Materials*. Vol. 70, pp. 157-170.
- Djenouhat, M.; Hamdaoui, O.; Chiha, M. & Samar, M. (2008) Ultrasonication-assisted preparation of water-in-oil emulsions and application to the removal of cationic dyes from water by emulsion liquid membrane. Part 1: Membrane stability. *Separation and Purification Technology*. Vol. 62, pp. 636-641.
- Draxler, J. & Marr, R. (1986) Emulsion liquid membranes. Part I: Phenomenon and industrial application. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. Vol. 20, pp. 319-329.
- Drugbank Online. (s.f.) *Diclofenac*. Recuperado de go.drugbank.com/drugs/DB00586 el 25 de marzo del 2021.
- Dzul, M.; Saucedo, T.; Navarro, R.; Avila, M. & Guibal, E. (2001) Cadmium sorption on chitosan sorbents: kinetic and equilibrium studies. *Hidrometallurgy*. Vol. 61, pp. 157-167.
- Fatih, A. & Uslu, H. (2012) Reactive extraction of cyclic polyhydroxy carboxylic acid using trioctylamina (TOA) in different diluents. *Journal of Chemical & Engineering Data*. Vol. 57, pp. 2143-2146.
- Ferrari, B.; Paxéus, N.; Giudice, R.; Pollio, A. & Garric, J. (2003) Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. Vol. 55, pp. 359-370.
- Forgiarini, A.; Pietrangeli, G.; Arandia, M.; Guédez, V.; Celis, M. & Márquez, L. (2009) Influencia del tipo de alcohol sobre la formación de nanoemulsiones de aceite de soja en agua. *Revista Ciencia e Ingeniería*. Vol. 30, No. 2, pp. 115-120.



Frankenfeld, J.; Fuller, G. & Rhodes, C. (1976) Potential use of liquid membranes for emergency treatment of drug overdose. *Drug Development Communications*. Vol. 2, pp. 405-419.

FRITSCH. (s.f.) *Principio de dispersión de láser. Medición de partículas*. Recuperado de <https://www.fritsch.es/medicion-de-particulas/conocimientos-de-fritsch/dispersion-de-luz-estatica/> el 9 de agosto del 2022.

Garti, N.; Aserin, A. & Cohen, Y. (1994) Mechanistic considerations on the release of electrolytes from multiple emulsions stabilized by BSA and nonionic surfactants. *Journal of Controlled Release*. Vol. 29, pp. 41-51.

Geiger, S.; Tokgoz, S.; Fructus, A.; Jager, N.; Seiller, M.; Lacombe, C. & Grossiord, J. (1998) Kinetics of swelling-breakdown of a W/O/W multiple emulsion: Possible mechanisms for the lipophilic surfactant effect. *Journal of Controlled Release*. Vol. 52, pp. 99-107.

Gibson, R.; Durán, J.; León, K.; Chávez, A. & Jiménez, B. (2010) Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere*. Vol. 81, pp. 1437-1445.

Golwala, P.; Rathod, S.; Patil, R.; Joshi, A.; Ray, D.; Aswal, V.; Bahadur, P. & Tiwari, S. (2020) Effect of cosurfactant addition on phase behavior and microstructure of a water dilutable microemulsion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. Vol. 186, 110736.

Gupta, S.; Khandale, P. & Chakraborty, M. (2019) Application of emulsion liquid membrane for the extraction of diclofenac and relationship with the stability of water-in-oil emulsions. *Journal of Dispersion Science and Technology*. Vol. 41, No.3, pp. 393-401.

Hai, M. & Magdassi, S. (2004) Investigation on the release of fluorescent markers from w/o/w emulsions by fluorescence-activated cell sorter. *Journal of Controlled Release*. Vol. 96, pp. 396-402.

Hanson, C. (1971) *Recent advances in liquid-liquid extraction*. Pergamon Press. University of Bradford, U.K. Impreso en Hungría.

Hernando, N. (2017) *Estudio de la eliminación de diclofenaco en aguas residuales mediante fotocatalisis heterogénea con TiO₂*. Trabajo para obtención de grado en Ingeniería Química. Universidad de Valladolid, Escuela de Ingenierías Industriales. Recuperado de <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/26959/TFG-I-776.pdf?sequence=1&isAllowed=y> el 30 de octubre del 2020.

Inci, I. (2002) Distribution of hydroxy succinic acid between water and organic solutions of aliphatic tertiary amines. *Journal of Scientific & Industrial Research*. Vol. 61, pp. 289-293.

Instituto Mexicano de Tecnología del Agua. (2018) *El desafío de los contaminantes emergentes*. Gobierno de México. Recuperado de <https://www.gob.mx/imta/articulos/el-desafio-de-los-contaminantes-emergentes> el 8 de agosto del 2022.



- Jaimes, J. & Vera, J. (2020). Los contaminantes emergentes de las aguas residuales de la industria farmacéutica y su tratamiento por medio de la ozonización. *Informador Técnico*. Vol. 84, No. 2, pp. 249-263.
- Jusoh, N.; Bukhari, M.; Othman, N.; Abdul, H.; Mohamed, N. & Raja, R. (2020) Selective extraction and recovery of polyphenols from palm oil mil sterilization condensate using emulsion liquid membranes process. *Environmental Science and Pollution Research*. Vol. 27, pp. 23246-23257.
- Kaminski, W. & Kwapinski, W. (2000) Applicability of liquid membranes in environmental protection. *Polish Journal of Environmental Studies*. Vol. 9, No. 1, pp. 37-43.
- Kislik, V. (2010) *Liquid membranes. Principles and applications in chemical separations and wastewater treatment*. Elsevier. Jerusalem, Israel.
- Kohli, H.; Gupta, S. & Chakraborty, M. (2019) Separation of diclofenac using pseudo-emulsion hollow fiber membrane: Optimization by Box-Behnken response surface design. *Journal of Water Process Engineering*. Vol. 32, 100880.
- Kumbasar, R. (2010) Selective extraction of chromium (VI) from multicomponent acidic solutions by emulsion liquid membranes using tributylphosphate as carrier. *Journal of Hazardous Materials*. Vol. 178, pp. 875-882.
- Lee, J.; Kumar, J.; Kim, J.; Park, H. & Yoon, H. (2009) Liquid-liquid extraction/separation of platinum (IV) and rhodium (III) from acidic chloride using tri-iso-octylamine. *Journal of Hazardous Materials*. Vol. 168, pp. 424-429.
- Lee, S. (1994) Penicillin G extraction from model media using an emulsion liquid membrane. Determination of optimum extraction conditions. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. Vol. 59, pp. 371-376.
- Lee, S. & Lee, W. (1992) Extraction of penicillin G from simulated media by an emulsion liquid membrane process. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. Vol. 55, pp. 251-261.
- Lin, C. & Chen, L. (2006) Emulsification characteristics of three- and two-phase emulsions prepared by the ultrasonic emulsification method. *Fuel Processing Technology*. Vol. 87, pp. 309-317.
- Lobo, M.; Frejo, M.; Díaz, M. & García, J. (2012) Valoración ecotoxicológica de algunos de los principales grupos terapéuticos encontrados en depósitos SIGRE de oficinas de farmacia. *Salud Ambiental*. Vol. 12, No. 2, pp. 137-150.
- Loganathan, P.; Vigneswaran, S.; Kandasamy, J. & Bolan, N. (2014) Removal and recovery of phosphate from water using sorption. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. Vol. 44, pp. 847-907.



- Lonappan, L.; Kaur, S.; Kumar, R.; Verma, M. & Surampalli, R. (2016) Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity – A review. *Environment International*. Vol. 96, pp. 127-138.
- Malvern Instruments. (2013) *Mastersizer 3000 User Manual*. Malvern Instruments Ltd. UK.
- Malvern Panalytical. (s.f.) *Dispersión de luz. Difracción láser*. Recuperado de <https://www.malvernpanalytical.com/es/products/technology/light-scattering/laser-diffraction#:~:text=La%20difracci%C3%B3n%20l%C3%A1ser%20es%20una,din%C3%A1mico%20desde%20submicrom%C3%A9trico%20hasta%20milim%C3%A9trico>. el 9 de agosto del 2022.
- Mazzola, P.; Lopes, A.; Hassmann, F.; Jozala, A.; Penna, T.; Magalhaes, P.; Rangel, C. & Pessoa, A. (2008) Review. Liquid-liquid extraction of biomolecules: an overview and update of the main techniques. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. Vol. 83, pp. 143-157.
- Miceli, A.; Nájera, H.; Rojas, M.; Quintero, L & Orantes, C. (2014) Revisión de tecnologías para el tratamiento de aguas residuales incluyendo algunos fármacos. *Espacio I+D Innovación más Desarrollo*. Vol. 3, No. 5, pp. 73-96.
- Mittal, K. & Bothorel, P. (1986) *Surfactants in solution. Vol. 4*. Plenum Press, New York. NY, EEUU.
- Molinari, R.; Caruso, A.; Argurio, P. & Poerio, T. (2006) Diclofenac transport through stagnant sandwich and supported liquid membrane systems. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. Vol. 45, No. 26, pp. 9115-9121.
- Morimoto, K.; Yamaguchi, Y. & Kato, Y. (1979) Detoxication capacity of a multiple (W/O/W) emulsion for the treatment of drug overdose: drug extraction into the emulsion in the gastro-intestinal tract of rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. Vol. 27, pp. 3188-3192.
- Morimoto, Y. & Sugibayashi, K. (1982) Detoxication capacity of a multiple (W/O/W) emulsion for the treatment of drug overdose: II. Detoxication of quinine sulphate with the emulsion in the gastro-intestinal tract of rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. Vol. 30, pp. 2980-2985.
- Müller, E.; Berfer, R.; Eckhart, B.; Sluyts, D. & Pfennig, A. (2012) Liquid-liquid extraction. Ullmann's. *Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Vol. 21, pp. 249-307.
- Mzukisi, L. & Chimuka, L. (2017) Occurrence of naproxen, ibuprofen, and diclofenac residues in wastewater and river water of KwaZulu-Natal Province in South Africa. *Environmental Monitoring and Assessment*. Vol. 189, No. 7:348.
- Mzukisi, L. & Chimuka, L. (2017) Simultaneous determination of naproxen, ibuprofen and diclofenac in wastewater using solid-phase extraction with high performance liquid chromatography. *Water SA*. Vol. 43, No. 2, pp. 264-274.



NOF Corporation. (s.f.) *Parleam*. Oleo & Speciality Chemicals Div. Recuperado de <https://www.nof.co.jp/contents/business/oleo/parleam/english/con02.html> el 1 de septiembre del 2022.

Ontiveros, J.; Medina, H.; Bullón, J. & Cárdenas, A. (2008) Extracción de zinc y cobre mediante membranas líquidas emulsionadas en diferentes condiciones fisicoquímicas de la fase externa. *Revista Ciencia e Ingeniería*. Vol. 29, No. 2, pp. 157-164.

Organización Mundial de la Salud. (s.f.) *Agua, saneamiento e higiene. Productos farmacéuticos en el agua potable*. Recuperado de https://www.who.int/water_sanitation_health/emerging/info_sheet_pharmaceuticals/es/ el 30 de octubre del 2020.

Othmer, D.; White, R. & Trueger, E. (1941) Liquid-liquid extraction data. *Industrial and Engineering Chemistry*. Vol. 33, No. 10, pp. 1240-1248.

Pérez, I.; Islas, H.; Gómez, L.; Barceló, D.; López, M.; Pérez, S.; Sánchez, L.; San Juan, N. & Galar, M. (2018) Determination of metals and pharmaceutical compounds released in hospital wastewater from Toluca, Mexico, and evaluation of their toxic impact. *Environmental Pollution*. Vol. 240, pp. 330-341.

Pérez, T.; Martínez, C.; Sanz, A. & San Miguel, M. (1997) Flow extraction spectrophotometric method for the determination of diclofenac sodium in pharmaceutical preparations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol. 16, pp. 249-254.

Pinos, V. (2020) *Procesos de oxidación avanzada*. UCUENCA. Recuperado de <https://www.ucuenca.edu> el 12 de octubre del 2022.

Polenz, I.; Weitz, D. & Baret, J. (2015) Polyurea microcapsules in microfluidics: Surfactant control of soft membranes. *Langmuir*. Vol. 31, pp. 1127-1134.

Qin, W.; Li, Z. & Dai, Y. (2003) Extraction of monocarboxylic acids with trioctylamine: Equilibria and correlation of apparent reactive equilibrium constant. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. Vol. 42, No. 24, pp. 6196-6204.

Razo, T.; González, M.; Stambouli, M.; Pareau, D.; Hernández, L. & Avila, M. (2018) Chlorpheniramine recovery from aqueous solutions by emulsion liquid membranes using soy lecithin as carrier. *Colloids and surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. Vol. 536, pp. 68-73.

Razo, T.; Stambouli, M.; González, M.; Pareau, D. & Ávila, M. (2014) Emulsión líquida membranas for recovery of ibuprofen from aqueous solutions. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. Vol. 89, pp. 890-898.

Reyes, J.; González, M.; Navarro, R.; Saucedo, T. & Avila, M. (2008) Supported liquid membranes (SLM) for recovery of bismuth from aqueous solutions. *Journal of Membrane Science*. Vol. 310, pp. 13-19.



- Rivera, J.; Postigo, C.; Melgoza, R.; Aceña, J.; Barceló, D. & López, M. (2018) Study of pharmaceuticals in Surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*. Vol. 613-614, pp. 1263-1274.
- Robins, M. (2000) Emulsions creaming phenomena. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. Vol. 5, pp. 265-272.
- Rousseau, R. (1987) *Handbook of separation process technology*. John Wiley & Sons, Inc. New York, USA.
- Rydberg, J.; Cox, M.; Musikas, C. & Choppin, G. (1992) *Principles and Practices of Solvent Extraction*, Marcel Dekker, New York, USA.
- Saito, H. & Shinoda, K. (1970) The stability of W/O type emulsions as a function of temperature and of the hydrophilic chain length of the emulsifier. *Journal of Colloid and Interface Science*. Vol. 32, No. 4, pp. 647-651.
- Samah, N.; Sánchez, M.; Sebastián, R.; Valiente, M. & López, M. (2018) Molecularly imprinted polymer for the removal of diclofenac from water: Synthesis and characterization. *Science of the Total Environment*. Vol. 631-632, pp. 1534-1543.
- Sari, S.; Ozdemir, G.; Yangin, C.; Emel, G.; Topuz, E.; Aydin, E.; Pehlivanoglu, E. & Okutman D. (2014) Seasonal variation of diclofenac concentration and its relation with wastewater characteristics at two municipal wastewater treatment plants in Turkey. *Journal of Hazardous Materials*. Vol. 272, pp. 155-164.
- Sarma, S.; González, B.; Moreno, R. & Nandini, S. (2014). Effect of paracetamol and diclofenac on population growth of *Plationus patulus* and *Moina macrocopa*. *Journal of Environmental Biology*. Vol. 35, No. 1, pp. 119-126.
- Sathishkumar, P.; Alias, R.; Palanisami, T; Ashokkumar, V.; Palvannan, T. & Long, F. (2020) Occurrence, interactive effects and ecological risk of diclofenac in environmental compartments and biota – a review. *Science of the Total Environment*. Vol. 698, 134057.
- Saucedo, K.; Dublán, O.; López, L.; Morachis, G.; Galar, M; Islas, H. & Gómez, L. (2014) Short and long-term exposure to diclofenac alter oxidative stress status in common carp *Cyprinus carpio*. *Ecotoxicology*. Vol. 24, No. 3, pp. 527-539.
- Schmidt, A. & Strube, J. (2018) Application and fundamentals of liquid-liquid extraction processes: purification of biologicals, botanicals, and strategic metals. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. Ed. John Wiley, pp. 1-52.
- Schramm, L. (2005) *Emulsion, foams and suspensions. Fundamentals and Applications*. Ed. WILEY-VCH. Alemania.
- Schwaiger, J.; Ferling, H.; Mallow, U.; Wintermayr, H. & Negele, R. (2004) Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*. Vol. 68, pp. 141-150.



- Seifollahi, Z. & Rahbar, A. (2017) Diclofenac extraction from aqueous solution by an emulsion liquid membrane: parameter study and optimization using the response surface methodology. *Journal of Molecular Liquids*. Vol. 231, pp. 1-10.
- Sela, Y.; Magdassi, S. & Garti, N. (1995) Release of markers from the inner water phase of W/O/W emulsions stabilized by silicone based polymeric surfactants. *Journal of Controlled Release*. Vol. 33, pp. 1-12.
- SEMARNAT. (2009) *El medio ambiente en México. Calidad del agua en cuerpos superficiales: fosfatos, nitratos y sólidos suspendidos totales*. Recuperado de https://apps1.semarnat.gob.mx:8443/dgeia/resumen_2009/06_agua/cap6_5.html#:~:text=La%20concentraci%C3%B3n%20m%C3%A1xima%20permisible%20en,0.1%20mg%2FL%20de%20fosfatos. el 6 de octubre del 2022.
- SEMARNAT. (2012) Informe de la situación del medio ambiente en México. Calidad del agua. Recuperado de https://apps1.semarnat.gob.mx:8443/dgeia/informe_12/06_agua/cap6_3.html el 6 de octubre del 2022.
- Siemens, J.; Huschek, G.; Siebe, C. & Kaupenjohann, M. (2008) Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's wastewater irrigation system, Mexico City-Mezquital Valley. *Water Research*. Vol. 42, pp. 2124-2134.
- Silvestre, C.; Santos, J.; Lima, J. & Zagatto, E. (2009) Liquid-liquid extraction in flow analysis: A critical review. *Analytica Chimica Acta*. Vol. 652, pp. 54-65.
- Solans, C.; Izquierdo, P.; Nolla, J.; Azemar, N. & Garcia, M. (2005) Nanoemulsions. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. Vol. 10, pp. 102-110.
- Suárez, S. & Molina, E. (2014) El desarrollo industrial y su impacto en el medio ambiente. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. Vol. 52, No. 3, pp. 357-363.
- Tadros, T. (2004) Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*. Vol. 108-109, pp. 227-258.
- Universidad de Alicante. (2022) *Análisis del tamaño de partícula y potencial zeta de suspensiones*. Servicios Técnicos de Investigación. Recuperado de <https://ssti.ua.es/> el 1 de octubre del 2022.
- Uslu, H. & Kirbaslar, S. (2008) Equilibrium studies of extraction of levulinic acid by (trioctilamine (TOA) + ester) solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*. Vol. 53, pp. 1557-1563.
- Valcárcel, M. & Gómez, A. (1988) *Técnicas analíticas de separación*. Editorial Reverté, S. A. Barcelona, España.
- Vieno, N. & Sillanpää, M. (2014) Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant - A review. *Environment International*. Vol. 69, pp. 28-38.



Visser, A.; Swatloski, R.; Griffin, S.; Hartman, D. & Rogers, R. (2001) Liquid/liquid extraction of metal ions in room temperature ionic liquids. *Separation Science and Technology*. Vol. 36, No. 5 & 6, pp. 785-804.

Wade, L. (2011) *Química orgánica*. Volumen 2. 7ª edición. Pearson Educación. México.

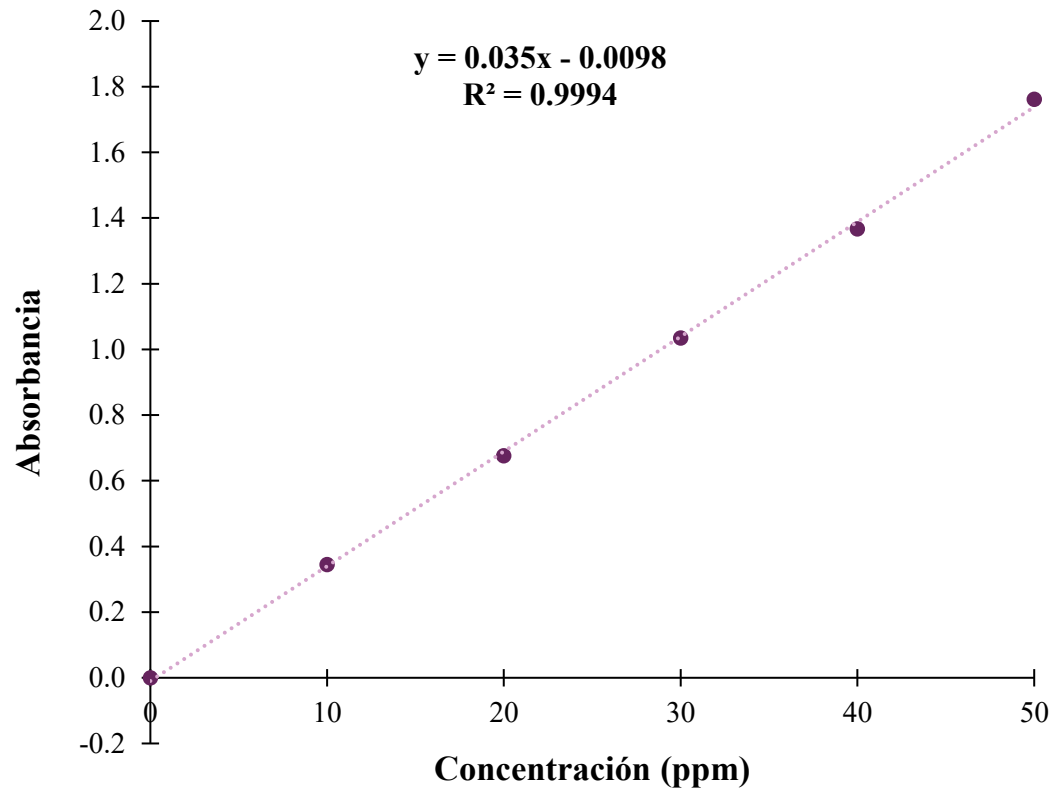
Wan, Y. & Zhang, X. (2002) Swelling determination of W/O/W emulsion liquid membranes. *Journal of Membrane Science*. Vol. 196, pp. 185-201.

Waqas, M.; Akhtar, N.; Shah, P.; Danish, M.; Shah, A.; Braga, V. & Khan, B. (2016) Development of cetyl dimethicone based water-in-oil emulsion containing botanicals: Physical characteristics and stability. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 29, No. 1, pp. 173-178.

Zhang, Y.; Geiben, S. & Gal, C. (2008) Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*. Vol. 73, pp. 1151-1161.



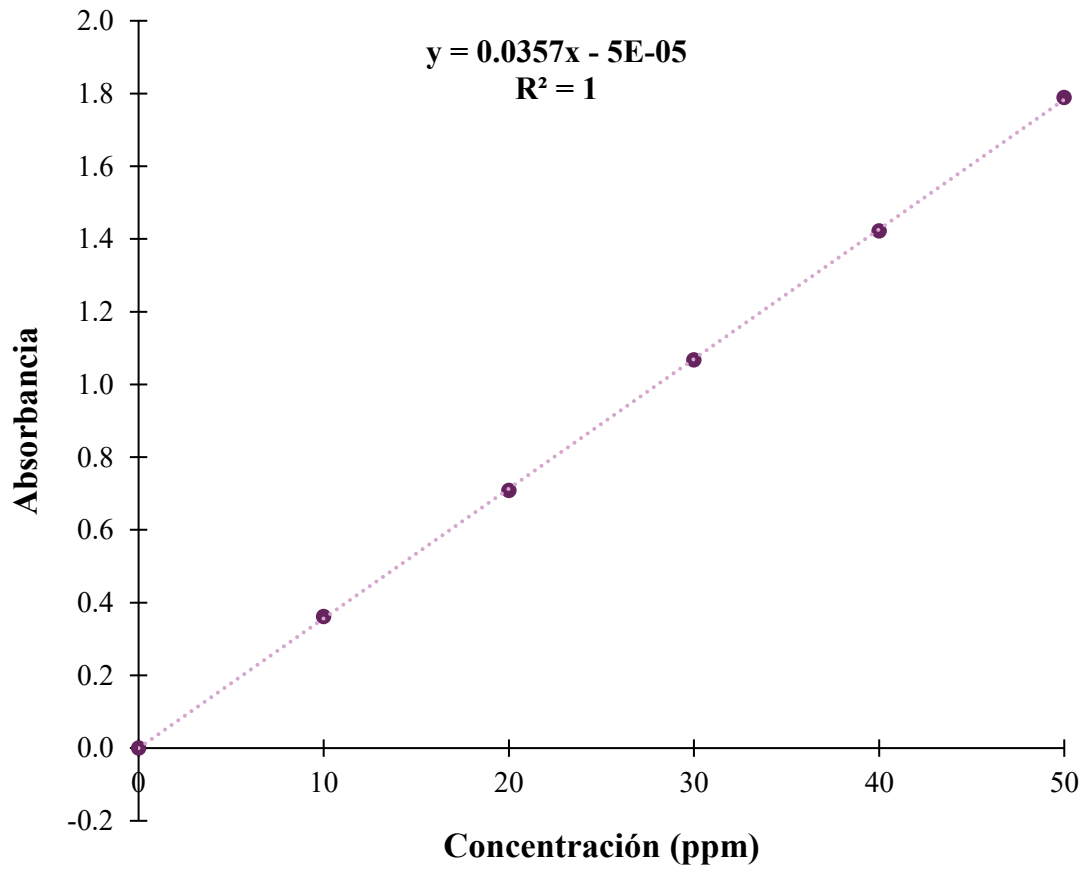
ANEXO 1



Curva de calibración para la cuantificación de DCF disuelto en una fase acuosa con NaH_2PO_4 a 0.10 mol/L, con un pH de 5.



ANEXO 2



Curva de calibración para la cuantificación de DCF disuelto en una fase acuosa con NaOH a 0.10 mol/L.