T 59-04

Laboratorio de Ingeniería de Zeolitas,
Instituto de Materiales y Reactivos,
Universidad de La Habana

Tesis en Opción al Grado Científico de Doctor en Ciencias Farmacéuticas

Caracterización de Materiales de Origen Zeolítico con Potencial Aplicación Farmacéutica

Autor: MSc. Aramis Rivera Denis

Tutores: Dr. Gerardo Rodríguez-Fuentes
Dr. Ernesto Altshuler Álvarez

Ciudad de La Habana 2003

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED

A mi esposo,
Ernesto Altshuler

y

A mis padres,
Eugenia y Reimundo

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED

SINTESIS

Las zeolitas, en particular la clinoptilolita, han emergido como materiales promisorios para aplicaciones médicas, sobre la base de sus propiedades y estabilidad en ambientes biológicos.

En esta tesis se presenta la caracterización químico-física de diferentes materiales zeolíticos, a partir de la clinoptilolita natural del yacimiento Tasajeras (Cuba), con potencial aplicación en el desarrollo de medicamentos.

El comportamiento químico de la clinoptilolita natural purificada (NZ) en agua, considerando la evolución temporal de la conductividad y el pH del medio, así como un estudio paralelo a través de espectroscopia de absorción atómica reveló detalles de fenómenos de potencial interés farmacéutico que tienen lugar en el sistema zeolita-medio acuoso. El incremento de la conductividad en solución está asociado básicamente a la liberación de especies sodio desde fases secundarias. El incremento del pH del medio en la región débilmente ácida y el decrecimiento en la región básica muestran claramente el comportamiento anfotérico de NZ.

La caracterización química y física del principio activo zeolítico NZ* (resultado de la modificación de NZ con soluciones de carbonato de sodio), con capacidad potencial para el tratamiento de la hiperacidez y las molestias gástricas asociadas, permitió demostrar la estabilidad química de las muestras ante tratamientos básicos y ácidos. También se evidenció la presencia de carbonato de sodio en forma no cristalina dentro de las cavidades de la zeolita y en la superficie de las cristalitas. El estudio comparativo entre NZ y NZ* mostró un mayor incremento del pH de la solución en el caso de NZ*, lo que se explica por la acción neutralizante del carbonato, el intercambio de iones H^+ por los cationes sodio hidrolizados del material, y la formación de sitios básicos en la zeolita.

Los estudios de interacción entre NZ y algunas de sus formas modificadas con el ácido acetil salicílico sugieren que ambos productos pueden ser administrados simultáneamente sin modificación apreciable de sus efectos individuales, lo cual es positivo desde el punto de vista farmacéutico. Los análisis sobre la estabilidad de NZ y NZ-Na (resultado de la modificación de NZ con soluciones de cloruro de sodio) a diferentes pH indicaron una ligera extracción de Al del enrejado zeolítico cuando son sometidas a un ambiente ácido cercano a las condiciones estomacales, lo que no invalida que puedan ser utilizadas con fines farmacéuticos.

Los ensayos de adsorción de surfactante, dirigidos al estudio de las zeolitas como potenciales soportes de fármacos, demostraron que el cloruro de benzalconio (CB) es notablemente

adsorbido por NZ, y que tal incorporación está principalmente asociada a un proceso de intercambio iónico. Los resultados mostraron que sólo el composito NZ-CB adsorbe una cantidad considerable de fármaco, en particular de sulfametoxazol.

El desarrollo de materiales a partir de la clinoptilolita natural, producto nacional y de abundancia en Cuba, es sin dudas una opción atractiva para la preparación de nuevas formulaciones.

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED

Glosario de los principales símbolos utilizados en la tesis

NZ	Clinoptilolita natural purificada
NZC	NZ sometida a un proceso de transformación hidrotérmica en presencia de una solución de carbonato de sodio
NZ*	NZC más un paso de lavado de 15 min con agua destilada
NZU	NZC más ocho pasos de lavado de 15 min cada uno con agua destilada
NZ*-JGS	NZ* luego de la interacción con jugo gástrico sintético
NZ-Na	NZ sometida a procesos de transformación hidrotérmica en presencia de soluciones de cloruro de sodio
NZ-Ca	NZ sometida a procesos de transformación hidrotérmica en presencia de soluciones de cloruro de calcio
NZ-Cu	NZ sometida a procesos de transformación hidrotérmica en presencia de soluciones de sulfato de cobre
NZ-CB	NZ sometida a un tratamiento con el surfactante modelo cloruro de benzalconio
NZ-LS	NZ sometida a un tratamiento con el surfactante modelo laurilsulfato de sodio
NZ-TW	NZ sometida a un tratamiento con el surfactante modelo tween 80
NZ-CB-S	NZ-CB luego de un tratamiento con una solución de sulfametoxazol

Indice

	páginas
Introducción	1
Capítulo 1: Zeolitas: Propiedades, modificaciones y aplicaciones farmacéuticas	5
1.1 Introducción	5
1.2 Características y propiedades fundamentales	5
1.3 Clinoptilolita natural: estructura y propiedades	9
1.4 Modificaciones estructurales y superficiales en zeolitas	17
1.5 Aplicaciones biomédicas de la clinoptilolita	21
1.5.1 Antiácidos	24
1.5.1.1 Medicamentos antiácidos: características generales	24
1.5.1.2 La clinoptilolita natural como antiácido	25
1.5.2 Zeolitas y fármacos convencionales	26
1.5.2.1 Ácido acetil salicílico, Metronidazol y Sulfametoxazol	27
1.5.2.2 Posibilidades de administración conjunta clinoptilolita natural - fármacos convencionales	32
Capítulo 2: Materiales y Métodos	33
2.1 Zeolita natural purificada (NZ)	33
2.2 Estudio de muestras zeolíticas en presencia de un medio acuoso	33
2.2.1 Estudio cinético de la conductividad y el pH	33
2.2.2 Evolución temporal de la composición química del medio	34
2.3 Compositos NZ-carbonato de sodio	35
2.3.1 Obtención de los compositos	35
2.3.2 Estudio de la capacidad neutralizante de los materiales NZ y NZ en presencia de ácido clorhídrico más ácido acetil salicílico	36
2.4 Estudios de interacción entre ácido acetil salicílico y materiales zeolíticos	37
2.4.1 Preparación de los materiales zeolíticos	37
2.4.2 Procedimiento para el estudio de interacción materiales zeolíticos-ácido acetil salicílico	37
2.4.3 Procedimiento para el estudio de interacción materiales zeolíticos-medio acuoso ácido	39
2.5 Compositos NZ-surfactante y sistemas NZ-surfactante-fármaco	39
2.5.1 Preparación de los compositos y sistemas	39
2.5.2 Determinación del contenido de surfactante y fármaco en la superficie de la zeolita	40
2.6 Técnicas de análisis utilizadas en la caracterización composicional y estructural de las diferentes muestras objeto de estudio	40

Capítulo 3: Materiales zeolíticos con uso potencial como antiácidos 45

3.1 Introducción 45

3.2 Comportamiento químico en medio acuoso de la clinoptilolita natural purificada NZ 46

3.2.1 Evolución en el tiempo de la conductividad del medio acuoso en presencia de NZ a diferentes temperaturas 46

3.2.2 Carácter anfotérico de NZ: evolución temporal del pH 47

3.2.3 Conductividad y pH-metría: análisis comparativo 49

3.3 Compositos NZ-carbonato de sodio: caracterización químico-física 52

3.3.1 Composición química y análisis por DRX 52

3.3.2 Análisis estructural mediante espectroscopia infrarroja y determinación de área superficial específica 57

3.4 Comportamiento en el tiempo del pH del medio en presencia de NZ y NZ* 61

3.5 Capacidad neutralizante de los principios activos zeolíticos NZ* y NZ en presencia de ácido clorhídrico más ácido acetil salicílico 62

3.6 Conclusiones del capítulo 64

Capítulo 4: Interacciones en medio acuoso ácido acetil salicílico - materiales zeolíticos 66

4.1 Introducción 66

4.2 Ensayos de interacción entre ácido acetil salicílico y principios activos zeolíticos a diferentes pH 67

4.2.1 Análisis por espectroscopia ultravioleta de los sobrenadantes resultantes de la interacción 67

4.2.2 Análisis por espectroscopia infrarroja de los sólidos resultantes de la interacción 71

4.3 Comportamiento estructural de NZ y NZ-Na a diferentes pH 74

4.4 Conclusiones del capítulo 82

Capítulo 5: Clinoptilolita natural-surfactante: soporte potencial de fármaco 83

5.1 Introducción 83

5.2 Compositos NZ-surfactante y sistemas NZ-surfactante-fármaco 84

5.2.1 Adsorción de surfactantes 84

5.2.2 Adsorción de fármacos 89

5.3 Caracterización químico-física de los compositos NZ-surfactante y sistemas NZ-surfactante-fármaco 93

5.4 Conclusiones del capítulo 97

Conclusiones generales 98

Recomendaciones 100

Referencias 101

Anexos

Al Requerimientos de la Norma Ramal Cubana para la utilización de la clinoptilolita natural purificada en la industria de medicamentos.
A2 Estudios experimentales de la interacción de metronidazol y sulfametoxazol con NZ y algunas de sus formas modificadas
A3 Simulación computacional de la interacción de ácido acetil salicílico y metronidazol en modelos de clinoptilolita
A4 Listado de las publicaciones y participación en eventos de la autora, y proyectos de investigación, relacionados con la tesis.

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED

Introducción

El desarrollo de nuevas materias primas para su utilización en la producción de medicamentos permite combinar, en muchos casos, elementos de química orgánica e inorgánica mediante la aplicación de métodos experimentales, y por qué no, también teóricos. Durante las últimas tres décadas las zeolitas, y otros materiales microporosos análogos, han atraído la atención de la comunidad científica como resultado de su creciente aplicación en diversas ramas. En particular, el *status* de las zeolitas naturales ha evolucionado con el tiempo, considerándose actualmente materiales de gran importancia económica y académica, y con amplia utilización en numerosas áreas de la industria, agricultura y medicina. En este sentido, las zeolitas naturales se presentan como una atractiva materia prima para la elaboración de medicamentos dado su bajo costo y, sobre todo, sus propiedades físicas y químicas que facilitan una gran variedad de aplicaciones.

Es conocido que las zeolitas, en particular la clinoptilolita, han emergido como materiales promisorios para aplicaciones médicas en los últimos tiempos, lo cual está conectado a algunas de sus propiedades biológicas, y a su alta estabilidad químico-física en ambientes biológicos [1- 3]. Teniendo en cuenta que muchos procesos biomédicos están estrechamente relacionados con el intercambio iónico, la adsorción y la catálisis, no es de extrañar que las zeolitas puedan irrumpir significativamente en la industria farmacéutica y en la medicina en un futuro cercano. Estudios recientes han reportado, entre otras aplicaciones, el uso efectivo de clinoptilolita en la terapia anti-cáncer [4], La complejidad estructural de estos materiales, cuyas propiedades pueden manifestarse simultáneamente, y su origen natural hace que cualquier principio activo basado en los mismos necesite de un análisis especialmente riguroso para garantizar que cumpla con los estrictos requerimientos de calidad que exige la industria farmacéutica.

Las propiedades adsorbentes y de intercambio iónico de la clinoptilolita natural purificada, NZ, del yacimiento Tasajeras (Cuba) han condicionado su demostrada efectividad, tanto en su forma natural como modificada, en el tratamiento de diversas patologías [1,5-8]. Igualmente, se ha comprobado que esta zeolita no produce ningún daño biológico en el organismo humano, según los estudios de toxicidad realizados [9]. Considerando lo antes expuesto y la comprobada

estabilidad de la clinoptilolita natural durante su tránsito a través del tracto gastrointestinal [10,11], en comparación con sus análogas sintéticas, se han elaborado varios principios activos zeolíticos, entre los que se pueden citar tres productos antiácidos, un antidiarréico y un principio activo con actividad microbicida [1,5,6,8].

Los antecedentes mencionados constituyen una sólida base para la preparación de materias primas zeolíticas con nuevas aplicaciones farmacéuticas potenciales. Para tal propósito, es necesario realizar estudios químico-físicos que conduzcan a una detallada caracterización estructural del material. Por otro lado, una de las problemáticas de mayor atención por parte de la comunidad médico - farmacéutica en todo el mundo está relacionada con la disminución de los efectos adversos aparejados a los medicamentos y también las posibles interacciones con otros principios activos. La combinación de fármacos convencionales con principios activos zeolíticos se muestra como una opción muy atractiva desde el punto de vista de la eliminación de efectos colaterales, área donde las zeolitas pueden jugar un papel importante si se tienen en cuenta sus propiedades. Las posibles interacciones entre productos activos son, por tanto, elementos de igual relevancia en el estudio.

Hipótesis de trabajo: el conocimiento de las propiedades y características de la clinoptilolita natural del yacimiento Tasajeras ante diferentes tratamientos químico-físicos permitirá el desarrollo de materias primas con potencial aplicación en la producción de medicamentos.

El **objetivo general** del trabajo que aquí se presenta es: **caracterizar nuevos materiales de origen zeolítico, obtenidos mediante procesos de intercambio iónico** y **adsorción,** y **evaluar algunas de sus posibles interacciones con fármacos convencionales.**

Para el cumplimiento del objetivo general de la tesis fue necesario abordar los siguientes **objetivos específicos:**

(1) Evaluar el comportamiento químico del material de partida NZ en agua, considerando la evolución temporal de conductividad y el pH del medio, complementando el análisis mediante un estudio paralelo a través de espectroscopia de absorción atómica.

(2) Realizar un estudio de caracterización química y física del principio activo zeolítico NZ* (resultado de la modificación de NZ con carbonato de sodio) y los productos relacionados, así como un estudio comparativo de pH entre NZ y NZ*.

(3) Estudiar las posibles interacciones entre NZ y alguna de sus formas catiónicas, con el ácido acetil salicílico (ASA), en medio acuoso y en un rango de valores de pH de interés farmacéutico.

(4) Evaluar la influencia del medio ácido en ausencia de ASA sobre el comportamiento estructural (estabilidad) de NZ y NZ-Na (resultado de la modificación de NZ con soluciones de cloruro de sodio).

(5) Preparar y caracterizar nuevos compositos clinoptilolita natural/surfactante, con uso potencial como sistemas soporte de fármacos, para los cuales se estudia la incorporación de dos fármacos modelo: sulfametoxazol y metronidazol.

Novedad científica:

La novedad científica del trabajo radica en: 1) Haber contribuido a una mejor comprensión de la cinética de liberación de iones y fenómenos relacionados para la clinoptilolita natural purificada, NZ, en medio acuoso. 2) Haber caracterizado un nuevo principio activo, a partir de la clinoptilolita natural, con capacidad potencial para el tratamiento de la hiperacidez y las molestias gástricas asociadas debido a su mayor capacidad de neutralización con relación a NZ. 3) Haber demostrado la ausencia de interacción entre la NZ y alguna de sus formas catiónicas, con el ácido acetil salicílico, con vistas a la posible administración simultánea de ambos productos. 4) Haber desarrollado nuevos compósitos, a partir de la zeolita natural NZ, con potencial aplicación como soporte de fármacos.

El documento que aquí se presenta es el fruto de cuatro años de trabajo, realizado fundamentalmente en el Instituto de Materiales y Reactivos, perteneciente a la Universidad de la Habana. Este trabajo forma parte del Proyecto “Desarrollo de Principios Activos Zeolíticos y sus Formas Terminadas” del Programa Nacional de Medicamentos del MINSAP, ejecutado por el Instituto de Materiales y Reactivos y el Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de

La Habana; también contemplado en las líneas de investigación “Salud Humana” y “Nuevos Materiales” de la Universidad de La Habana.

La labor de investigación de la presente tesis es el resultado de la publicación de artículos en revistas especializadas, la presentación de trabajos en eventos científicos, y de proyectos de investigación relacionados con la temática (ver Anexo A4).

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED

Capítulo 1
Zeolitas: Propiedades, modificaciones y aplicaciones farmacéuticas

1.1 Introducción

Está bien establecido que los múltiples usos de las zeolitas, tanto en su estado natural como en su forma sintética, están basados en sus propiedades adsortivas, de intercambio iónico, tamizaje molecular y catalíticas, fundamentalmente. El *status* de las zeolitas naturales ha cambiado con el tiempo, considerándose actualmente materiales de gran importancia académica y económica, y con amplia aplicación en numerosas áreas de la industria, la agricultura y la medicina. Recientemente, se ha reportado que las zeolitas como la clinoptilolita pueden ayudar en la terapia anti-cáncer [4,12], En este capítulo se reflejan algunos conceptos generales sobre zeolitas para un mejor entendimiento del tema que trata la tesis. Se incluyen en particular, los principales aspectos que caracterizan a la zeolita natural clinoptilolita y al estudio de sus propiedades, prestando especial atención a las modificaciones estructurales y posibles aplicaciones farmacéuticas de la clinoptilolita natural. Se expondrán, además, las características generales de algunos medicamentos convencionales y las posibilidades de administración conjunta fármaco-zeolita.

1.2 Características y propiedades fundamentales

Sin lugar a dudas, las zeolitas son los materiales microporosos más conocidos. Según su origen, se pueden clasificar en naturales y sintéticas. La característica básica de estos materiales es la existencia de un sistema de microporos como parte de su estructura cristalina tridimensional. Los poros pueden tener diámetros que oscilan entre 2 y 20 Á, lo cual les confiere a estos materiales excelentes propiedades como tamices moleculares en procesos de separación y catálisis.

Origen

Las zeolitas naturales se encuentran generalmente formando parte de yacimientos de origen ígneos, y en menor extensión aparecen en yacimientos sedimentarios, aunque en estos últimos el contenido de zeolitas es mucho más elevado. Otro aspecto a considerar en los yacimientos sedimentarios es la relativa alta pureza de las fases zeolíticas que lo forman. Los minerales de

cada yacimiento se distinguen no sólo por el contenido cualitativo y cuantitativo del mineral zeolítico presente, sino también por su composición química [13].

En Cuba existen grandes reservas de zeolitas naturales, consideradas dentro de las más importantes en el mundo. El yacimiento de Tasajeras, provincia de Villa Clara, es el de mayor importancia por su extensión y por la calidad del mineral [14]. Este yacimiento contiene mayoritariamente clinoptilolita de origen sedimentario. Otro de los principales yacimientos es el de Palmarito, Santiago de Cuba, rico en mordenita.

La obtención de zeolitas sintéticas, que comenzó alrededor de los años 40, marcó pauta en el desarrollo de las investigaciones relacionadas con estos materiales. El número de especies de zeolitas naturales, con alrededor de 40 tipos de estructuras diferentes [15], es muy inferior al número de especies sintéticas, que ya alcanza varios cientos. Por medio de la síntesis se han logrado reproducir la mayoría de los tipos de zeolitas naturales, y se han descubierto un número elevado de topologías, que en total suman 133 tipos de zeolitas [16]. La discrepancia entre la cantidad de especies y tipos de estructuras es debida a la existencia de diferentes zeolitas con la misma topología. Un ejemplo de esto es la Clinoptilolita y la Heulandita, ambas del tipo denominado HEU, pero con diferencias en cuanto a la composición química y la distribución de los átomos que la conforman, lo cual se refleja en diferentes características estructurales que influyen en su comportamiento físico-químico [15].

Propiedades estructurales

El término *zeolita* agrupa un conjunto de materiales microporosos; de ahí que su definición haya evolucionado con el tiempo.

Breck, en 1974 [13], definió las zeolitas como aluminosilicatos "de enrejado", que se basan en una red tridimensional infinitamente extensa de tetraedros de AlO4 y SíO4 enlazados entre sí de modo que comparten todos sus oxígenos (Figura 1.1).

Meier [17], estableció que para distinguir zeolitas y materiales tipo zeolitas de tectosilicatos más densos se puede tomar como criterio la densidad del enrejado, o sea, el número de átomos T (de tetraconexión) por 1000 $Á^3$. Por tanto, puede considerarse una zeolita a toda estructura cristalina tridimensional que forma un enrejado tetra-conectado y con una densidad estructural por debajo

de 21 átomos T por 1000 A . Los átomos T no son sólo Al y Si sino también pueden ser P, Ga, Ge, B, Be, Fe, etc., para el caso de algunas zeolitas sintéticas y naturales. Por otro lado, en estudios recientes se han aceptado como zeolitas dos nuevos tipos de materiales microporosos: 1) aquellos que contienen poliedros más complejos que tetraedros -con coordinación seis [18] y cinco [19], por ejemplo-, y 2) aquellos cuyo enrejado es interrumpido por OH y/o F, como la parteita [20].

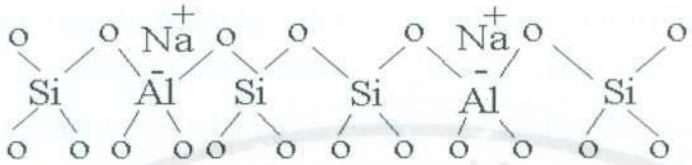

Figura 1.1 Representación simplificada del enrejado cristalino de una zeolita. Los Na^+ son los cationes de compensación.

Dependiendo de los tipos de estructura de silicatos, se distinguen varios grupos. Las zeolitas corresponden al grupo de los tectosilicatos, que se caracterizan porque todos los átomos de oxígenos pertenecen simultáneamente a dos tetraedros; los cuales forman redes unidas tridimensionalmente [21],

En las zeolitas más comunes, T representa a los elementos silicio y aluminio. Así, la fórmula estructural de una zeolita puede ser representada como:

$$M_{x/n}\,[\,(AlO_2)_x\,(SiO_2)_y]\cdot w\,H_2O$$

donde M es el catión de valencia n y w es el número de moléculas de agua. La suma $(x + y)$ es el número total de tetraedros en la celda unidad. La porción que se encuentra dentro del corchete representa la composición del enrejado [13],

Como resultado de las diferencias entre las valencias del silicio (4+) y el aluminio (3+), se genera, por cada átomo de aluminio, una carga negativa en exceso que es neutralizada por los cationes M (llamados cationes de compensación) para mantener la neutralidad eléctrica de la red. Estos cationes de compensación (CC) se unen a los oxígenos del enrejado por medio de enlaces iónicos, mientras que el enlace entre los átomos del enrejado tiene un fuerte carácter covalente. Los CC se estabilizan en las cavidades ayudados también por moléculas de agua, de modo que

completan su esfera de coordinación con agua, las cuales se enlazan con el enrejado por medio de puentes de hidrógeno. En otras palabras, los CC están débilmente atados al esqueleto, lo cual les confiere alta movilidad intra-cavidad, y en muchos casos, también extra-cavidad, permitiéndose así el intercambio iónico.

Las zeolitas presentan una estructura microporosa abierta -que conforma el enrejado anteriormente mencionado- la cual permite que haya transferencia de materia entre el espacio intracristalino y el medio que lo rodea [22], En las zeolitas la "unidad primaria de construcción" (PBU), está dada por la configuración tetraèdrica de cuatro átomos de oxígeno alrededor de un átomo central, generalmente Si y Al. La unión simple de estos tetraedros da origen a las unidades estructurales comunes o "unidades secundarias de construcción" (SBU). La combinación sencilla de estas últimas conducirá a las diferentes estructuras cristalinas de las zeolitas con propiedades químicas y físicas específicas [13,22], Las zeolitas se clasifican en siete grupos, según Breck [13]. Dentro de cada grupo, las zeolitas tienen una unidad secundaria de construcción común, de ahí que sus estructuras cristalinas son similares.

Como sólidos microporosos, las zeolitas presentan una estructura formada por canales y cavidades, de dimensiones moleculares, ocupadas por cationes de compensación y moléculas de agua. Este tipo de estructura microporosa hace que las zeolitas presenten una superficie interna extremadamente grande con relación a su superficie externa. El agua que se encuentra en las cavidades puede ser eliminada, en principio, sin que la red se destruya. A diferencia del agua, los cationes no tienen la libertad de abandonar los cristales a menos que se les sustituya por su equivalente electroquímico, ya que es necesario neutralizar la carga aniónica de la red [13,21].

Debido a su estructura abierta, la densidad específica de las zeolitas (2,0-2,2 g/cm) es menor que la de los silicatos de enrejado más denso como el cuarzo y los feldespatos (2,6-2,7 g/cm^3) [23]. Las aperturas de los canales están limitadas por los átomos de oxígeno de los tetraedros conectados y el tamaño límite de la apertura está gobernada por el tamaño del anillo formado dichos átomos. Las zeolitas pueden clasificarse según el diámetro de poro, 0, en zeolitas de poro extra-grande (9 > 9 Å), zeolitas de poro grande (6 Å < 9 < 9 Å), zeolitas de poro mediano (5 Å < 0 < 6 Å) y zeolitas de poro pequeño (3 Å < 0 < 5 Å) [22],

Se pueden identificar tres tipos de sistemas de canales: a) unidimensionales (o sea, canales paralelos no interconectados transversalmente); b) bidimensionales (o sea, canales interconectados transversalmente formando planos de interconexión); c) tridimensionales (o sea, canales interconectados transversalmente en todas direcciones). La velocidad de difusión para la adsorción y el intercambio iónico dependen, además de las dimensiones de los canales, de la distribución espacial de los mismos [13,24], La regularidad en cuanto a forma y tamaño en el sistema de canales y cavidades interconectadas que poseen las zeolitas justifica la mayoría de las aplicaciones de estos materiales como "tamices moleculares", ya que tienen la posibilidad de seleccionar aquellas moléculas capaces de pasar a través del sistema de canales y de rechazar otras cuyo tamaño y forma no son compatibles con su apertura.

1.3 Clinoptilolita natural: estructura y propiedades

Estructura y composición química

La clinoptilolita es la más abundante de las zeolitas naturales, siendo su estructura análoga a la de la heulandita, y de acuerdo a la clasificación de Breck [13,25] se encuentra en el grupo estructural 7 perteneciente a la familia de la heulandita.

Mumpton, en 1960 [26], estudió detalladamente la zeolita natural clinoptilolita, observando que el patrón de difracción de rayos X de la clinoptilolita es idéntico al de la heulandita. Planteó que los criterios a tener en cuenta para distinguir una fase de otra son sus reacciones a los tratamientos térmicos, lo cual será discutido más adelante. También se emplearon el análisis por métodos químicos, ópticos, y térmico diferencial para redefinir a la clinoptilolita como un miembro de alto contenido de silicio del grupo estructural de la heulandita, y que contiene más cationes monovalentes que divalentes. El enriquecimiento de silicio en la clinoptilolita en comparación con la heulandita, y las cantidades de cationes monovalentes y divalentes en ambas zeolitas son en gran medida la causa de la mayor resistencia térmica de la clinoptilolita [26,27].

La base estructural de las zeolitas del grupo 7 es la unidad de construcción secundaria T10O20 (complejo 4-4-1). Las zeolitas del tipo de la heulandita presentan una densidad estructural de alrededor de 17 átomos T/1000 $Á^3$ [13,16],

La clinoptilolita y la heulandita son isoestructurales, con una simetría monoclínica correspondiente al grupo espacial C2/m. Los parámetros de la celda unidad son los siguientes: a ~ 17.67 Å, b « 17.87, Å, c - 7.41 Å , β = 116.39° [25,28],

En cuanto a la composición de estas dos zeolitas se plantea una relación silicio/aluminio de 2.5- 3.7 para la heulandita y de 4.3-5.3 para la clinoptilolita. La mayor sustitución de Al en las posiciones tetraédricas en la heulandita favorece la presencia de cationes bivalentes, fundamentalmente Ca^{2+}, en los sitios de intercambio. En cambio, en la clinoptilolita, debido a la presencia de menos átomos de Al, predominan los cationes monovalentes Na^+ y K^+ en dichos sitios [24,26,29]. La fórmula ideal de la celda unidad para ambos minerales se presenta a continuación [24]:

Clinoptilolita: (Na_3K_3) $[AI_6SÍ_{30}O_{72}]$ • 24 H2O

Heulandita: Ca4 $[A1_8SÍ_{28}0_{72}]$ • 24 H_20

Note que las fórmulas son genéricas, puesto que la composición específica depende del yacimiento en particular. Generalmente, estas zeolitas presentan una pequeña cantidad de hierro.

Las zeolitas tipo heulandita presentan tres tipos de canales conectados en dos dimensiones. Posee canales limitados por anillos de 10 y 8 tetraedros (canales *a* y *b*, respectivamente), paralelos al eje axial c de la estructura, y un tercer canal, c, formado también por anillos de 8 miembros y perpendicular a los canales *a* y *b*. Las dimensiones libres de los canales son aproximadamente: 3.1x7.5 Å (canal *a*), 3.6x4.6 Å (canal *b*) y 2.8x4.7 Å (canal *c*) [16],

Los resultados del refinamiento estructural de dos clinoptilolitas presentados por Alberti [30], muestran que el enrejado de ambas zeolitas es el mismo que el de la heulandita, encontrando un nuevo sitio catiónico que no está presente en la heulandita y variaciones en el grado de coordinación de otro sitio catiónico existente en los dos minerales. Al comparar los resultados de los dos refinamientos con los correspondientes análisis químicos, se observa que las diferencias en la disposición de los cationes y las moléculas de H2O en estos dos minerales zeolíticos puede ser debida esencialmente a las diferencias en cuanto a la composición química.

En el trabajo de Koyama y Takéuchi [31] sobre el refinamiento de la estructura de la clinoptilolita, se reporta la distribución preferencial de los cationes por sitio. El sitio Cl,

localizado en el canal *a* de 10 miembros, es ocupado preferentemente por el catión Na^+ y en menor medida por los cationes Ca^{2+} y K^+. Los cationes se coordinan con cinco moléculas de agua y dos oxígenos estructurales. El segundo sitio, C2, en el canal *b* de 8 miembros, es ocupado fundamentalmente por Ca^{2+} y minoritariamente por Na^+. Los cationes se coordinan con cinco moléculas de agua y tres oxígenos estructurales. En el tercer sitio, C3, ubicado en el canal *c* de 8 miembros (y muy próximo al sitio Cl), existe una preferencia absoluta por el ión K^+. Los cationes se coordinan con tres moléculas de agua y seis oxígenos estructurales. Además, los autores plantean que la ocupación del sitio C3 impide la ocupación del sitio Cl, y además encuentran un cuarto sitio catiónico, C4, situado en el centro del canal *a* con alta preferencia por el ión Mg^{2+}. Los cationes se coordinan con tres moléculas de agua.

En la figura 1.2 se representa la estructura de la clinoptilolita, mostrándose el sistema de canales y la posición de los sitios catiónicos fuera del enrejado, según el plano (001). Modelo de Koyama y Takéuchi [31].

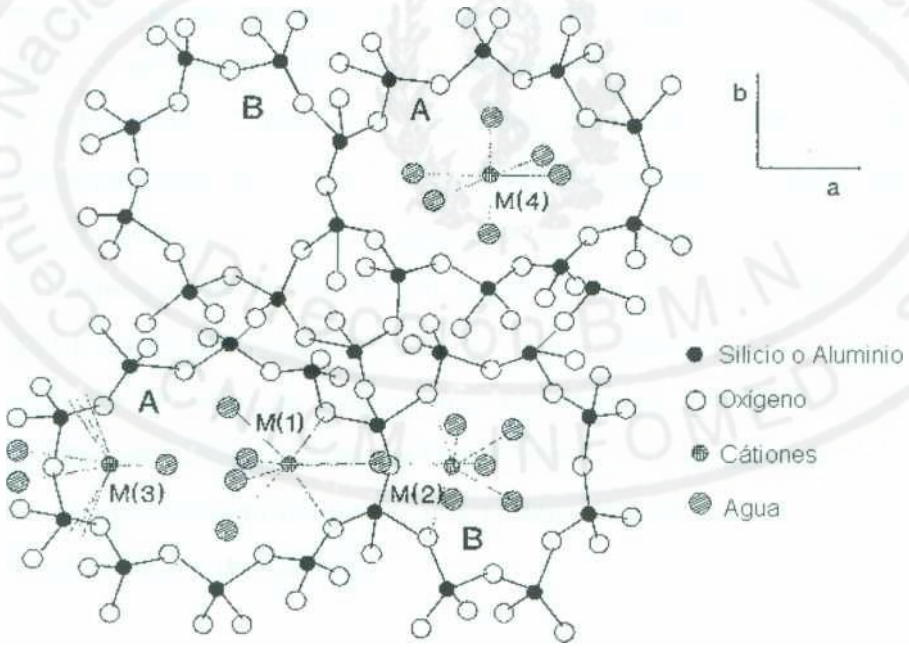

Figura 1.2 Celda unidad de la clinoptilolita. Solamente se observan los canales *a* y *b*. El canal *c* está perpendicular a estos dos, a lo largo del eje a.

Propiedades físico-químicas de la clinoptilolita

Estabilidad química: resistencia ácida y básica

El comportamiento químico de las zeolitas naturales en soluciones acuosas a diferentes pH ha sido ampliamente estudiado en la literatura [13,32,33]. En este caso, las zeolitas interactúan con los iones hidrógeno o hidroxilo presentes en la solución y, como consecuencia, pueden ocurrir ciertos fenómenos físico-químico tales como hidrólisis de los sólidos, degradación, disolución e incluso transformaciones de fase. Estos fenómenos y otros, dependen de las características estructurales y la composición química de las zeolitas en estudio. La mayoría de los estudios realizados en cuanto a la interacción de zeolitas naturales con un medio acuoso ácido o básico están dirigidos a zeolitas de relación Si/Al mayor que 3.5, como es el caso de la clinoptilolita, heulandita, mordenita y otras, las cuales muestran, de forma general, una baja velocidad de disolución y buena resistencia al ataque ácido [13,33].

Los minerales zeolíticos generalmente se descomponen cuando son tratados con ácidos fuertes. Sin embargo, la clinoptilolita y la mordenita (zeolitas con mayor contenido de sílica) son estables en medio acuoso ácido. Al ser tratadas con ácidos fuertes, como el ácido clorhídrico, ocurre el reemplazo progresivo del catión nativo por el ión hidronio, siendo convertidas entonces a la llamada "forma hidrógeno". Tratamientos adicionales con ácidos fuertes pueden producir la pérdida de los iones aluminio del enrejado, lo cual se conoce como *dealuminación,* y tiene lugar cuando se trata la clinoptilolita con una disolución de ácido clorhídrico a una concentración de 2 N. El grado de desintegración de las estructuras zeolíticas por medio de ácidos fuertes está relacionada con el número de átomos de aluminio en las posiciones tetraédricas en el enrejado debido a que estos son los sitios de ataque ácido, por hidrólisis. De ahí que se plantee que las zeolitas con baja relación Si/Al muestran una baja estabilidad frente a los ataques ácidos [13]. La resistencia ácida de las zeolitas es de esperar que también disminuye tanto con el aumento de la temperatura, como del tiempo de contacto.

Para el caso de la clinoptilolita natural del yacimiento Tasajeras se han realizado tratamientos en baño de María y a reflujo durante dos horas con disoluciones de ácido clorhídrico a diversas concentraciones, desde 0.1 N hasta 10 N, observándose que, por encima de 1 N, la fase clinoptilolita comienza a destruirse según los resultados de las isotermas de adsorción de nitrógeno [32]. En efecto, la cantidad máxima de adsorción aumenta desde la zeolita natural hasta

la tratada con una disolución de HC1 a una concentración de 1 N y, a partir de este valor de concentración, comienza a apreciarse una disminución de la adsorción de nitrógeno.

Experimentos realizados en zeolitas con baja relación silicio-aluminio expuestas a tratamientos con una base fuerte, como el hidróxido de sodio, han demostrado transformaciones de fases en el análisis de los patrones de difracción de rayos X de las muestras tratadas. Además, se ha reportado que el fenómeno de transformación de fase es más común en aquellas zeolitas que interactúan con soluciones de alta basicidad [13,33,34] en comparación con los fenómenos que tienen lugar cuando estos minerales son tratados con ácidos fuertes.

La exposición de las zeolitas a determinados tratamientos con ácidos o bases fuertes puede ocasionar inestabilidades estructurales, lo que influiría en las características de adsorción del material zeolítico. Adicionalmente, un tratamiento ácido pudiera provocar la pérdida de iones aluminio del enrejado, lo que afectaría la absorción de elementos importantes en la dieta si se piensa en la utilización de estos materiales con fines farmacéuticos.

Estabilidad térmica

La clinoptilolita demuestra ser estable térmicamente hasta un poco más de 700°C y no experimenta transformaciones o reacciones a menores temperaturas, a diferencia de la heulandita, que colapsa a temperaturas relativamente bajas, ~ 300°C [26]. Se plantea que la principal razón para que la clinoptilolita sea más resistente al calor es la mayor relación Si/Al y al contenido predominante de cationes monovalentes (Na^+, K^+) en oposición al contenido de cationes bivalentes (Ca^{2+}) de la heulandita [26,27,35]. Las contracciones estructurales inducidas por la temperatura están regidas por la pérdida de agua que conduce a un incremento de las fuerzas electrostáticas entre los cationes intercambiados y la estructura. Así, los cationes de mayor potencial iónico (carga/radio) poseen mayor fuerza desestabilizadora, y las deformaciones resultantes pueden producir el colapso de la estructura.

En este mismo sentido, Alberti [30] plantea que la principal diferencia entre heulandita y clinoptilolita está dada por una disminución de la "carga". En cuanto al enrejado, esto significa un incremento en la relación Si/Al que no produce ningún cambio significativo de la estructura. En cuanto a los canales, significa una reducción del número de cationes o una reducción promedio de su carga. Esta variación en los canales está asociada con un cambio en la

distribución de los cationes. Además, reporta el papel del K en la estabilidad térmica de la clinoptilolita, considerando que la ocupación de un sitio catiónico con un ión de bajo potencial iónico como el potasio puede alterar la estabilidad térmica de la estructura. También se demostró que el sitio catiónico C3 gobierna la estabilidad térmica de la clinoptilolita [36], Durante el tratamiento térmico el potasio se desplaza continuamente entre los diferentes sitios catiónicos en la estructura, posibilitando la deformación de la misma a medida que aumenta la temperatura sin llegar a su destrucción [37].

Rodríguez-Fuentes [38], estudió la estabilidad térmica de diferentes muestras intercambiadas de clinoptilolita natural del yacimiento Tasajeras, y demostró igualmente la influencia del contenido catiónico en la estabilidad de esta zeolita. La presencia en la estructura de la clinoptilolita de cationes con alto potencial iónico conduce a una fácil destrucción de la red a bajas temperaturas, debido a la ruptura de los puentes T-O-T, porque los cationes bivalentes, como el Ca^{2+}, no pueden variar sus enlaces con los oxígenos estructurales durante la deformación térmica de la estructura. El autor observó el siguiente orden de estabilidad térmica para las muestras homoiónicas de clinoptilolita natural: K > NH4 > Na > Ni ~ Fe > Ca > Mg. Este orden se estableció teniendo en cuenta la temperatura de colapso total de la estructura cristalina de la clinoptilolita.

Adsorción, Intercambio Iónico y Catálisis

Como resulta evidente, se han realizado numerosos estudios en cuanto al comportamiento térmico de las zeolitas naturales del tipo heulandita, pero no sólo como medio para distinguir entre zeolitas similares, tales como la heulandita y la clinoptilolita, sino también considerando que los detalles del comportamiento térmico tienen marcada influencia en las aplicaciones prácticas de cualesquiera de sus propiedades.

La deshidratación puede causar distorsión de la estructura cristalina, lo cual influye sobre el volumen y forma de los microporos y, por ende, en las características de *adsorción* de la zeolita. Por su parte, el reemplazo de cationes por intercambio iónico con otros de diferente radio iónico cambia el tamaño efectivo de los canales [13].

Un aspecto importante en la mayoría de la zeolitas naturales es su carácter hidrofílico. Por ejemplo, en el caso de la clinoptilolita y la mordenita hay alrededor de 21 y 24 moléculas de agua

por celda unidad, respectivamente [30,39]. Este fenómeno tiene dos orígenes básicos: el primero referido al momento dipolar asociado a los tetraedros con defecto en carga positiva, y el segundo, vinculado al anterior, relacionado con la presencia de cationes de compensación. Considerando que la superficie interna de las zeolitas es como promedio varios cientos de veces mayor que la externa, y de existir los dos elementos antes mencionados, las cavidades son un hospedero favorable para el agua debido a la energía superficial del sólido [13,40], La cuantía de los enlaces entre los cationes de compensación y el enrejado es menor que el número de coordinación de los primeros, permitiendo así que moléculas de agua se enlacen a los mismos. Los defectos polares en el enrejado ejercen atracción sobre las moléculas polares como el agua. Es importante señalar que los dos elementos mencionados arriba son decisivos, o sea, en ausencia de éstos, la zeolita sería hidrófoba, a pesar de su gran área superficial. La unión de los argumentos antes expuestos constituye la base para explicar cualitativamente las diferencias entre la cantidad de agua presente en zeolitas con diferencias en la relación Si/Al y el contenido catiónico, a pesar de que tengan volumen de poro similares.

La mayoría de las aplicaciones de adsorción de materiales zeolíticos naturales requieren que las zeolitas estén primero deshidratadas mediante calentamiento. Las moléculas más polares tienen ventajas sobre las menos polares, no ocurriendo así en las zeolitas hidrófobas, en los sitios de adsorción dentro de las cavidades del enrejado debido precisamente a que la selectividad a la adsorción depende principalmente de la polaridad de la molécula de adsorbato [24],

Es conocido que los enrejados de pura sílica presentan un comportamiento apolar [41], lo que produce interacciones muy débiles con las moléculas de agua y, por tanto, un carácter hidrofóbico de estos materiales. La transición entre el carácter hidrofílico e hidrofóbico normalmente ocurre para una relación Si/Al entre 8 y 10 [42].

Los procesos de adsorción ocurren mayormente en la superficie interna de los microporos o en la superficie externa de las cristalitas, en dependencia de la geometría y dimensiones de las moléculas orgánicas huéspedes. Los extremos de los poros tienen generalmente un diámetro menor que la parte central de estos, de ahí la abertura de los poros (máximo 5 Å) constituye el parámetro geométrico más importante en los procesos adsortivos y difusivos en zeolitas. Es importante señalar que, cuando las dimensiones de la entrada de los microporos y de las

moléculas son del mismo orden, la flexibilidad de estas últimas y del enrejado, juega un papel primordial en los procesos antes mencionados.

El comportamiento de adsorción y desorción de moléculas orgánicas con diferentes grupos funcionales en zeolitas (fundamentalmente de alta relación Si/Al) ha sido reportado en la literatura [43-46], La determinación de parámetros efectivos, como el índice de afinidad, permite evaluar el grado de afinidad entre el enrejado zeolítico y las especies orgánicas. Existen numerosas aplicaciones de zeolitas basadas en su carácter hidrofóbico/organofílico. Pueden ser utilizadas en procesos de catálisis y separación, en la eliminación de contaminantes orgánicos para la protección ambiental, y como materiales potenciales como soportes de liberación de moléculas orgánicas de interés farmacéutico [43,47,48].

La capacidad de *intercambio catiónico* de una zeolita es en primer lugar una función del grado de sustitución de Al^{3+} (y Fe^{3+}) por Si^{4+} en el enrejado tetraèdrico. En la medida en que la sustitución es mayor, se necesitará una mayor cantidad de cationes para mantener la electroneutralidad de la red, lo cual se traduce en un aumento de la capacidad de intercambio. El comportamiento de intercambio iónico depende de otros muchos factores, entre los que sobresalen la configuración y las dimensiones de los canales [24], Las zeolitas con relación Si/Al entre 3 y 5, donde existen pocos sitios de carga por caja, muestran una marcada selectividad por los cationes monovalentes sobre los bivalentes. Cuando la relación Si/Al es baja, y por lo tanto mayor el número de sitios por caja, se muestra una alta selectividad por los cationes bivalentes.

Aunque los órdenes de selectividad se mantengan más o menos invariables de una clinoptilolita a otra, las condiciones bajo las cuales se realizan las isotermas de intercambio iónico juegan un papel significativo. Atendiendo a esto, Rodríguez-Fuentes [38] determinó el siguiente orden de selectividad para la clinoptilolita natural del yacimiento Tasajeras: $K > NH_4 > Na > Ni \sim Fe > Ca > Mg$, el cual concuerda con los resultados obtenidos por otros autores en otras clinoptilolitas naturales.

La evaluación de la capacidad de esta clinoptilolita de eliminar contaminantes como el Cd^{2+} y el Co^{2+} del agua fue llevada a cabo por Torres y Rodríguez-Fuentes [49], Mediante el análisis de las isotermas de intercambio iónico, los autores demostraron que esta zeolita es más selectiva al Cd^{2+} que al Co^{2+} en solución.

Los tamaños de los canales en una zeolita dada pueden variar significativamente dependiendo de qué catión está presente, la temperatura y vibración térmica y las deformaciones estructurales. Las aperturas pueden servir como *tamices moleculares* para la separación y la *catálisis* selectiva dentro de las cavidades [13,50],

La propiedad de *tamiz molecular* de las zeolitas puede verse afectada por la temperatura y la deshidratación. Como resultado del calentamiento se produce una distorsión (contracción) en el enrejado cristalino y un aumento de la apertura de los canales debido a la pérdida de agua y al incremento de la amplitud vibracional de los oxígenos de la estructura en la medida en que aumenta la temperatura [13]. Además, la deshidratación provoca un desplazamiento catiónico y cambios subsecuentes en el espacio libre y la distribución de carga dentro de la estructura de la zeolita.

En los procesos catalíticos se mezclan la totalidad de las propiedades químicas y físicas de los materiales microporosos. Las propiedades estructurales y dinámicas, tanto de los cationes de compensación y el enrejado como de las moléculas huéspedes, juegan un papel determinante en la adsorción previa a la catálisis. Incluso la propiedad de tamiz molecular impone en algunos casos la llamada catálisis de selectividad de forma. Finalmente, determinadas modificaciones estructurales les confieren propiedades electrónicas muy particulares, las cuales son las responsables de la actividad catalítica.

1.4 Modificaciones estructurales y superficiales en zeolitas

Numerosos trabajos en la ciencia de zeolitas están dirigidos a la obtención de nuevos materiales a partir de tratamientos realizados a las zeolitas, con el objetivo de modificar sus diversas propiedades y encontrar de esta forma nuevas aplicaciones a nivel industrial.

Las modificaciones estructurales en zeolitas conllevan a cambios (por ejemplo, variaciones en el contenido catiónico) que no necesariamente implican una alteración en el enrejado cristalino. Estas pueden ser por medio de transformaciones hidrotérmicas, como el intercambio iónico, la adsorción y la oclusión de sales, obteniéndose materiales convenientemente modificados desde el punto de vista de sus propiedades físicas y químicas [13,22], El empleo de zeolitas modificadas ha sido ampliamente explorado y se reportan sus aplicaciones en diversos campos, como la “química fina”, la agricultura, el medio ambiente, la salud y nutrición animales, y la biomedicina.

Existen una gran variedad de materiales porosos que poseen características básicas. Por ejemplo, zeolitas saturadas con cationes alcalinos de baja electronegatividad, arcillas aniónicas tipo hidrotalcita, y otros. En los procesos de adsorción, la mayoría de los adsorbentes son no protónicos y pudieran presentar un carácter básico [51J. La basicidad en zeolitas puede surgir de sitios básicos diferentes, que no son sólo los oxígenos del enrejado, sino también de la presencia de *clusters*[f] de óxidos y otras moléculas en la estructura de estos materiales.

La obtención de nuevos materiales mediante la combinación de ciclodextrinas y zeolitas (naturales y sintéticas) ha demostrado ser efectiva para la encapsulación de compuestos orgánicos, que incluyen productos farmacéuticos [52,53]. La preparación de los nuevos compositos involucra la obtención de diferentes formas homoiónicas de las zeolitas en estudio. Como moléculas modelo se utilizaron el ácido salicílico y el yodo. El empleo de técnicas termo- analíticas permitió evaluar la liberación de los compuestos de inclusión presentes en el soporte zeolítico [52-55].

En la literatura también han sido exploradas las modificaciones superficiales mediante el empleo de surfactantes, los cuales actúan como agentes reguladores de las características superficiales de las zeolitas [56-59]. A los productos resultantes de tales modificaciones se les conoce como órgano-zeolitas. Por su importancia y perspectivas futuras, a continuación se abordan algunos aspectos relacionados con las modificaciones por medio de surfactantes.

Los surfactantes se definen como sustancias que poseen una doble afinidad. Dependiendo del número y naturaleza de los grupos polares y no-polares presentes, estos agentes pueden ser predominantemente hidrofílicos (afines a solventes polares), lipofílicos (afines a solventes de baja polaridad), o tener un balance razonable entre estos dos extremos [60,61],

Los surfactantes se clasifican en *catiónicos, amónicos, no iónicos y anfolíticos,* según la carga que tenga la parte con actividad superficial de la molécula [62]. Cuando las moléculas de surfactantes están presentes en un medio líquido, a bajas concentraciones, existen separadamente. Sin embargo, con el aumento de la concentración se presenta un fenómeno de autoasociación, dando lugar a agregados de tipo coloidal. Estos agregados, formados por monómeros, son llamados *núcelas.* La concentración a la cual se forman micelas se conoce como *concentración*

[*]agregados moleculares

micelar crítica (eme). La eme se eleva en la medida en que se reduce la longitud de la cadena de carbonos del grupo hidrófobo o a medida que la polaridad o grado de ionización del grupo hidrófilo aumenta [60,61].

En la literatura se plantea la existencia de micelas esféricas a concentraciones cercanas a la concentración micelar crítica. A concentraciones mayores hay una mayor tendencia a la formación de micelas laminares que existen en equilibrio con las micelas esféricas [61]. La teoría de micela laminar supone que las moléculas de surfactante se organicen en forma de una doble capa con las cabezas hacia afuera [62], En la figura 1.3 se representan las correspondientes estructuras micelares, esférica y laminar.

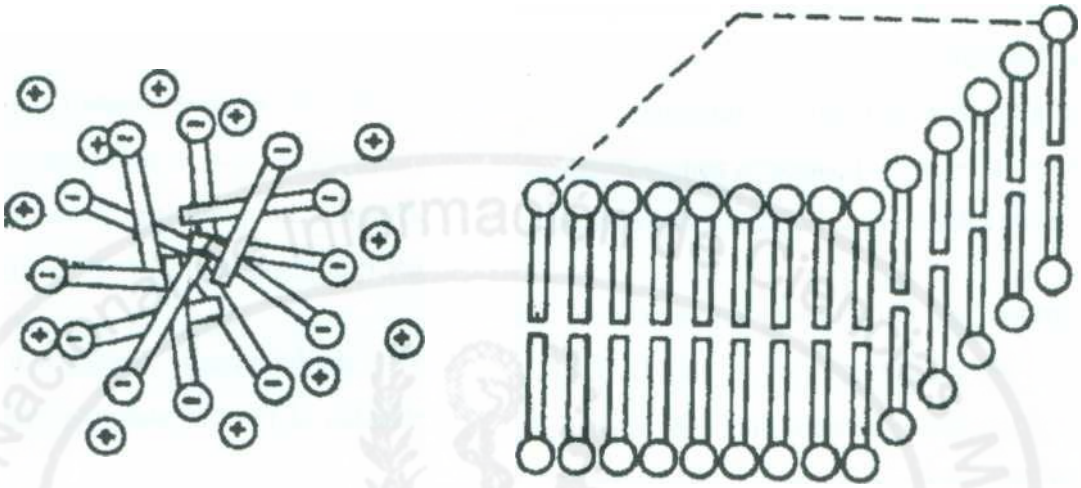

Figura 1.3 Representación esquemática de estructuras micelares, esférica (izquierda) y laminar (derecha) [62],

En el caso de surfactantes en un disolvente polar - como el agua- las cadenas hidrocarbonadas de las moléculas de sustancias tensoactivas se unen en un núcleo hidrocarbonado compacto, y los grupos polares hidratados orientados hacia el lado de la fase acuosa forman una envoltura hidrófila [61,63], Agregados de este tipo también ocurren en solventes no polares: las cabezas polares se orientan hacia el interior y las cadenas carbonadas hacia la fase apolar. Así, las disoluciones de surfactantes por encima de la eme pueden solubilizar otras sustancias orgánicas insolubles incorporándolas dentro de las micelas [61,62].

La adsorción de surfactantes de distintas naturalezas en interfaces solido-líquido se traduce en una disminución de la tensión superficial. Estos agentes se ubican en las interfaces modificando sus propiedades. Este fenómeno se conoce como actividad superficial. Como estas sustancias

tiene una doble afinidad, no permanecen en el seno de un solvente (sea este polar o apolar), sino que emigran a las interfaces, de forma tal que sus grupos quedan orientados según sus polaridades [61,63]. Una particularidad sustancial de la superficie de separación sólido-líquido es el hecho de que la sustancia que se adsorbe puede ligarse a la superficie no sólo por fuerzas *físicas* débiles, sino también mediante la formación de enlaces con las moléculas o iones dispuestas en la superficie de la fase sólida. Este fenómeno es conocido como *quimisorción* [63].

La modificación de la superficie sólida puede llevarse a cabo mediante diferentes métodos en dependencia de la naturaleza del surfactante y del carácter de su interacción con la superficie: hidrofilización de superficies no polares mediante el tratamiento con disoluciones acuosas de sustancias tensoactivas, o hidrofobización de superficies polares a partir de la disolución de la sustancia tensoactiva en solventes de baja polaridad. Sin embargo, un método más conveniente de hidrofobización de superfices polares es la utilización de sustancias tensoactivas susceptibles de quimisorción en semejantes superficies a partir de sus disoluciones acuosas, lo que permite evitar la utilización de disolventes hidrocarbonados, en su gran mayoría tóxicos e imflamables [63].

La agregación interfacial de surfactantes en las interfaces sólido-solución es controlada simultáneamente por: 1) la naturaleza de las especies adsorbidas 2) las propiedades del soporte sólido, y 3) la composición y ambiente de la fase líquida. Se han reportado varios tipos de agregados interfaciales, teniendo en cuenta las correlaciones observadas entre diferentes resultados experimentales [64], Estos agregados varían en número y tamaño, cuya proporción cambia según se incremente la densidad superficial de adsorción. Sin embargo, aún no se tiene evidencia experimental directa de la estructura precisa de los agregados y de su evolución con el incremento de la concentración superficial.

Las zeolitas, como sólidos porosos con una importante superficie externa, ofrecen la posibilidad de incorporar y/o adsorber moléculas “guest” o iones en su enrejado abierto, y sobre su superficie [43,44,47,65]. La modificación de la superficie de zeolitas, y otros sólidos meso- y micro- porosos, mediante el uso de surfactantes, es un tópico de gran actualidad en la literatura [56- 58,66,67] ya que modifica las características adsortivas del material, favoreciendo la adsorción de moléculas o iones no afines al mismo antes de la modificación. El proceso de agregación de surfactante o formación de micelas, aunque bien comprendido en el seno de las soluciones, no se entiende completamente sobre los substratos (superficies) [66]. La presencia de surfactantes

sobre superficies sólidas induce in incrementa la co-adsorción de diferentes moléculas orgánicas [58.68] , lo cual es debido a la variación del carácter hidrofílico del substrato en cuestión. Este fenómeno es conocido como solubilización de la superficie o adsolubilización, y es atribuido a la partición de solutos orgánicos entre la fase acuosa y admicelas sobre la superficie del sólido [58.68] . Como se verá en el capítulo 5, estas modificaciones permiten la incorporación de fármacos a la clinoptilolita natural cubana.

1.5 Aplicaciones biomédicas de la clinoptilolita

Es conocido que las zeolitas naturales y sintéticas han emergido como materiales promisorios para aplicaciones médicas en los últimos tiempos, lo cual está conectado a algunas de sus propiedades biológicas, y a su alta estabilidad químico-física en ambientes biológicos [1-3]. Teniendo en cuenta que muchos procesos biomédicos están estrechamente relacionados con el intercambio iónico, la adsorción y la catálisis, no es de extrañar que las zeolitas puedan irrumpir significativamente en la industria farmacéutica y en la medicina en un futuro cercano.

Reportes en la literatura han demostrado la habilidad de varias zeolitas naturales para la captura de núcleos radiactivos. El uso de clinoptilolita como suplemento dietético ha mostrado un decrecimiento en la captura de algunos radionúcleos en el hígado, riñones y musculatura femoral [69]. La incorporación de clinoptilolita natural en la dieta reduce el efecto negativo producido por la aflotoxina con relación al consumo de alimentos y ganancia de peso corporal en aves [70,71]. También se ha reportado el efecto de algunas zeolitas en la destoxificación y restauración de la motilidad de células en modelos de organismos *[12]*. Además, las zeolitas pudieran ser utilizadas como asistentes para vacunas y agentes antibacterianos [73,74], Como bactericida se puede mencionar el efecto de zeolitas en el control de las infecciones del tracto urinario contra *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus y Escherichia coli,* lo cual ha sido demostrado *in vitro.* Más recientemente, se ha reportado el uso efectivo de la clinoptilolita en la terapia anti-cáncer en animales, así como su posible mecanismo de acción [4], Entre otros usos de las zeolitas podemos citar sus aplicaciones externas [75] en el tratamiento del pie de atleta, y de úlceras cruris, así como uso como medio de filtro efectivo para eliminar NH_4^+ en procesos de hemodiálisis.

A continuación se presentan algunos de los principales estudios biológicos y toxicológicos, realizados con la clinoptilolita natural del yacimiento Tasajeras, en animales de experimentación.

En los estudios conducidos por Galindo y col. [76], se comprobó el efecto bufferante de la clinoptilolita natural en el rumen bovino y la estabilización de la flora bacteriana característica del rumen, al evaluar la actividad de esta zeolita en dicho medio.

Alvarez y col. [77], evaluaron la efectividad de la zeolita natural clinoptilolita suministrada a ratas en dosis de 100 y 500 mg por kg de peso, treinta minutos antes de inducirles lesiones gástricas con etanol. Los autores demostraron que la presencia del mineral produce una reducción en la severidad de las lesiones con respecto al grupo control, lo cual indicó el efecto protector de la zeolita sobre la mucosa gástrica. Reportaron, además, una disminución significativa de la acidez a nivel estomacal en los animales de experimentación. Estos resultados indican la utilidad de esta zeolita en el tratamiento de afecciones del tracto gastrointestinal que involucran hiperacidez, gastritis, ulceras gástricas, y otras.

Los estudios realizados por González y col. [78] en ratas alimentadas con dietas que contenían 2.5, 5 y 10 % de la zeolita natural clinoptilolita del yacimiento Tasajeras durante 90 días demostraron que la ingestión del mineral produce un incremento de la actividad proteolítica gástrica, así como de las potencialidades digestivas a nivel del intestino delgado en relación con algunos carbohidratos de la dieta.

Tillán y col. [9], realizaron ensayos de toxicidad subcrónica de la clinoptilolita natural del yacimiento Tasajeras, y concluyeron que la ingestión prolongada de esta zeolita no causa evidencias de toxicidad en los animales de estudio en las condiciones ensayadas.

Diversas son las modificaciones, a través de transformaciones hidrotérmicas, realizadas a la clinoptilolita natural del yacimiento Tasajeras con el objetivo de obtener cambios importantes en sus propiedades con potencialidad biomédica. A continuación se presentan algunos resultados de las modificaciones estructurales realizadas a esta zeolita, en el laboratorio de Ingeniería de Zeolitas (IMRE) en colaboración con algunas instituciones médico-farmacéuticas del país:

> Se ha desarrollado un nuevo producto antidiarreico (Enterex) para uso humano basado en las propiedades de adsorción y de intercambio iónico de la clinoptilolita natural purificada. Los estudios microbiológicos, farmacológicos y clínicos demostraron la eficacia de este producto en el tratamiento de enfermedades diarreicas agudas de diferentes etiologías a partir de una dosis relativamente baja (2 tabletas de 900 mg NZ cada una, cada cuatro horas), por lo que se reporta como un antidiarreico inespecífico [1,5]. El Enterex no presenta interacción con la Tetraciclina ni con el Cloranfenicol, medicamentos comúnmente utilizados para la terapia del cólera [79]. Es importante señalar que este medicamento se encuentra ya registrado y en estado de comercialización en nuestro país.

> La Colestina (CZ) es un producto zeolítico obtenido a partir de la transformación hidrotérmica de la clinoptilolita natural purificada con una solución de cloruro de calcio. Estudios en animales [80] mostraron un decrecimiento importante (20%) en los niveles de colesterol total en plasma durante 45 días de tratamiento con diferentes dosis de Colestina, demostrándose la acción hipocolesterolémica de este producto. La combinación de CZ con el PPG resultó en una reducción adicional (25%) en el colesterol de los animales de prueba. También se estudió el efecto de CZ en animales a los que se les suministró una dieta rica en colesterol [81]. Los autores pudieron verificar que la Colestina protege del desarrollo del proceso arterosclerótico en aquellos animales alimentados con una dieta rica en colesterol.

> ZZ es un principio activo zeolítico con propiedades microbicidas [7,8], y es el resultado de la transformación hidrotérmica de NZ con una solución de sulfato de zinc [6]. Los ensayos microbiológicos confirmaron la amplia actividad bactericida del mismo. ZZ ha sido llevado a dos formas farmacéuticas, tabletas vaginales y crema dérmica, demostrándose la no-toxicidad a través de las pruebas toxicológicas realizadas, y confirmando su efectividad a través de los estudios farmacológicos. La acción microbicida de ZZ fue también observada en agua potable contaminada con *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae 01* [7,8].

> FZ es un producto zeolítico que disminuye selectivamente la concentración de glucosa en solución [82] y que fue obtenido por medio de la transformación hidrotérmica de NZ con una solución de sulfato ferroso. Los estudios llevados a cabo por los autores demostraron la importancia del hierro incorporado a la clinoptilolita en el proceso de adsorción de glucosa. Los estudios “in vivo” con animales de laboratorio mostraron el efecto antihiperglicemiante de FZ [83,84].

1.5.1 Antiácidos

A continuación se presentan las características generales más importantes de los medicamentos antiácidos convencionales, y el uso de la zeolita natural clinoptilita como antiácido gástrico.

1.5.1.1 Medicamentos antiácidos: características generales

La hiperacidez y las molestias gástricas asociadas, como las úlceras gástricas y duodenales, se caracterizan por un incremento anormal de la concentración de ácido en el estómago, y la consecuente disminución del pH. Para el tratamiento de estas alteraciones a nivel gástrico se utilizan los llamados *antiácidos gástricos*, los cuales neutralizan o disminuyen el exceso de ácido del contenido gástrico [85,86]. El objetivo de este tratamiento es que el pH del contenido gástrico aumente a valores entre 3.5 y 5, aunque se ha comprobado que es muy difícil conservar el pH deseado debido a que los antiácidos tienden a incrementar la actividad de las células gástricas encargadas de la secreción, por lo que sus efectos son temporales y desaparecen cuando se suspende el medicamento [60].

Actualmente los antiácidos se suelen suministrar en forma de mezclas que contienen varios componentes con el objetivo de disminuir los efectos no deseables que algunos antiácidos pueden producir y para evitar que el paciente se vea obligado a ingerir múltiples componentes por separado.

Los antiácidos gástricos se clasifican en *sistémicos y no sistémicos*: un antiácido *sistèmico,* como el bicarbonato de sodio, se caracteriza por la absorción del resto catiónico, y es capaz de producir alteraciones electrolíticas sistémicas y síntomas de alcalosis [85], Los antiácidos *no sistémicos,* como el carbonato de calcio o sustancias básicas de aluminio, se caracterizan porque el resto catiónico del compuesto, poco absorbible, forma compuestos básicos insolubles en el intestino, que son excretados posteriormente, no ejerciendo efecto sistèmico alguno. También se utilizan los antiácidos que actúan como adsorbentes físicos del ácido gástrico. En este caso tenemos a la resina de intercambio iónico poliaminoestireno [85,87]. Cuando se necesita de una terapia antiácida prolongada, sólo deben emplearse los agentes no sistémicos con el objetivo de evitar el daño potencial de la alcalosis inducido por los antiácidos sistémicos.

El mecanismo de acción de los antiácidos se basa en que éstos reaccionan químicamente para neutralizar (o tamponar) el ácido existente en el estómago, pero no tienen efecto directo sobre su

producción, lo cual trae como resultado un aumento del pH intragástrico, aliviándose de esta manera los síntomas de la hiperacidez [86],

Un fenómeno vinculado con la administración de ciertos medicamentos antiácidos (como el $CaCO_3$, y en menor intensidad, el $Mg(OH)_2$ y el $NaHCO_3$) es el llamado *rebote ácido*, que consiste en la hipersecreción continua de ácido clorhídrico después de la normalización del pH intragástrico por efecto de la ingestión de antiácidos [85].

Los *efectos adversos* reportados para los antiácidos gástricos son aquellos relacionados con variaciones del pH gástrico y urinario, y alteraciones del equilibrio ácido-base de los líquidos corporales, pero de forma general, los antiácidos se consideran seguros siempre que se eviten dosis crónicas elevadas [85], La alcalinización gástrica ha sido una de las causas de mayor susceptibilidad a patógenos microbianos ácido-sensibles, como la *Brucella abortus.* La eliminación renal de fármacos puede verse afectada por la elevación del pH urinario. Esto último puede, además, predisponer a ciertas infecciones del tracto urinario.

Interacción con otros fármacos: los antiácidos gástricos interactúan con otros fármacos debido precisamente al efecto que producen sobre el pH intragástrico. La alcalinización gástrica apresura el vaciamiento gástrico de otros fármacos y su llegada al intestino delgado, aunque esto no se cumple para los compuestos de aluminio. La elevación del pH gástrico puede acelerar la absorción de principios activos que se absorben mal en el estómago, o disminuir el tiempo total disponible para la absorción. La velocidad de absorción es mayor para aquellos preparados sólidos de ácido y de cubierta entérica debido a que se favorece el proceso de disolución. La biodisponibilidad de numerosos fármacos se ve disminuida, ya que los mismos tienen la facilidad de formar complejos con los diferentes antiácidos [85], Compuestos como el hidróxido de aluminio, con propiedades adsorbentes, tienden a adsorber pepsina sin ocasionar una inactivación de la enzima. El mineral hidrotalcita produce inactivación de la pepsina por adsorción de la misma.

1.5.1.2 La clinoptilolita natural como antiácido

En Cuba se han desarrollado tres productos zeolíticos antiácidos. El primero, denominado Neutacid N (tabletas masticables de 900 mg), es elaborado a partir de la clinoptilolita natural purificada [5]. El éxito en los resultados tecnológicos y clínicos ha conllevado a la solicitud del

registro médico de este producto para su uso en toda la población. El segundo, es el Neutacid M (suspensión) obtenido de la transformación hidrotérmica de NZ con una solución de $MgCl_2$ [88]. Como tercer producto con capacidad neutralizante tenemos a NZ*, que es el resultado de la transformación hidrotérmica de NZ con una solución de carbonato de sodio [89]. Los detalles más importantes relacionados con su obtención se presentaran en el capítulo 2. Los estudios de capacidad de neutralización realizados en presencia de jugo gástrico sintético y natural mostraron el efecto antiácido de estos productos, siendo superior el de NZ* respecto a MZ, y el de éste respecto a NZ. El proceso de intercambio iónico que se establece entre los iones nativos de estos materiales y los iones H^+ del jugo gástrico es el principal mecanismo de acción, mientras que para NZ* tienen lugar dos procesos.

Como se ha mencionado anteriormente en el epígrafe 1.2, cuando las zeolitas, como la clinoptilolita, son intercambiadas con sodio y tratadas con ácidos fuertes (como el HC1), tiene lugar la sustitución de los cationes nativos de la zeolita por los iones H^+ [13], lo cual se traduce en un incremento del pH. Teniendo en cuenta esto, Rivera [89] propuso el siguiente mecanismo de acción para el antiácido zeolítico NZ*: después de la transformación hidrotérmica aplicada a la clinoptilolita natural con una solución de carbonato de sodio, se obtuvo un producto zeolítico rico en sodio y carbonato de sodio que, cuando es adicionado a una solución ácida como el jugo gástrico sintético, propicia la acción neutralizante del carbonato más la sustitución de los cationes H^+ de la solución ácida por los cationes sodio hidrolizado del material zeolítico.

Rivera [89], demostró que, al poner en contacto una dosis de 400 mg del antiácido zeolítico NZ* con 20 mi de jugo gástrico sintético, se produce un incremento del pH hasta un valor de 3, el cual se encuentra dentro del rango comúnmente reportado en la literatura como objetivo razonable del tratamiento antiácido. Para esta dosis, la actividad proteolítica de la pepsina es de un 80 %, aproximadamente, mientras que su estabilidad es de un 100 %, lo cual implica una adecuada terapia a la luz de los estudios realizados por Fordtran y col. [90]. Se debe señalar que una dosis de 1000 mg del antiácido zeolítico NZ, o sea, la mayor masa de zeolita estudiada por Rivera [89] produciría un efecto aproximadamente similar al correspondiente a 400 mg de NZ*.

1.5.2 Zeolitas y fármacos convencionales

A continuación se presentan las características generales más importantes del ácido acetil salicílico, el metronidazol y el sulfametoxazol. Esta selección se realizó no sólo porque son

medicamentos bien conocidos y ampliamente utilizados por la población, sino también sobre ia base de que se trata de tres moléculas orgánicas con características químico-estructurales bien diferentes, lo que permite investigar un rango amplio de tipos de interacciones con los materiales zeolíticos en estudio. Adicionalmente, estos fármacos producen un conjunto de efectos colaterales a nivel gastrointestinal -especialmente la hiperacidez- que pudieran ser disminuidos por los materiales zeolíticos.

1.5.2.1 Ácido acetil salicílico, Metronidazol y Sulfametoxazol

Acido acetil salicílico (ASA)

El bien conocido ácido acetil salicílico es un ester del ácido salicílico y fue sintetizado y comercializado un siglo atrás. Sin embargo, hoy día continúa siendo el agente analgésico, antipirético y antinflamatorio más empleado, y es la norma de comparación y evaluación de los demás [85]. Es un polvo cristalino blanco, poco soluble en agua [91].

El ácido acetil salicílico pertenece al grupo de los salicilatos, que actúan a nivel periférico, en virtud de su contenido de ácido salicílico, aunque algunos de los efectos únicos del ASA se deben a su capacidad de acetilar proteínas, disminuyendo o eliminando los dolores de intensidad leve a moderada [85]. Las sustituciones en el grupo carboxilo o hidroxilo (ver figura 1.4 A) modifican la potencia o toxicidad del compuesto.

Los salicilatos administrados por vía oral se absorben rápidamente, parcialmente en el estómago pero principalmente en el intestino delgado superior. La absorción se produce por difusión pasiva, de las moléculas liposolubles no disociadas (ácido salicílico y ácido acetil salicílico), a través de las membranas gastrointestinales, y por tanto la absorción está bajo la influencia del pH gástrico. Si el pH gástrico aumenta, el salicilato está más ionizado y esto trae como resultado una disminución de la absorción, pero un aumento del pH también aumenta la solubilidad del salicilato y por consiguiente su absorción [85].

El ASA ingerido por vía oral se absorbe básicamente como tal, pero una parte entra a circulación sistèmica como ácido salicílico, luego de su hidrólisis por las esterasas de la mucosa gastrointestinal y el hígado. Debido a la rápida hidrólisis, las concentraciones plasmáticas de ASA son relativamente bajas. El ASA es farmacológicamente activo y no requiere de la hidrólisis a ácido salicílico para sus efectos [85]. De un 80 a un 90 % del salicilato está unido a las

proteínas plasmáticas, en particular albúmina. El ácido acetil salicílico como tal se une en un grado más limitado, pero acetila la albúmina plasmática humana *in vivo* por reacción con el grupo e-amino de la lisina. Los salicilatos son eliminados principalmente por la orina y su eliminación varía en función del pH de ésta. Estudios realizados en el hombre indican que se excretan por la orina como ácido salicílico libre, ácido salicilúrico (conjugado con glicina), glucurónidos de salicílico fenólico y acílico, y ácido gentísico [85]. La depuración es mayor a pH 8 debido a que el salicilato se encuentra muy ionizado.

Es bien conocido que el ASA causa *efectos colaterales* gastrointestinales en muchos pacientes, siendo éstos los efectos adversos más comunes ocurridos con dosis terapéuticas del fármaco. La ingestión de salicilatos puede provocar irritación de la mucosa gástrica con erosión y ulceración en pacientes que reciben dosis elevadas, acidez gástrica, náuseas y vómitos [85]. Evidencias clínicas y epidemiológicas refieren al ácido acetil salicílico como un inductor de úlcera, lo cual parece estar relacionado con las dosis empleadas [92].

Las molestias epigástricas producidas por el ASA se basan en los daños que la misma causa sobre la células de la mucosa gástrica, teniendo un importante papel la acidez gástrica. Los salicilatos desintegran la barrera de la mucosa gástrica normal que se opone a la difusión de los iones hidrógeno y a la filtración de otros iones, con la consecuente lesión de los capilares submucosos, lo cual trae como resultado necrosis y hemorragia. Por otro lado, los salicilatos inhiben o reducen la formación de prostaciclinas (PGL) encargada de inhibir la secreción de ácido gástrico y de regular el flujo sanguíneo [85], lo que implica una mayor producción de ácido clorhídrico a nivel gástrico que afecta fuertemente las células de la mucosa gástrica. La irritación directa del tubo digestivo y la consiguiente pérdida de sangre pueden estar causadas por partículas de ASA que se adhieren a la mucosa, fenómeno al parecer relacionado con la dosis.

Se han llevado a cabo algunos esfuerzos, como el uso simultáneo de un antiácido -el cual parece mejorar la tolerancia gastrointestinal al ácido acetil salicílico- para minimizar los efectos gastrointestinales colaterales que tienen lugar después de la administración de este fármaco. En particular, para tratamientos prolongados con ASA, la vía oral resulta de cierta forma un inconveniente debido a las lesiones gástricas que provoca. Tan es así, que se han comercializado

un número de productos de combinación como el *Bufferin* y *Ascriptin*[1] [60,92], Algunos estudios sugieren que la absorción de ASA contenida en productos bufereados puede disminuir, mientras otros indican que no se altera o que, incluso, puede incrementarse. Cuando el ASA es administrado en formas farmacéuticas sólidas, primero tiene que ser disuelto por los fluidos gastrointestinales para su posterior absorción. El hecho de que el ASA se disuelva más rápido en un medio alcalino, estando mayormente en su forma ionizada, pudiera constituir la explicación de los buenos resultados del uso de los productos contienen ASA y antiácidos [60]. En realidad, es poca la diferencia entre la absorción de ASA y las numerosas preparaciones con buffer, debido al aumento del pH [85]. Por ejemplo, el tiempo medio de absorción del ASA sin buffer en el hombre es de unos 30 minutos, y para el ASA buffereado es de unos 20 minutos. Las diferencias que existen no tienen probablemente significación terapéutica, ya que el factor limitante en la iniciación de los efectos es la acumulación del fármaco en el sitio de acción.

Metronidazol

El metronidazol (l-(P-hidroxil-etil)-2-metil-5-nitroimidazol) es un compuesto antibacteriano sintético de uso muy común por la población dado su amplio espectro de actividad. Es un polvo cristalino de color blanco o amarillo pálido, inodoro y ligeramente soluble en agua [92], El metronidazol es directamente tricomonacida: destruye el 99% de los microorganismos en cultivos de trichomonas vaginales en concentraciones de 2,5 |lg/ml, en tan sólo 24 horas. También es directamente amebicida en concentraciones muy bajas y bactericida *in vitro* para muchos microorganismos anaerobios, entre ellos especies de *Bacteroides* [85].

Su mecanismo de acción se refleja en una toxicidad selectiva para los microorganismos anaerobios o microaerófilos y para otras células anóxicas o hipóxicas. En las células susceptibles, el grupo nitro del fármaco es reducido por portadores de electrones con bajo potencial redox. En esta forma el metronidazol actúa como un "aspirador" de electrones y priva a las células de los equivalentes de reducción que requieren. Se piensa que las formas reducidas del fármaco, químicamente reactivas, conducen a la formación de productos citotóxicos que destruyen la célula [85], La figura 1.4 B muestra las estructura molecular del metronidazol.

[1] Bufferin: ingredientes activos: ASA, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio e hidróxido de magnesio Ascriptin: ingredientes activos: ASA, carbonato de calcio y óxido de magnesio

El metronidazol, en general, se absorbe en forma completa y rápida después de su administración oral alcanzando concentraciones en el plasma de alrededor de 10 μg/ml aproximadamente 1 hora después de una dosis única de 500 mg. La vida media del metronidazol en el plasma es de 8 horas aproximadamente [85], Tanto el metronidazol como algunos de sus metabolitos se excretan inalterados en diferentes proporciones por la orina después de la administración oral del compuesto original. Los principales metabolitos se derivan de la oxidación de las cadenas laterales y formación de glucurónidos. También aparecen bajas concentraciones de metronidazol en la saliva y la leche materna durante el tratamiento [85],

Los *efectos secundarios* son rara vez lo bastante severos como para requerir la suspensión del tratamiento con el fármaco. Los más comunes se experimentan en el tracto gastrointestinal, en particular náuseas, anorexia, diarrea, molestias epigástricas y cólicos abdominales, y ocasionalmente cefalea y vómitos. No es raro que tenga asociado un sabor metálico marcado y desagradable, así como lengua soburral, glositis y estomatitis durante el tratamiento. Se ha responsabilizado al medicamento, en ocasiones, con una intensificación abrupta de moniliasis, así como con efectos neurotóxicos: mareos, vértigos y muy raramente incoordinación y ataxia [85],

Sulfametoxazol

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos efectivos que se emplearon sistèmicamente para la prevención y cura de las infecciones bacterianas en el hombre. Antes del uso generalizado de la penicilina, las sulfonamidas eran la base de la quimioterapia antibacteriana.

El sulfametoxazol es un antibiótico de amplio espectro perteneciente a la familia de las sulfonamidas. Es un sólido cristalino de color blanco, inodoro y de sabor amargo. Es muy poco soluble en agua; mucho menos que el ácido acetil salicílico y el metronidazol, dado su marcado carácter apolar. Se disuelve en soluciones acuosas de NaOH, ya que sus sales de sodio son ligeramente solubles [91].

El sulfametoxazol ejerce su acción contra bacterias gram (+) y gram (-) y algunos protozoos. Se indica para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, infecciones bacterianas de las vías respiratorias, infecciones gastrointestinales, genitales, brucelosis, etc. Se usa frecuentemente en el

tratamiento y profilaxis de la neumonía en pacientes con SIDA y es de gran valor para la profilaxis de otras infecciones en pacientes inmunocomprometidos [85].

Los prerrequisitos estructurales mínimos de la acción antibacteriana están todos encarnados en la misma sulfanilamida (ver figura 1.4 C). El grupo -SO_2NH_2 no es esencial como tal, pero la característica importante es que el azufre está unido directamente al anillo de benceno. El grupo para-NH_2 es esencial y sólo puede ser reemplazado con radicales que puedan convertirse en los tejidos en un grupo NH_2 libre *in vivo*. Las sustituciones hechas en el grupo amida tiene efectos variables sobre la actividad antibacteriana de la molécula [85]. Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico (PABA), y por ello previenen la utilización bacteriana normal de PABA para la síntesis del ácido fólico (ácido pteroilglutámico, PGA). Más específicamente, las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA al ácido dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico. Los microorganismos sensibles son aquellos que deben sintetizar su propio ácido fólico (PGA). Las sulfonamidas no afectan a las células mamíferas por este mecanismo, pues las mismas requieren PGA preformado y no pueden sintetizarlo [85,92],

Aproximadamente el 70-100% de la dosis oral es rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal y puede encontrarse sulfonamida en la orina a los 30 minutos de la ingestión. El intestino delgado es el principal sitio de absorción, pero parte del fármaco se absorbe del estómago. Las concentraciones sanguíneas máximas de sulfametoxazol se producen 4 horas después de la administración de una sola dosis oral. Las sulfonamidas se distribuyen a varios órganos y fluidos, incluyendo riñones, hígado, pulmones, saliva, secreciones vaginales, secreciones bronquiales etc. Penetran fácilmente en el líquido pleural, peritoneal, sinovial, ocular y otros semejantes, pudiendo alcanzar allí de un 50 a un 80% de las concentraciones sanguíneas determinadas en forma simultánea. El tiempo de vida medio del sulfametoxazol en el organismo humano es de alrededor de 8 a 11 horas. El sulfametoxazol se elimina del organismo en parte como tal y en parte como productos metabólicos. La mayor fracción se excreta por la orina, y alrededor del 10 al 20% se metaboliza en el hígado, por lo cual pequeñas cantidades se excretan en la bilis [85].

Los principales *efectos adversos* del sulfametoxazol están relacionados con trastornos gastrointestinales, que se manifiestan principalmente como náuseas, malestar abdominal, vómitos

y diarreas, aunque estas últimas se presentan en menor medida. Los principales efectos secundarios que afectan al sistema nervioso central consisten en cefalea, depresión y alucinaciones. Las reacciones hematológicas son diversos tipos de anemia y trastornos de la coagulación entre otros.

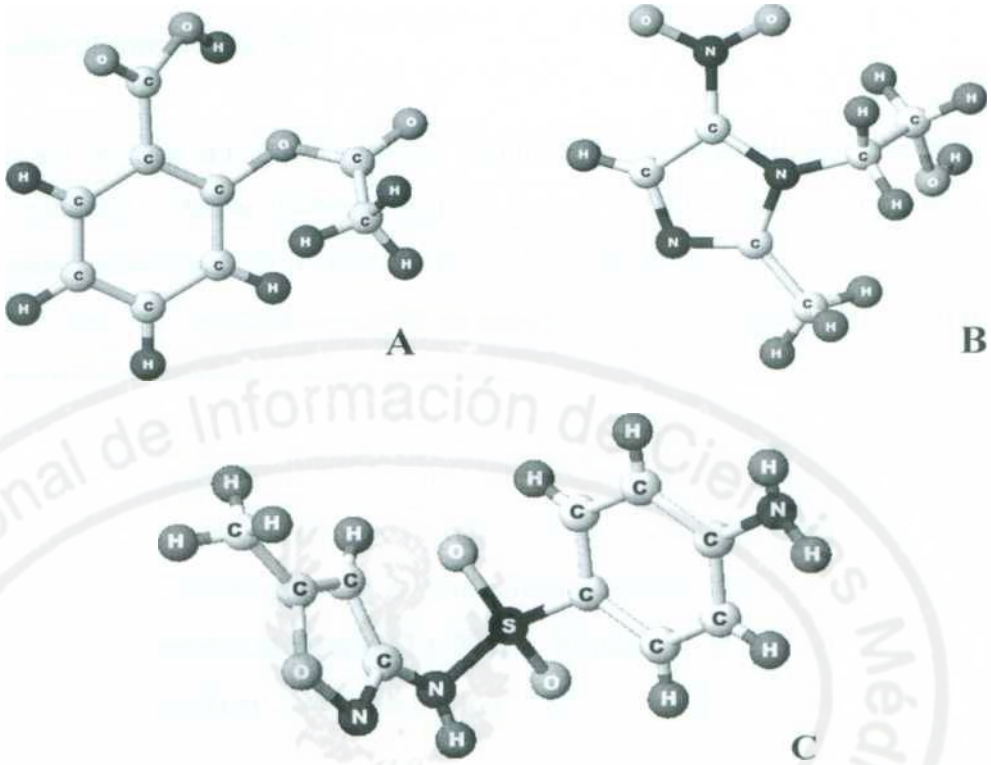

Figura 1.4 Estructuras moleculares del ácido acetil salicílico (A), metronidazol (B) y sulfametoxazol (C).

1.5.2.2 Posibilidades de administración conjunta clinoptilolita natural - fármacos convencionales

Teniendo en cuenta los estudios reportados en la literatura con relación al uso de materiales zeolíticos para aplicaciones biomédicas [2-4,12,69,72-74], la preparación de compositos zeolita- fármaco [52,53,58], y los resultados obtenidos en nuestro país en cuanto a preparaciones a base de clinoptililta natural NZ [1,5,7,81,82,84,93,94], se considera la posibilidad de estudiar y desarrollar nuevos materiales zeolíticos con potenciales aplicaciones farmacéuticas. Los estudios no sólo están encaminados a investigar la obtención de nuevos materiales mediante procesos de intercambio iónico y adsorción, sino también a evaluar las posibles interacciones principio activo zeolítico - fármaco convencional.

Capítulo 2
Materiales y Métodos

2.1 Zeolita natural purificada (NZ)

En la realización de este trabajo el material zeolítico de partida utilizado fue la clinoptilolita natural purificada, NZ ', del yacimiento Tasajeras, la cual es una mezcla de alrededor de un 70 % de clinoptilolita-heulandita, 5 % de mordenita, 15 % de anortita y 10 % de cuarzo. Esta zeolita natural cumple con los requerimientos de la Norma Ramal Cubana para ser utilizada en la Industria Médico Farmacéutica [95] (ver Anexo Al).

Teniendo en cuenta la influencia del tamaño de partícula en los mecanismos de intercambio iónico y adsorción [96], se realizó una clasificación granulométrica de la materia prima NZ mediante un proceso de tamizaje en seco, seleccionando como material óptimo para el trabajo aquel cuyo diámetro se encontraba entre 37 y 90)0,m. El proceso de tamizaje se realizó utilizando un vibrador MLW modelo Thyr 2, con una batería de tamices ordenados de mayor a menor.

La zeolita natural purificada, NZ, es utilizada como materia prima para la obtención de otros materiales zeolíticos (por ejemplo, NZ* t) cuya preparación se detallará más adelante.

2.2 Estudio de muestras zeolíticas en presencia de un medio acuoso 2.2.1 Estudio cinético de la conductividad y el pH

Para las mediciones de pH y conductividad, se adicionaron 200 mg de la zeolita NZ en t = 0 a una celda de medición que contenía 100 mi de agua bi-destilada, la cual se mantuvo cerrada para evitar evaporación. El pH inicial y la conductividad del agua se encontraban en el rango de 5.1- 5.5 y 2.0-2.4 μ*S/cm*, respectivamente. Los electrodos se introdujeron siempre a través de un orificio lateral manteniendo la celda sellada, también con el objetivo de evitar evaporación.

---

† Composición química de NZ en forma de óxido: SiO_2, Al_2O_3, CaO, Na_2O, K_2O, MgO y Fe_2O_3 en proporciones del 66,5 %, 11.3 %, 4.3 % 2.0 %, 0.6 %, 0.5 % y 1.1 % en peso, repectivamente

‡ La muestra NZ* es también denominada NZ1 en algunas publicaciones de la autora

Durante todo el tiempo de medición el sistema fue agitado a 300 rpm usando un agitador magnético P-Selecta modelo Agimatic-N. Las mediciones de pH se realizaron a 37.0°C (temperatura corporal humana), mientras que las de conductividad también se realizaron a 32.0°C y 42.0°C, pues en ellas se detectaron cambios significativos dentro de este rango de temperatura. La temperatura fue garantizada mediante el uso de un termostato Colé & Parmer modelo BT-15, con un de error de ±0.1°C. En las mediciones de pH se consideró, además, la influencia de una masa superior de NZ (400 mg). En cada experimento, las variaciones de conductividad y de pH con el tiempo se monitorearon hasta que se alcanzó la saturación del sistema (desde t = 0 hasta un máximo de 16 000 min). Ambas mediciones (pH y conductividad) se realizaron de manera independiente.

Los experimentos relacionados con la dependencia temporal de la conductividad se realizaron mediante un conductímetro Shanghai Rex Instruments modelo DDS-11 A, utilizando un electrodo de platino platinado con un error de ±0.1μS/cm.

Las mediciones de pH, desde t = 0 hasta 100 min, se realizaron por medio de un pH-metro Crison modelo GLP 21, con un electrodo de vidrio combinado y una resolución de ±0.1 unidades de pH. En este caso, las muestras estudiadas fueron NZ y NZ*. Los detalles experimentales relacionados con el proceso de obtención de la muestra NZ* serán presentados en el epígrafe 2.3.

Cada punto experimental reportado es el promedio de tres mediciones realizadas bajo idénticas condiciones.

2.2.2 Evolución temporal de la composición química del medio

El comportamiento de NZ en medio acuoso, en cuanto a liberación de sus iones nativos (Na, K, Ca, Mg, y Fe) en el líquido sobrenadante a diferentes tiempos, fue seguido por espectrometría de absorción atómica (EAA). Los detalles relacionados con estas mediciones, son mencionados en el epígrafe 2.6.

2.3 Compositos NZ-carbonato de sodio

2.3.1 Obtención de los compositos

En este epígrafe recapitularemos brevemente los detalles de la obtención de compositos de origen zeolítico reportados en un trabajo previo de la autora [89],

La clinotiptilolita natural purificada, NZ, se sometió a un proceso de transformación hidrotérmica (TH) empleando soluciones de carbonato de sodio (Na_2C03) con calidad farmacéutica. Para este proceso se utilizó un reactor con capacidad para 1 kg de zeolita, con agitador mecánico y condensador de bolas acoplados al sistema. El proceso tuvo lugar a una temperatura de 100°C y presión atmosférica en condiciones de reflujo, según lo reportado en la literatura para tratamientos similares [97], Parámetros como el tiempo de transformación, la relación sólido- líquido, la concentración de la solución de intercambio, y su renovación o no, fueron estudiados, tomando como criterio de selección la capacidad de neutralización de las muestras, determinada mediante una valoración ácido-base.

Una vez evaluados los parámetros antes mencionados, se aplicó el procedimiento de transformación hidrotérmica óptimo a NZ, empleando una solución de carbonato de sodio a una concentración de 0.5 M, con una relación sólido-líquido de 1:2 (g/ml) durante 1 hora y sin renovación de la solución intercambiadora. Después de un proceso de centrifugación y secado a 120°C durante 2 horas, se obtuvo un producto denominado NZC.

NZC se sometió a un proceso de lavado que constaba de diversos pasos con el objetivo de controlar la cantidad de carbonato de sodio presente en las muestras y de eliminar el exceso de solución intercambiadora. Cada paso consistió en una agitación de 15 min en agua destilada con una relación sólido-líquido de 1:100 (g/ml) realizada en una zaranda, seguida por centrifugación y secado de la muestra a 120°C durante 2 horas. NZ* y NZU se definieron como los productos resultantes de uno y ocho pasos de lavado, respectivamente. La posible utilización del principio activo zeolítico (PAZ), NZ*, en el tratamiento de la hiperacidez y molestias gástricas asociadas es lo que le confiere una gran importancia a los estudios de caracterización químico-física de este producto, la materia prima de partida, y los productos relacionados.

Es importante señalar que tanto la materia prima de partida (NZ) como los productos resultantes de la transformación hidrotérmica de ésta con carbonato de sodio, son caracterizados química y físicamente a través de espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado por inducción (ICP), espectrometría de fluorescencia de rayos X, difracción de rayos X (DRX), espectroscopia infrarroja de transmitancia y reflectancia difusa, y adsorción de nitrógeno. Los detalles de estas técnicas se presentan en el epígrafe 2.6.

2.3.2 Estudio de la capacidad neutralizante de los materiales NZ y NZ* en presencia de ácido clorhídrico más ácido acetil salicílico

La capacidad neutralizante de los materiales estudiados se determinó mediante una valoración ácido-base. Para esta medición se pesaron diversas masas de muestras (200, 400, 600 y 900 mg) en una balanza Nagema modelo SAHM-02 con una resolución de ±0.1 mg, y se pusieron en contacto con 30 mi de una solución de ácido clorhídrico (0.062 M) en presencia de 325 mg de ácido acetil salicílico (ASA), que constituye la dosis usualmente utilizada para la preparación de tabletas de ASA buffereado. Posteriormente, se colocaron en una zaranda MLW modelo Thys 2, a 160 oscilaciones completas por minuto durante lh. Luego, se filtró, y del filtrado se tomaron 2ml de solución para la valoración con NaOH (0.054 M), utilizando como indicador el rojo de metilo al 0.1% en etanol. La evaluación de la capacidad de neutralización se realizó también para muestras de zeolita natural purificada, NZ, con el propósito de establecer comparaciones.

Manteniendo las condiciones experimentales anteriormente descritas, se pesaron 325 mg de ASA y se pusieron en contacto con la solución de ácido clorhídrico para conocer la cantidad de mmoles iniciales presentes en cada uno de los ensayos.

La valoración se llevó a cabo utilizando una microbureta, mínima división de la escala: 0.01 mi, con el fin de obtener valores confiables. Para cada muestra a analizar se realizaron no menos de tres réplicas.

Se realizaron mediciones de pH antes y después de poner en contacto los PAZ NZ* y NZ con soluciones de ácido clorhídrico más ASA. Para la determinación del pH se utilizó un pH-metro

Hanna Instruments, modelo HI1480 que posee un electrodo de vidrio combinado con una sensibilidad de ± 0.01 unidades de pH. En todos los casos se trabajó a temperatura ambiente.

2.4 Estudios de interacción entre ácido acetil salicílico y materiales zeolíticos

2.4.1 Preparación de los materiales zeolíticos

Se obtuvieron tres tipos de materiales zeolíticos, en su forma enriquecida, a partir de las diferentes transformaciones hidrotérmicas aplicadas a la clinoptilolita natural (NZ). Se obtuvo una NZ-sódica mediante la transformación de NZ con una solución 1 M de NaCl, una relación sólido-líquido 1:2 (g/ml), por 2 horas. Este proceso tuvo lugar a 100°C y presión atmosférica, en condiciones de reflujo. Luego de centrifugar utilizando una centrífuga MLW modelo T23 a 3000 rpm, se adicionó solución fresca al sólido con la relación sólido-líquido mencionada arriba, y el sistema fue agitado en una zaranda por 18 horas a temperatura ambiente. Se aplicó un segundo proceso, igual al anteriormente descrito, durante seis horas más, después del cual se realizó una centrifugación final. Para la obtención de las muestras de NZ enriquecidas con calcio y cobre se utilizó el mismo procedimiento descrito para la NZ-sódica, con la única diferencia de que se utilizaron soluciones de $CaCl_2$ y $CuSCO_4$, respectivamente. El exceso de sal fue eliminado de los tres materiales a través de lavados sucesivos con agua destilada, hasta que la adición de nitrato de plata al sobrenadante dio un test de cloruro negativo (en el caso de la NZ enriquecida con sodio y calcio), o la adición de cloruro de bario dio un test de sulfato negativo (en el caso de la NZ enriquecida con cobre). Los ensayos descritos anteriormente constituyen métodos establecidos para la determinación del exceso de estas sales [98], Las muestras NZ enriquecidas con sodio, calcio y cobre fueron denominadas NZ-Na, NZ-Ca y NZ-Cu, respectivamente.

2.4.2 Procedimiento para el estudio de interacción materiales zeolíticos-ácido acetil salicílico

Se prepararon soluciones de ácido acetil salicílico (ASA), de calidad farmacéutica, a concentraciones de 0.5 mg/ml para garantizar la completa solubilidad del fármaco durante los estudios de interacción. Las soluciones fueron estudiadas por espectroscopia ultravioleta a diferentes valores de pH (1.2, 3, 5.5 y 8) con el objetivo de conocer la influencia de este parámetro sobre el ASA en solución.

Se trataron 400 mg de NZ con 100 ml de solución de ASA, en una celda termostatada a 37°C, y agitación a 300 rpm con un agitador magnético. Se ajustó el pH del sistema NZ-ASA con soluciones de ácido clorhídrico y de hidróxido de sodio a los valores de pH mencionados arriba, con la idea de evaluar su comportamiento sobre la posible adsorción de fármaco por la zeolita. Después del ajuste del pH, el sistema fue equilibrado por 1 h, y centrifugado. Se aplicó el mismo procedimiento a los materiales zeolíticos NZ*, NZ-Na, NZ-Ca y NZ-Cu. La determinación del fármaco en los líquidos sobrenadantes antes y luego de la interacción fue realizada por espectroscopia ultravioleta (UV), según lo reportado en la literatura [91]. Los sólidos resultantes de la interacción fueron estudiados por espectroscopia infrarroja (IR).

En la figura 2.1 se muestra el esquema general del estudio de interacción.

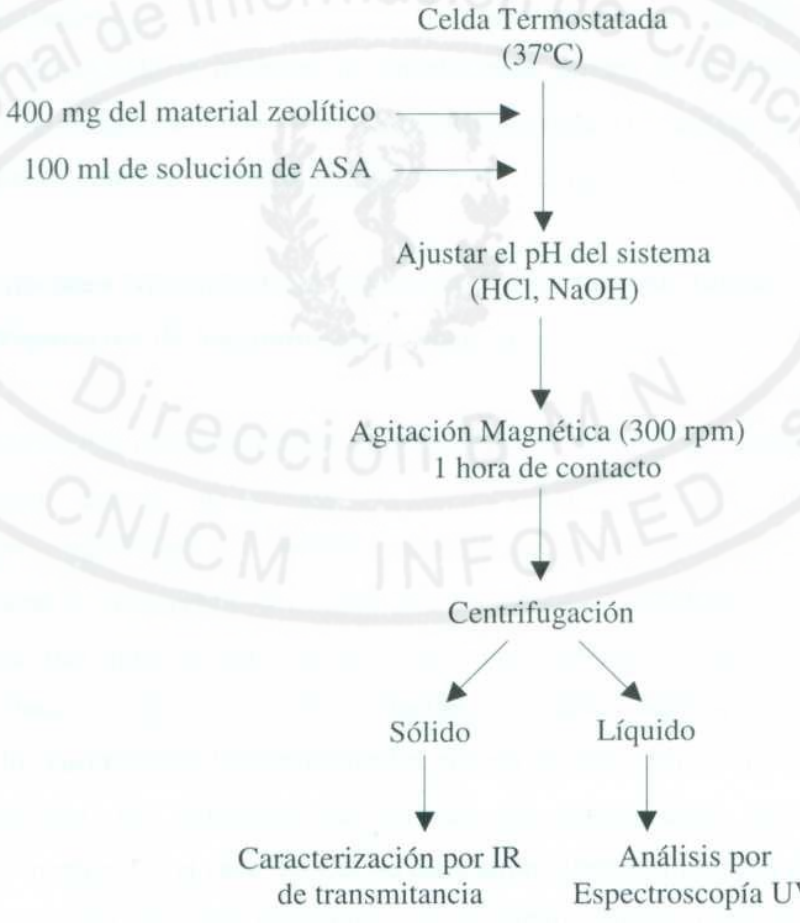

Figura 2.1 Esquema general del procedimiento de interacción materiales zeolíticos-ASA.

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección de CNICM INFOMED

Es importante señalar que los diversos parámetros considerados en el procedimiento de interacción descrito -concentración del fármaco, volumen de solución, pH del sistema, temperatura, etc.- coinciden con los típicamente usados en experimentos que simulan condiciones fisiológicas (ver, por ejemplo [99], donde los autores evalúan la interacción de varios fármacos con una arcilla (diosmectita) utilizando un modelo de estómago artificial).

2.4.3 Procedimiento para el estudio de interacción materiales zeolíticos-niedio acuoso ácido

Se trataron 400 mg de cada material zeolítico, NZ y NZ-Na, con 100 ml de agua bidestilada en una celda a 37°C, y agitación a 300 rpm. El pH del sistema se ajustó adicionando ácido clorhídrico hasta que no se detectó variación (pH 1.2 y de 5.5). Después del ajuste del pH, el sistema fue equilibrado por 1 h, y centrifugado. Este estudio se realizó imitando las condiciones experimentales descritas en el epígrafe 2.4.2, pero en ausencia de fármaco. Los materiales sólidos antes y después de la interacción con el medio acuoso ácido fueron caracterizados mediante resonancia magnética nuclear de alta resolución (RMN) y adsorción de nitrógeno. Los detalles relacionados con estas técnicas se presentan en el epígrafe 2.6.

2.5 Compositos NZ-surfactante y sistemas NZ-surfactante-fármaco

2.5.1 Preparación de los compositos y sistemas

Para los estudios de adsorción de surfactantes sobre zeolita, se tomaron 2 g de NZ, y se pusieron en contacto con 40 mi de solución acuosa del adsorbato a diferentes concentraciones. Las muestras se equilibraron por alrededor de 24 h mediante agitación a temperatura ambiente. El pH del sistema se ajustó entre 6 y 7 teniendo en cuenta la estabilidad de los surfactantes en estudio. Se usaron tres tipos de surfactantes modelo, considerando su naturaleza: cloruro de benzalconio, laurilsulfato de sodio y tween 80 (surfactantes catiónico, aniónico y no-iónico, respectivamente). Todos los surfactantes fueron utilizados sin purificación adicional. Las muestras resultantes del contacto con los diferentes surfactantes se denominaron NZ-CB, NZ-LS y NZ-TW, respectivamente. En el caso del CB, se estudiaron diferentes tiempos de contacto (2, 4, 24 h, y 10 días) con el fin de tener elementos que permitan conocer características relacionadas con la incorporación del surfactante en NZ.

La adsorción en fase líquida de los diferentes compuestos huésped modelo (sulfametoxazol y metronidazol) se llevó acabo a diferentes concentraciones de fármaco (0.5, 2.0 y 4.0 mg/ml). Una masa de 0.4 g de los compositos zeolita-surfactante se puso en contacto con 100 ml de soluciones de fármaco a temperatura ambiente y agitación. Después del ajuste del pH del sistema zeolita- surfactante-fármaco a los valores de pH mencionados arriba, el sistema se equilibró por 2h, y se filtró.

2.5.2 Determinación del contenido de surfactante y fármaco en la superficie de la zeolita

Se realizaron mediciones de análisis termogravimétrico (TG/DTG) a las muestras sólidas de zeolita después del contacto con los diferentes surfactantes en estudio con el objetivo de conocer el contenido de los mismos en el material resultante. Para los estudios de adsorción en fase líquida, las concentraciones de fármaco en solución antes y después del contacto con los compositos fueron seguidas rutinariamente por espectroscopia ultravioleta (UV) según lo reportado en la literatura [91], mientras que se llevó a cabo un estudio fino de la adsorción por termogravimetría (TG/DTG). Los detalles del procedimiento para la determinación del contenido de surfactante y fármaco en la zeolita se describen en el epígrafe 2.6.

Los compositos NZ-surfactante y los sistemas-surfactante-fármaco fueron caracterizados a través de espectroscopia infrarroja de transmitancia y ánalisis térmico (TG/DTG). Aspectos relacionados con estas técnicas se presentan en el epígrafe 2.6.

2.6 Técnicas de análisis utilizadas en la caracterización composicional y estructural de las diferentes muestras objeto de estudio

Las propiedades físicas y químicas de un material sólido están determinadas, en su gran mayoría, por la composición y estructura del mismo. Para el análisis de los diferentes procesos involucrados en los estudios realizados se utilizaron las siguientes técnicas experimentales:

- *Espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado por inducción* (ICP). Esta técnica de análisis químico se utilizó en nuestro trabajo con el objetivo de determinar los contenidos de Al, Ca, Na, K, Mg y Fe en las muestras zeolíticas antes y después de las transformaciones

realizadas. El equipo utilizado fue un espectrómetro simultáneo Polyvac E-1000, de la firma Hilger Analytical. Para cada análisis, se digirieron 200 mg de muestra empleando ácido perclórico, ácido fluorhídrico y ácido clorhídrico. Para cada una de las muestras, se realizaron no menos de tres réplicas.

- *Espectrometría de absorción atómica* (EAA). Permitió conocer la evolución temporal de la composición química del medio en los sistemas NZ-agua. Las concentraciones de Na, K, Ca, Mg, y Fe fueron determinadas, a diferentes tiempos, por medio de un espectrofotómetro de absorción atómica PYE UNICAM SP9. Las muestras fueron analizadas por triplicado.

- *Espectrometría de fluorescencia de rayos X.* Brindó información en cuanto al contenido de Si en las muestras, antes y después de las modificaciones realizadas. Se utilizó un espectrómetro secuencial de rayos X VRA 30 de la firma Cari Zeiss. Para el análisis de cada muestra, se prensaron 3 g de muestra con 1 g de aglutinante.

- *Difracción de rayos X* (DRX). El análisis cualitativo de DRX permitió conocer si los diversos tratamientos aplicados a la clinoptilolita natural purificada produjeron o no variaciones en la estructura cristalina de la zeolita. Además, se analizó la aparición de nuevas fases cristalinas y los posibles cambios en las intensidades relativas de los picos de difracción de las diferentes fases minerales con respecto a la materia prima utilizada. Los patrones de difracción de las muestras en forma de polvo se obtuvieron con un difractómetro Philips PW 1218, con radiación de la línea Ka del Co (X = 1.79021 Å). Se barrió un intervalo angular de $10° < 2\ 0 < 60°$, con una velocidad de 2° / min y una constante de 3 seg. Para la identificación de las fases zeolíticas se utilizó el libro "Collection of Simulated XRD Powder Patterns for Zeolites" editado por la Asociación Internacional de Zeolitas (IZA) [100].

- *Espectroscopia infrarroja de transmitancia y de reflectando difusa.* Los espectros de transmitancia de las muestras en la región del infrarrojo medio permitieron evaluar las posibles variaciones en los modos de vibración de las fases zeolíticas y en los valores de transmitancia relativa para cada espectro luego de los diversos tratamientos realizados. Además, esta técnica permitió identificar fases asociadas a la zeolítica, y se analizó también la influencia del intercambio iónico en las variaciones de transmitancias relativas de las bandas

características de la clinotpilolita. Los espectros fueron colectados utilizando un espectrómetro FT-IR Ati-Mattson Genesis, en el rango de 400cm^{-1}- 4000cm^{-1} con un error de ±5 cm^{-1}. Las muestras se prepararon mediante la técnica de pastillas prensadas de Bromuro de Potasio (KBr) previamente secadas con un 1 o 5 % del material a ser analizado, según el caso.

Las mediciones de espectroscopia infrarroja de reflectancia difusa se realizaron con el objetivo de analizar la posible presencia de carbonatos en las superficies de las cristalitas antes y después de la transformación hidrotérmica y el proceso de lavado con agua destilada. El equipo utilizado para la obtención de los espectros y su posterior análisis fue un espectrómetro Bruker IFS66 en el mismo rango de números de onda que los espectros de transmitancia.

- *Determinación de área superficial específica.* Estas mediciones se realizaron con el objetivo de evaluar cualitativamente si, como resultado de los diferentes tratamientos realizados, el área superficial del material era afectada o no por la presencia de iones o moléculas orgánicas e inorgánicas presentes en las muestras de zeolita. Para las mediciones de las isotermas de adsorción de nitrógeno, las muestras fueron evacuadas durante 10 horas a 343, 383 o 453 K a 10^{-4} Torr. El área superficial específica se determinó por el método de fisisorción de nitrógeno a la temperatura del nitrógeno líquido (77 K) con un equipo Micromeritics 2010. Se utilizó el método de BET para los cálculos.

- *Espectroscospía ultravioleta* (UV). Brindó información relacionada con las concentraciones de las diferentes moléculas orgánicas en solución antes y después del contacto con los materiales zeolíticos en estudio, así como eventuales variaciones estructurales de la molécula, asociadas a la interacción antes mencionada. Para la obtención de los espectros se utilizó un espectrómetro Spectronic Genesys ™ 2PC en el intervalo de longitudes de onda de 200-400 nm. El error del equipo en longitud de onda es de ± 0.5 nm y menor de ± 1 % en absorbancia, de modo que ambos son despreciables en el contexto del presente trabajo.

- *Análisis termogravimétrico* (TG/DTG). Estas mediciones se realizaron con el objetivo de conocer la cantidad superficial de surfactante en NZ, así como detalles relacionados con la estabilidad térmica de los compositos NZ-surfactante y los sistemas NZ-surfactante-fármaco. El analizador térmico utilizado fue un Mettler TA3000 en atmósfera de aire, a velocidades de

5 y 20 K/min, desde temperatura ambiente hasta 873 o 1073 K. La sensibilidad de la termobalanza es de ± 1 /xg. Las masas de muestras utilizadas para efectuar las mediciones eran de alrededor de 35 mg. Considerando la pérdida de peso en los diferentes rangos de temperatura donde tiene lugar una descomposición significativa del surfactante, se determinó la cantidad del mismo presente en la muestra de zeolita.

• *Resonancia magnética nuclear de alta resolución (RMN).* Permitió conocer la evolución de los elementos Al, Si y Na, con relación a la influencia de los diferentes tratamientos, y evaluar el comportamiento estructural del material de partida.

Considerando que se estudiaran diferentes materiales, se utilizaron cantidades similares para llenar el rotor en las mediciones de RMN, con el objetivo de poder comprar los espectros bajo las mismas condiciones experimentales. Esto tiene especial relevancia para los núcleos cuadrupulares como ^{27}Al y ^{23}Na, debido a las dificultades asociadas con las interpretaciones cuantitativas de los espectros, ya que el RMN MAS (del inglés "magic angle spinning") no es capaz de eliminar completamente las contribuciones cuandrupolares de la anisotropia. Por tanto, la determinación de aluminio tetraèdrico y octaédrico en las muestras es de naturaleza semi- cuantitativa, mientras que los experimentos de RMN de sodio brindan una información cualitativa de las transformaciones producidas por el intercambio iónico.

Los espectros de RMN MAS de las -muestras sólidas fueron obtenidos a temperatura ambiente usando un espectrómetro Bruker ASX-300 para los núcleos de ^{27}Al y ^{29}Si, y un espectrómetro Bruker AM-300 MHz para los núcleos de ^{23}Na. Algunos de los parámetros relevantes de los RMN de estado sólido para los diferentes núcleos están listados en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1 Parámetros relevantes de los espectros de RMN de estado sólido para los diferentes núcleos.

Núcleos	V (MHz)	Referencia	t^{pulso} (μS)	θ (º)	$t_{rec.}$ (s)	Velocidad de rotación (KHz)	Número de acumulaciones
^{29}Si	59.62	TMS	2.25	90	1-5	10	4- 16 xl0^3
^{27}*Al*	78.20	A1($N0_3$)$_3$ aq.	4.0	30	1	10	1 - 2 x 10^3
^{23}Na	79.39	NaCl Sólido	13.5	90	1	10	10 - 70 xl0^3

v frecuencia de operación, t^{pulso} longitud del pulso, θ ángulo del pulso, t_{rec} tiempo de reciclaje, TMS tetrametilsilano

Aunque en este capítulo se han reportado las sensibilidades de algunos de los equipos de medición, los errores serán presentados caso a caso en los capítulos siguientes, siempre que no sean despreciables o irrelevantes para los análisis correspondientes.

Con relación al epígrafe 2.3, debe señalarse que, cuando se pusieron en contacto diferentes masas de NZ* con jugo gástrico sintético (JGS) y se secaron a 120°C durante 2 horas, los estudios de espectroscopia de emisión atómica, espectrometría de fluorescencia de rayos X, difracción de rayos X y espectroscopia IR de transmitancia se realizaron sobre la menor masa de muestra estudiada (100 mg).

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED

Capítulo 3
Materiales zeolíticos con uso potencial como antiácidos

3.1 Introducción

Especial atención se le ha dado al comportamiento químico y estabilidad de zeolitas naturales, como clinoptilolita, heulandita y mordenita, en soluciones acuosas a diferentes valores de pH [11,32,33], Sin embargo, debido a la interacción de estos materiales con los iones H^+ o los iones OH' presentes en las soluciones, se han reportado fenómenos físicos-químicos no deseados, (por ejemplo, hidrólisis de los sólidos, degradación, disolución y transformaciones de fases), los cuales dependen de las características estructurales y la composición química del material zeolítico [11,32,33]. Desde el punto de vista práctico, tal comportamiento estructural es muy importante para el diseño y preparación de materiales con posibles aplicaciones farmacéuticas.

La clinoptilolita natural, NZ, ha sido utilizada como principio activo y material de partida en diferentes formas farmacéuticas para el tratamiento de varias patologías en animales y humanos [1,95]. Su forma modificada, NZ-carbonato de sodio (NZ*) ha sido considerada un antiácido de tercera generación con propiedades antiácidas superiores a los antiácidos zeolíticos ya existentes [89], y se encuentra dentro los principios activos zeolíticos desarrollados por el Laboratorio de Ingeniería de Zeolitas. Sin embargo, los detalles de la cinética química del material zeolítico de partida, NZ, en medio acuoso, no han sido completamente explorados. Debe notarse que este comportamiento, que depende de la cinética de liberación de iones del material zeolítico, posee en sí mismo un interés farmacéutico potencial, ya que algunos iones como el potasio y calcio se utilizan para el tratamiento de ciertas afecciones.

Considerando lo antes expuesto, se estudiará el comportamiento químico de NZ en medio acuoso sobre la base de la evolución de la conductividad y el pH del medio con el tiempo. Los resultados son analizados a la luz de un estudio paralelo a través de espectroscopia de absorción atómica. También se realiza un estudio de caracterización química y física del principio activo zeolítico NZ* y los productos relacionados, así como un estudio comparativo de pH entre NZ y

NZ*. Además, se evalúa la capacidad neutralizante de ambos principios activos zeolíticos en presencia de soluciones de ácido clorhídrico más ácido actetil salicílico (ASA).

3.2 Comportamiento químico en medio acuoso de ia clinoptilolita natural purificada NZ 3.2.1 Evolución en el tiempo de la conductividad del medio acuoso en presencia de NZ a diferentes temperaturas

La figura 3.1 muestra la evolución en el tiempo de la conductividad en medio acuoso para tres temperaturas diferentes después de la adición de NZ.

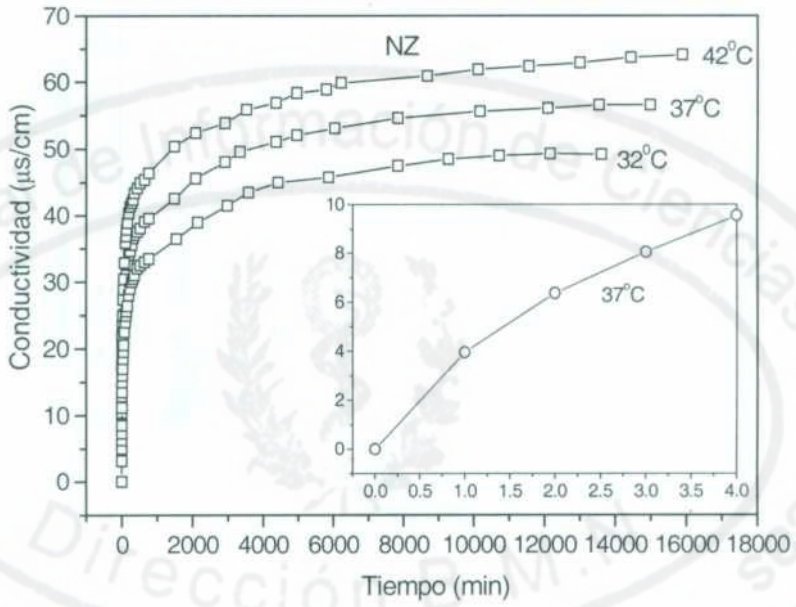

Figura 3.1 Evolución en el tiempo de la conductividad del medio acuoso después de la adición de 200 mg de NZ a diferentes temperaturas (32.0°C, 37.0°C y 42.0°C). El error en las mediciones es inferior al tamaño de los símbolos utilizados para los puntos experimentales.

En todos los casos, tiene lugar un incremento pronunciado de la conductividad en aproximadamente los primeros 500 minutos del proceso, seguido por un incremento más suave, que alcanza un *plateau* después de los 10 000 minutos (aproximadamente 10 días) para las tres temperaturas estudiadas. Tanto los valores de la conductividad en los *plateau* como la velocidad

de incremento de la conductividad son funciones de la temperatura, como se observa en las tres curvas de la figura 3.1 (el recuadro de esta figura será discutido más adelante).

La figura 3.2 muestra la evolución temporal de diferentes iones en solución medida mediante espectrometría de absorción atómica. Si se consideran las movilidades respectivas, queda claro que el sodio domina el incremento de la conductividad. No sólo su concentración, sino la similaridad de su dependencia temporal con los gráficos presentados en la figura 3.1 sugieren que es el principal responsable de la dependencia temporal de la conductividad. Luego se discutirán los posibles mecanismos responsables de este comportamiento.

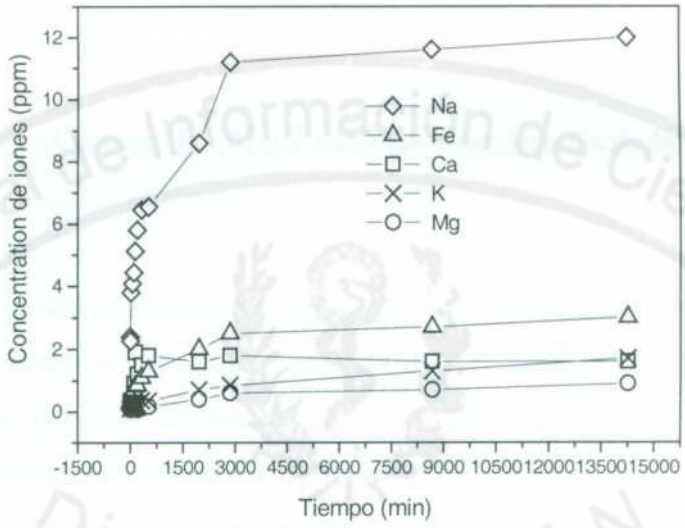

Figura 3.2 Evolución en el tiempo de la concentración de iones en el medio acuoso después de la adición de 200 mg de NZ a 37°C, medida por espectroscopia de absorción atómica. La cota máxima de error está por debajo del tamaño de los símbolos utilizados para los puntos experimentales.

3.2.2 Carácter anfotérico de NZ: evolución temporal del pH

Los resultados experimentales de las mediciones de pH concernientes a la interacción entre el material zeolítico NZ y el medio acuoso se muestran en la figura 3.3.

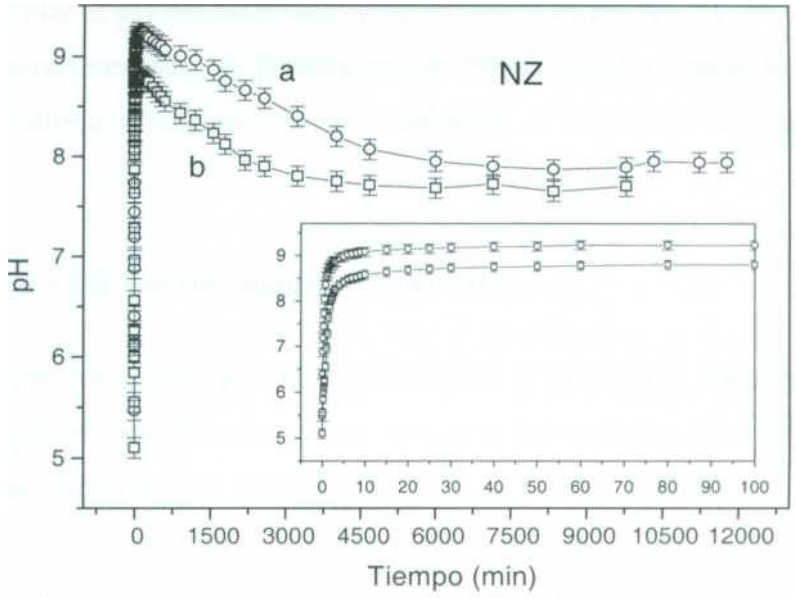

Figura 3.3 Evolución en el tiempo del pH del medio acuoso después de la adición de (a) 400 y (b) 200 mg de NZ a 37°C.

En ambos casos, se observa un rápido incremento del pH después de adicionar el material zeolítico. En cierto momento se alcanza un máximo, el cual se mantiene aproximadamente constante por algunas decenas de minutos (ver recuadro), para luego decrecer lentamente. Finalmente, el pH se estabiliza alrededor de los 6000 minutos. Estos resultados son una clara indicación de que la clinoptilolita tiende a neutralizar el medio acuoso, actuando, primero, como un aceptor de protones y luego, como un donor de protones, lo cual evidencia su carácter anfotérico. Estos fenómenos han sido reportados por otros autores para el caso de zeolitas con menor relación Si/Al [33]. También se muestra en la figura 3.3 la influencia de la relación sólido- líquido en el pH, debido a que en los primeros instantes la muestra de mayor masa incrementa el pH más rápidamente que la de menor masa, lo cual puede ser relevante desde el punto de vista farmacéutico. Se puede notar que la variación del pH depende de la cantidad de muestra adicionada debido a que su estabilización se logra más rápido para 200 mg que para 400 mg de NZ.

El carácter anfotérico mostrado por NZ sugiere aplicaciones farmacéuticas potenciales con una cinética diferente a la mostrada en el gráfico de arriba. Por ejemplo, si una dosis adecuada de NZ

es capaz de incrementar el pH del estómago, y de disminuir el pH del intestino en la medida que recorre el tracto gastrointestinal, se pudiera pensar en un estudio donde la presencia de este principio activo zeolítico modifique convenientemente la absorción de fármacos en ambos órganos.

3.2.3 Conductividad y pH-metría: análisis comparativo

La comparación entre los resultados de conductividad y pH-metría contribuyen a una mejor visión de los mecanismos involucrados en los procesos bajo estudio. Para esta comparación se han seleccionado los experimentos realizados sobre una muestra de 200 mg de NZ a 37°C. La figura 3.4 muestra un gráfico de 10^{-pH} contra tiempo, extraído de los datos obtenidos por pH- metría, el cual describe cómo la concentración de iones H^+ disminuye en solución, o sea, la evolución en el tiempo de su incorporación al material zeolítico. El recuadro muestra una ampliación del mismo gráfico en el tiempo, y sugiere que la captura de H^+ por NZ casi ha terminado alrededor de los 2 minutos. Se puede estimar que el número de protones que han reaccionado hasta ese momento es de 10^{-6} mol. Si se acepta la aproximación arriba discutida de que los iones Na^+ son las especies fundamentales responsables del incremento de la conductividad, la figura 3.1 muestra *groso modo* la proporción de esos iones que abandonan el material zeolítico en el tiempo. El recuadro en la figura 3.1 corresponde exactamente a la misma ventana de tiempo graficada en el recuadro de la figura 3.4 para 200 mg de NZ a 37°C, de modo que podemos comparar directamente la dependencia temporal del consumo de H^+ por el material zeolítico con la dependencia temporal de la liberación de Na^+. Queda claro que la evolución temporal de la incorporación de H^+ a NZ no afecta visiblemente la liberación de Na^+. Se puede estimar a partir de las mediciones de espectrometría de absorción atómica que, a $t = 2$ *min,* 10^{-5} mol de Na^+ han abandonado el material zeolítico, o sea, aproximadamente 10 veces más que la cantidad de H^+ consumidos dentro del mismo lapso de tiempo. Pueden existir entonces, dos mecanismos responsables de la incorporación de protones a la zeolita. Primero, el intercambio iónico con sodio. Segundo, el enlace de H^+ a los sitios básicos de Lewis situados en los átomos de oxígenos del enrejado de la clinoptilolita. Esta última posibilidad (sugerida en la referencia [33]), parece menos importante en el material estudiado en el presente trabajo, debido a que esta zeolita no ha recibido ningún tratamiento previo para la activación de tales sitios, y porque la relación Si/Al de la zeolita utilizada es más alta que la de las zeolitas estudiadas en la referencia

[33]. Suponiendo el intercambio iónico como el principal mecanismo para la incorporación de H^+ en la zeolita, se puede concluir que existe un fenómeno diferente responsable de la continua remoción de iones Na^+ después de 2 min, ya que a partir de este momento no hay más protones disponibles para el intercambio de iónico. Una posibilidad es suponer que la principal fuente de iones sodio no es la fase zeolítica en sí misma, sino otras fases que se disuelven lentamente en el tiempo. Esto explicaría por qué la evolución en el tiempo de la conductividad en los primeros minutos es prácticamente independiente de las características del consumo de H^+ por NZ dentro de la misma ventana de tiempo: sólo el 10% de los iones sodio están involucrados en los procesos de intercambio con H^+, mientras que el 90% de los iones sodio que contribuyen a la conductividad mediante la disolución de fases secundarias. Por otro lado, la cantidad de iones Na^+ liberados en alrededor de 15 000 min representa sólo un tercio del contenido de sodio inicial en NZ (ver epígrafe 2.1). Esto sugiere que dos tercios del contenido de sodio no participó en el proceso de intercambio por falta de contra-iones (o permanece en fases secundarias muy estables en medio acuoso (cerca del pH neutral) tales como los feldespatos [101]). También es de esperar la presencia de pequeñas cantidades de carbonatos, hidróxidos y vidrio volcánico, como es usual en depósitos sedimentarios [13,38,65], los cuales pudieran disolverse lentamente. Finalmente, vale aclarar que para un proceso de intercambio iónico en NZ [38,96], no es de esperar una dependencia de la conductividad con la temperatura en el estrecho rango de valores del estudio (fig- 3.1).

Sería interesante estimar la cantidad de fases secundarias necesarias para el aporte de los iones principales que contribuyen a la conductividad, por ejemplo, Na^+. Para realizar el estimado, se supone que el proceso está básicamente asociado a la disolución de carbonato de sodio, el cual está usualmente presente en este tipo de depósito [13,102], Se puede estimar que se requieren 3 miligramos de este compuesto para liberar todos los iones Na^+ a los 15 000 minutos, según las mediciones por absorción atómica. Esto corresponde a menos de un 2 % del material zeolítico utilizado en el experimento, lo que justifica parcialmente por qué las fases secundarias probablemente responsables de la liberación de Na^+ no están reportadas en el análisis de fases de NZ [38,103,104], Barrer y col., por ejemplo, lograron inferir la presencia de sales en una clinoptilolita natural sólo mediante la comparación con los resultados del análisis químico de una forma sódica de esta zeolita, tras no poder identificar dichas sales por análisis de difracción de rayos X [65].

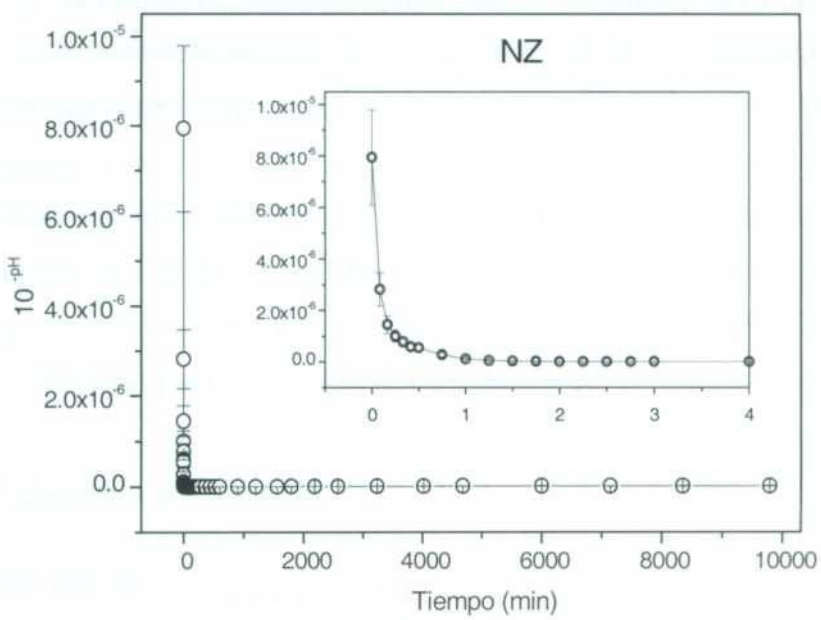

Figura 3.4 Evolución en el tiempo de la concentración de H^+ en solución después de la adición de 200 mg de NZ a 37°C.

El incremento abrupto del pH observado en la figura 3.3 pudiera atribuirse no sólo a la incorporación de protones a NZ (probablemente por intercambio de iones, como se deriva de la discusión previa), sino también a la presencia de OH" en solución que resulta de la hidrólisis de algunas especies presentes en NZ, tales como hidróxidos y carbonatas, que afectan su equilibrio ácido-base. Esto último justifica el hecho de que el incremento del pH depende de la cantidad de muestra adicionada.

Un último comentario con respecto al decrecimiento del pH que se observa para largos tiempos. En el caso que nos ocupa, la disminución del pH con el tiempo en el área de pH básico pudiera ser el resultado de la remoción de protones de los grupos OH' de la superficie con propiedades ácidas (sitios ácidos Bronsted) que fueron generados durante el proceso de "lavado", y también del efecto de los cationes divalentes sobre las moléculas de agua produciendo grupos OH", como se ha discutido en la literatura [105,106]. Es importante señalar que la existencia de dos mecanismos diferentes relacionados con el incremento del pH y su posterior decrecimiento está dada por la historia del sistema. Filippidis y col. [33] han reportado una observación similar, pero partiendo de soluciones acuosas a diferentes valores de pH iniciales.

El estudio de la materia prima NZ, mediante mediciones de conductividad y pH, con relación a su comportamiento en un ambiente acuoso permite evaluar sus perspectivas futuras como matriz para la liberación de iones de interés farmacéutico. Considerando las problemáticas reportadas en la literatura en cuanto a la liberación de Li^+ de matrices "clásicas" [107,108], y teniendo en cuenta las propiedades de intercambio iónico y adsorción de NZ, actualmente nuestro grupo de trabajo está realizando un conjunto de estudios cinéticos con el fin de conocer las potencialidades de un nuevo material (NZ-Li) como una matriz de liberación lenta de Li^+. En paralelo se están realizando ensayos similares para el caso de NZ cargada con K^+ [109].

3.3 Compositos NZ-carbonato de sodio: caracterización químico-física 3.3.1

Composición química y análisis por DRX

En la tabla 3.1 se muestra la composición química en forma de óxidos de las muestras NZ, NZC, NZ*, NZU y NZ*JGS (NZ* después de su interacción conjugo gástrico sintético). Tal y como se esperaba, no se detectaron cambios notables en cuanto al contenido de $SÍO_2$ y AI_2O_3 en los diferentes productos zeolíticos. Esto nos indica que la transformación hidrotérmica aplicada a NZ y los pasos de lavados realizados a NZC no alteraron la estabilidad composicional de las muestras estudiadas. En particular, como resultado de la interacción con jugo gástrico sintético (JGS) no se detectaron signos visibles de dealuminación en NZ*, lo cual constituye un importante resultado desde el punto de vista farmacéutico si consideramos los resultados reportados por Pond [10]. El autor estudió la utilización de clinoptilolita natural y zeolita sintética A-sódica como suplemento dietético en animales de experimentación, y comprobó que, a diferencia de la primera, la zeolita A no es estable en el tracto gastrointestinal resultando en la liberación de Al, el cual interfiere en la absorción de fósforo en la dieta. La estabilidad química de las muestras ante los tratamientos en medio básico y ácido para las concentraciones estudiadas era de esperar dada la relación Si/Al de la clinoptilolita y la concentración de las soluciones empleadas en nuestro estudio.

Los resultados presentados permiten seguir la evolución del sodio (en forma de óxido de sodio, Na_20) a través de las diferentes muestras, después de un notable incremento de NZ a NZC debido a la trasformación hidrotérmica (TH). Como resultado de los pasos de lavado con agua destilada se presenta un decrecimiento en su concentración, teniendo un valor final de 2,6 % después de la interacción con JGS, valor relativamente cercano al porciento inicial en NZ.

La disminución del calcio (en forma de óxido, CaO) después de la TH, se debió al intercambio iónico de Ca^{2+} por 2 Na^{+} que tuvo lugar en la fase zeolítica. El proceso de lavado produjo un decrecimiento adicional de NZC a NZU. La disminución de sodio y calcio en las muestras NZU y NZ*JGS es debida a la remoción de los carbonates por los pasos de lavado y por el ácido clorhídrico del JGS, más el intercambio iónico que involucra los iones H^{+} de la solución ácida en el último caso.

Tabla 3.1 Composición química en forma de óxidos de las diversas muestras estudiadas. Los resultados están dados en términos de porciento en peso. El error estimado promedio para los diferentes elementos es de ±0.1%.

	$Si0_2$ (%)	AI_2O_3 (%)	CaO (%)	Na_20 (%)	K_2O (%)	MgO (%)	Fe_20_3 (%)
NZ	66,5	11,3	4,3	2,0	0,6	0,5	1,1
NZC	66,8	10,8	4,0	5,4	0,5	0,5	**1,0**
NZ*	66,7	**11,2**	3,4	5,0	0,5	0,5	**1,1**
NZU	66,0	11,5	2,8	3,5	0,5	0,5	1,1
NZ*JGS	66,7	**12,0**	1,9	**2,6**	0,5	0,4	**1,2**

(con el H_20 como balance)
El contenido de Si fue determinado mediante espectrometría de fluorescencia de rayos X, y para la determinación del resto de los elementos se utilizó la técnica de espectroscopia de emisión atómica.

Si se analiza el comportamiento del resto de los óxidos en las diferentes muestras se puede observar que, una vez aplicada la TH, el proceso de lavado y la interacción con JGS no se produjeron variaciones significativas en el contenido de magnesio, potasio y hierro en los productos zeolíticos estudiados. Esto puede ser explicado si se considera que los iones potasio coordinan tres moléculas de agua y seis oxígenos estructurales, estableciéndose un alto grado de compromiso con el enrejado zeolítico. En los casos de los iones magnesio y hierro, los mismos se encuentran fundamentalmente formando parte de fases no zeolíticas acompañantes (óxidos y silicatos) [38,104], por lo que estos cationes tienen poca participación en los procesos de intercambio iónico. El hierro, además, pudiera estar también formando parte del enrejado zeolítico sustituyendo al aluminio.

Los difractogramas de las muestras NZ, NZC, NZ*, NZU y NZ* después de la interacción con jugo gástrico sintético (NZ*JGS) se muestran en la figura 3.5. El análisis de los patrones de

difracción de rayos X verifica que la clinoptilolita-heulandita y mordenita son las principales fases presentes en las muestras zeolíticas, las cuales se identificaron siguiendo los picos de difracción más intensos [100]. La agudeza de los picos y la no variación de sus posiciones (asociadas a las distancias interplanares) antes y después de la TH y los pasos de lavado sugirieron un alto grado de cristalinidad y estabilidad estructural de los productos zeolíticos. O sea, que no ocurrió ninguna transformación o destrucción significativa de la fase zeolítica durante el proceso de obtención de NZC. Vale aclarar que sólo los picos (o sea, las reflexiones) más importantes pertenecientes a la clinoptilolita-heulandita y mordenita fueron indentificadas en los patrones que se presentan.

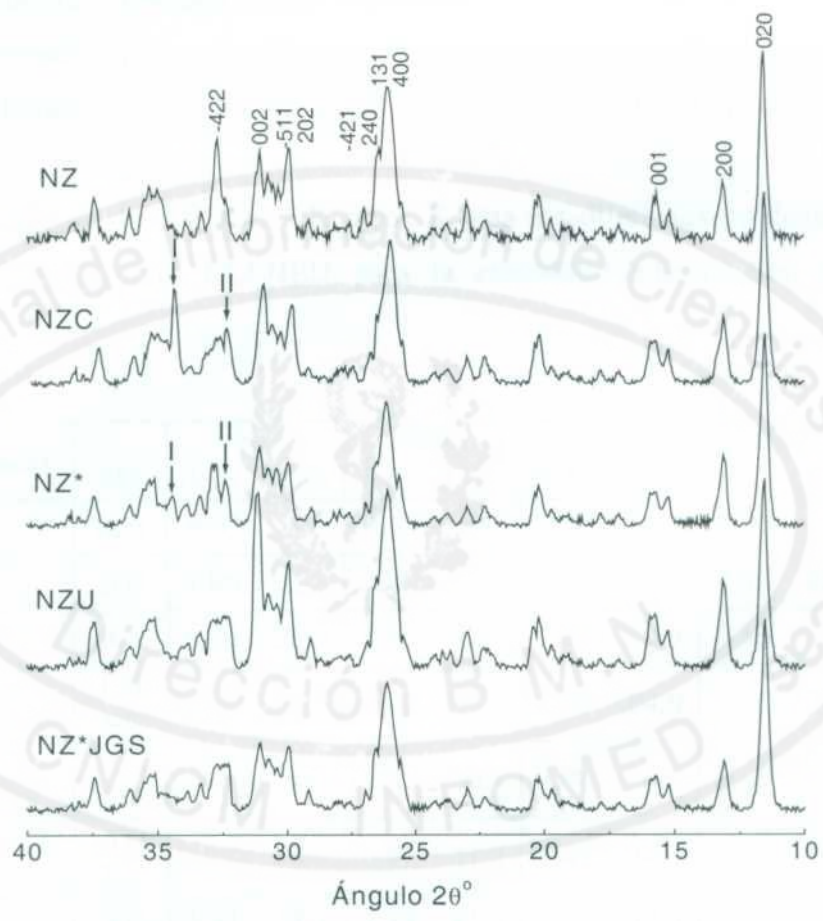

Figura 3.5 Patrones de DRX de las muestras NZ, NZC, NZ*, NZU y NZ*JGS. Las flechas I y II indican los picos correspondientes al $Na_2C0_3*10H_20$ y al $Na_2Ca(C0_3)2*5H_20$, respectivamente. Los índices de Miller de los planos de difracción de la clinoptilolita-heulandita y mordenita se muestran para NZ (ver detalles tabla 3.2).

En la tabla 3.2 se reportan los valores de intensidades relativas (*l*) y distancias interplanares (*d*) correspondientes a las fases identificadas. Durante la transformación hidrotérmica de NZ a NZC aparecieron dos nuevas reflexiones en el patrón de difracción de NZC. Las distancias interplanares correspondientes a estos picos se identificaron como las de mayor intensidad del carbonato de sodio decahidratado ($Na_2CO_3 \bullet l0H_2O$) y carbonato de sodio-calcio pentahidratado ($Na_2Ca(C0_3)_2 \bullet 5H_20$). La presencia de este último puede ser explicada por el intercambio de los iones calcio nativos de la zeolita por los iones sodio provenientes de la solución de intercambio. Este último cuenta por el aparente exceso de Ca observado en NZC. En la figura 3.5 se observa que la intensidad de estos dos picos disminuyó debido al proceso de lavado a que fueron sometidas las muestras, desapareciendo finalmente, tanto para la muestra NZU como para NZ*JGS. Determinados picos de difracción de los carbonatos identificados coinciden con algunos picos de la fase zeolítica, por lo que no todos se pueden identificar en la figura.

Tabla 3.2 Resultados de la difracción de rayos X para los diferentes productos zeolíticos. Las abreviaciones utilizadas son: CLI-HEU para la clinoptilolita-heulandita, y MOR para la mordenita.

Fases Identificadas	hkl	NZ		NZC		NZ*		NZU		NZ*JGS	
		d(Å)	I(%)	d(Å)	I (%)	d(Å)	I(%)	d(Å)	I(%)	d(Å)	I(%)
CLI-HEU	020	8.93	100	8.93	100	8.93	100	8.93	100	8.93	100
CLI-HEU	200	7.86	31.7	7.86	34.9	7.86	37.9	7.88	46.9	7.86	26.6
CLI-HEU	001	6.56	25.9	6.56	22.9	6.56	18.9	6.56	28.6	6.56	18
CLI-HEU	131 400	3.96	81.7	3.96	75.3	3.96	64.9	3.96	92.9	3.96	65.8
CLI-HEU	-421 240	3.90	49	3.91	36.7	3.90	34.3	3.90	46.9	3.90	31.5
CLI-HEU MOR	-511 202	3.47	49	3.47	41.3	3.47	34.3	3.47	56.1	3.47	34.2
CLI-HEU	002	3.34	48.1	3.34	51.4	3.34	42.3	3.34	91.8	3.34	36.4
$Na_2Ca(C0_3)_2 \bullet 5\ H_20$		-	-	3.22	30	3.22	24.4	-	-	-	-
CLI-HEU	-422	3.18	54.8	3.18	23.9	3.18	33.6	3.18	26.8	3.18	24.3
$Na_2C0_3 \bullet 10H_20$		-	-	3.03	49.5	3.03	15.9	-	-	-	-

hkl: indices de Miller para denotar los planos c e un cristal

d: distancia entre dos planos cristalográficos consecutivos, representados por los Índices de Miller I: intensidad correspondiente a los rayos X difractados por dichos planos

Por otro lado, las intensidades relativas de algunos picos de difracción correspondientes a la fase zeolítica variaron debido a la transformación hidrotérmica a la que fue sometida NZ, lo cual es generalmente interpretado como una consecuencia del intercambio iónico de sodio. En particular, esto ha sido demostrado teórica y experimentalmente por Petrov [110] para el caso de los picos correspondientes a los planos (020) y (200) en muestras de clinoptilolita natural sometidas a intercambio iónico de sodio. Mir [104] ha estudiado, mediante ajustes de Rietveld, la influencia del intercambio catiónico (incluyendo sodio) en los patrones de rayos X de NZ. La autora encontró cambios en las intensidades relativas, lo cual fue experimentalmente confirmado, y coherente con los resultados reportados por Petrov [111].

El difractograma de rayos X de la muestra NZ*JGS demuestra que la interacción de NZ* con jugo gástrico sintético no produjo cambios estructurales, detectables por esta técnica, en el material zeolítico con potencial uso antiácido. Es importante notar que, a pesar de que se trataron con una cantidad fija de jugo gástrico sintético diferentes masas de NZ*, el análisis de rayos X se llevó a cabo sólo sobre la menor masa de muestra estudiada (100 mg), la cual, en principio, sería la más afectada por el jugo gástrico sintético. Entonces no es de esperar que tengan lugar transformaciones estructurales tampoco para el resto de las masas. Bergero y col. [11], en la misma época en que fueron realizados estos estudios, evaluaron, a través del estudio de la agudeza y simetría de los picos de DRX, la estabilidad estructural de varias zeolitas naturales (incluyendo la clinoptilolita) frente a un tratamiento ácido (HC1), imitando las condiciones del estómago. En dicho trabajo, los autores encontraron resultados similares a los aquí presentados.

El análisis de DRX hasta aquí expuesto para las diversas muestras zeolíticas, demuestra la estabilidad de las mismas frente a los tratamientos térmicos (secado a 120°C durante 2 horas) después de la transformación hidrotérmica realizada, los procesos de lavado, y la interacción con jugo gástrico sintético, lo cual resulta positivo desde el punto de vista de potenciales aplicaciones farmacéuticas.

3.3.2 Análisis estructural mediante espectroscopia infrarroja y determinación de área superficial específica

Los espectros de transmitancia obtenidos para las muestras NZ, NZ*, NZU y NZ*JGS (100 mg de muestra en contacto con JGS) se muestran en la figura 3.6. La asignación de los modos de vibración infrarroja de la clinoptilolita se realizó según Flanigen [112] y Alonso [113] (ver tabla 3.3).

Tabla 3.3 Asignación y posición de las bandas IR de la clinoptilolita-heulandita [112,113].

Tipo de vibraciones	Nomenclatura	Posición (cm^{-1})	Intensidad
vibraciones de doblaje del H_2O	δ (H_20)	1635-1650	Media
vibraciones internas asimétricas de valencia de los enlaces T-O	v^{as}(T-0)	1203-1210	Hombro
vibraciones externas asimétricas de valencia de los tetraedros TO_4	v^{as}(T-0_4)	1040-1057	Fuerte
vibraciones externas simétricas de valencia de los enlaces T-O	v^{s}(T-0)	776-798	Débil
vibraciones de valencia de las cadenas de aluminosilicatos	v(Al-Si)	520-615	Media
vibraciones internas de doblaje de los tetraedros TO_4	δ (T-O_4)	451-471	Fuerte

Como puede observarse en los espectros, no se presentaron variaciones relevantes en las frecuencias de las bandas asignadas, sensibles a modificaciones estructurales en la clinoptilolita, después de la transformación hidrotérmica a que se sometió NZ para obtener NZC, o incluso después de la interacción de NZ* con JGS. Esto sugiere que la estructura de la zeolita permanece inalterada después de la TH, algo ya observado por difracción de rayos X.

Sin embargo, se evidenció la presencia de dos nuevas bandas en 874 cm^{-1} y 1429 cm^{-1} correspondientes a los carbonatos mencionados arriba [114], las cuales corresponden avibraciones moleculares discretas para el anión carbonato (CO_3^{2}). La transmitancia relativa de estas bandas disminuyeron como consecuencia del proceso de lavado que se aplicó, y desaparecieron para NZU, así como para NZ*JGS.

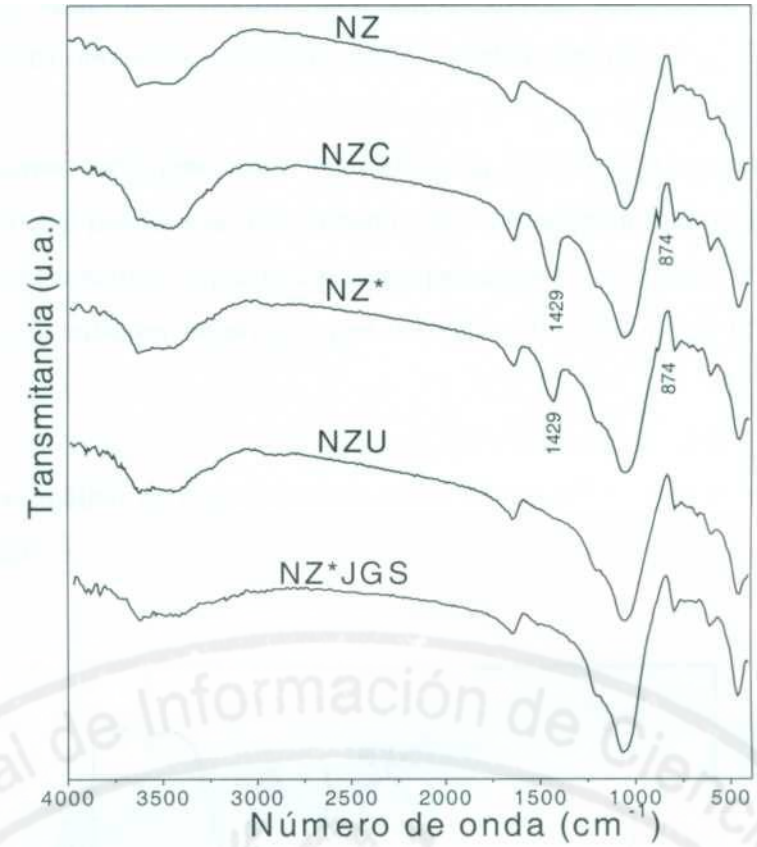

Figura 3.6 Espectros de transmitancia IR para NZ, NZC, NZ*, NZU, NZ*JGS. Las bandas en 874 cm^{-1} y 1429 cm^{-1} se le asignaron a los carbonatos.

Rodríguez-Fuentes y col. [115] estudiaron la influencia de las características del catión intercambiado y su contenido en los valores de frecuencias y transmitancias relativas de los modos de vibraciones característicos de la clinoptilolita natural del yacimiento Tasajeras y de sus formas intercambiadas, que incluye la forma sódica. Los autores demostraron, a partir del estudio de las variaciones de transmitancias relativas, que todas las bandas características de la zeolita, excepto la de 1053 cm^{-1}, estaban influenciadas en alguna medida por el intercambio iónico.

Los valores de intensidad relativa de algunas bandas características de la zeolita cambiaron moderadamente después de la TH, lo que debe estar asociado con el proceso de intercambio iónico. Los cambios observados en las transmitancias relativas de los modos de vibración de 1205 y 456 cm^{-1} son los mismos reportados por Rodríguez-Fuentes y col. [115] para esta zeolita

como una consecuencia del intercambio iónico parcial de Ca^{2+} por Na^{+} en NZ. Estos resultados son consistentes con los obtenidos a través de DRX y análisis químico.

También se presentaron variaciones en la transmitancia relativa correspondiente a la banda del agua (1638 cm^{-1}), lo cual puede estar relacionado a los diferentes números de moléculas de agua coordinada por los iones nativos y por el ión sodio proveniente de la solución de intercambio, en concordancia con los resultados reportados por Rodríguez-Fuentes y col. [115] para esta zeolita natural.

Los resultados de los análisis de espectroscopia infrarroja de reflectancia difusa para las muestras NZ, NZC, NZ* y NZU en el intervalo de 765 cm^{-1} a 1900 cm^{-1} se presentan en la figura 3.7.

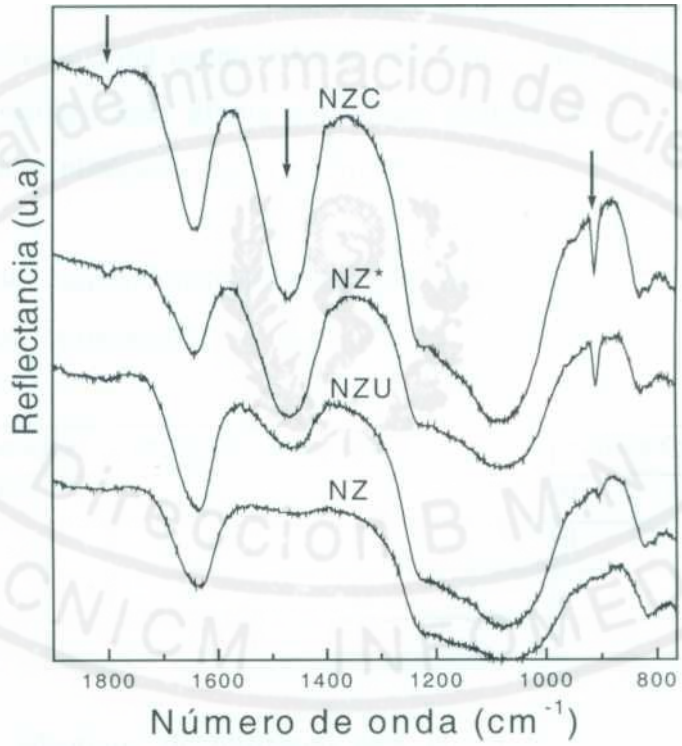

Figura 3.7 Espectros IR de reflectancia difusa para las muestras NZ, NZC, NZ* y NZU. Las flechas señalan las bandas correspondientes a los carbonatos.

Se observaron tres nuevas bandas después de la transformación hidrotérmica aplicada a NZ, las cuales son asignadas a los carbonatos mencionados anteriormente [114]. A diferencia de los

espectros de transmitancia, los espectros de reflectancia revelaron la aparición de una tercera banda de carbonato en 1790 cm^{-1}, la cual presenta muy poca intensidad en relación con las otras dos bandas, lo que puede explicar por qué no se observó en el espectro IR de transmitancia. A pesar de que se observó un decrecimiento de las intensidades relativas de estas nuevas bandas después de la aplicación del proceso de lavado -como en el caso de la mediciones de DRX y espectroscopia IR de transmisión- no desaparecieron para NZU, indicando la presencia de carbonatos en la muestra.

La mayor sensibilidad de la técnica de reflectancia difusa en el infrarrojo para estos carbonatos comparada con la técnica de transmisión está relacionada con la capacidad del primer método para, estudiar superficies, y evadir la opacidad de la matriz zeolítica [116]. La técnica de DRX, sin embargo, no pudo detectar la presencia de carbonatos en la muestra NZU. Esto tiene dos posibles explicaciones no necesariamente excluyentes: a) la concentración de carbonato está por debajo del límite de detección del equipo y b) los carbonatos están en forma no cristalina en las superficies de las cristalitas. Esta última posibilidad pudiera ser reafirmada a través de los resultados de adsorción de nitrógeno, cuyos parámetros se reportan en la tabla 3.4.

Tabla 3.4 Parámetros de la adsorción de nitrógeno para las muestras NZ, NZC, NZ* y NZU. La cota máxima de error en las mediciones es de ± 10 %.

Muestras	Temperatura (K)	Superficie específica (m^2/g)
NZ	453	59
NZC	453	13
NZ*	453	13
NZU	453	46

Los experimentos de adsorción de nitrógeno para las diversas muestras (tabla 3.4) fueron realizados teniendo en cuenta que a 453 K puede ser eliminada completamente el agua fisicamente sorbida, y parte del agua que está en los canales [13]. Por tanto, se considerará aquí no sólo el área superficial externa, la cual incluye la meso- y la macro-porosidad, sino también parte de la microporosidad. Los resultados indican que el área superficial específica disminuye casi en un 75 % de su valor inicial cuando se le aplicó a NZ la TH. Como resultado de los procesos de lavado aplicados a NZC, se observa un incremento en el área superficial específica,

liberando así espacio suplementario en la muestra. Sin embargo, en el caso de NZU el aumento de la superficie específica no alcanza el valor inicial obtenido para NZ. Este hecho nos pudiera estar indicando, si consideramos la no detección de carbonatos por DRX ni por IR de transmitancia y sí por IR reflectancia en NZU, la presencia de carbonato superficial en el material zeolítico.

Por último, debe indicarse que una inspección más detallada del espectro IR de reflectancia difusa para la muestra NZ denota la existencia de una débil banda en la zona en la cual absorbe el carbonato de sodio, lo que siguiere una muy pequeña fracción de esta fase en el material. Su disolución pudiera contribuir a la variación del pH y de la conductividad, discutidos en el epígrafe 3.2 del presente capítulo.

Los resultados anteriores no excluyen la posibilidad de que el carbonato de sodio no cristalino pueda también encontrarse ocluido en las cavidades del material zeolítico. Sin embargo, para aseverar que este es el caso, deben realizarse otros estudios más allá de los objetivos de esta tesis. De cualquier modo, esta posibilidad no invalidaría el potencial uso farmacéutico de los materiales aquí presentados.

3.4 Comportamiento en el tiempo del pH del medio en presencia de NZ y NZ*

Los resultados arriba discutidos contribuyen a justificar la mayor capacidad de neutralización de NZ* en comparación con NZ, que se pondrá en evidencia en el presente epígrafe, y por lo tanto, la posible aplicación de NZ* como un antiácido gástrico.

La figura 3.8 muestra los resultados de las mediciones de pH vs tiempo para las muestras NZ y NZ* hasta 100 minutos. Como era de esperar, se observa para NZ* un mayor incremento temporal del pH, lo que indica que el mismo posee una mayor capacidad de neutralización, sugiriendo un uso potencial como antiácido. Debe señalarse que no se observan cambios significativos en los valores de pH después de 20 minutos de la adición de los diferentes materiales zeolíticos.

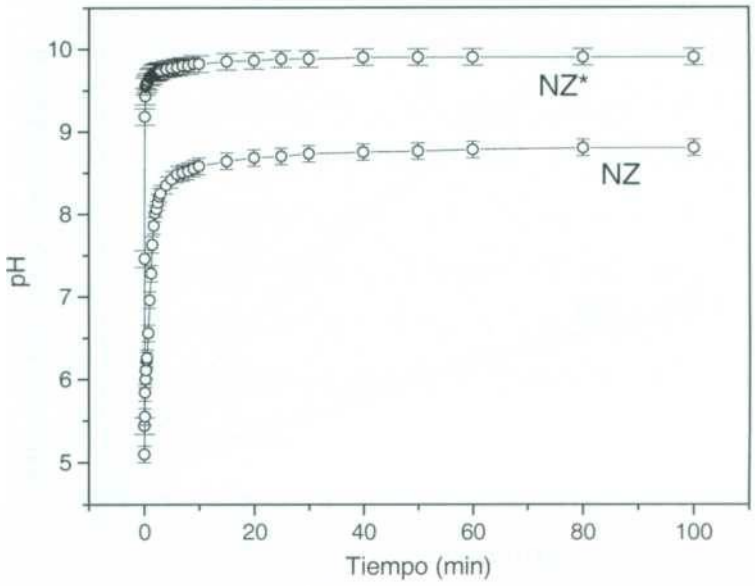

Figura 3.8 Evolución en el tiempo del pH del medio acuoso después de la adición de 200 mg de NZ y NZ* a 37°C.

Consideramos que el incremento del pH observado para la muestra NZ* en la fig. 3.8 no sólo se debe a la acción neutralizante del carbonato y a la sustitución de los iones H^+ por los cationes sodio hidrolizados del material zeolítico, que ha sido demostrado experimentalmente [89], sino también a la formación de sitios básicos en la zeolita como resultado de la transformación hidrotérmica con carbonato de sodio. Esta última posibilidad fue evaluada en un reciente estudio computacional sobre los sitios responsables de las propiedades básicas de clinoptilolita en presencia de carbonato de sodio [117,118], para lo cual se consideraron los resultados experimentales reportados en el epígrafe 3.3.2.

3.5 Capacidad neutralizante de los principios activos zeolíticos NZ* y NZ en presencia de ácido clorhídrico más ácido acetil salicílico

Los resultados de los ensayos de capacidad neutralizante, determinada mediante una valoración ácido-base, se muestran en la figura 3.9, donde se grafican los mmoles de ácido neutralizados en función de las diferentes masas de NZ* y NZ estudiadas, suponiendo capacidad de neutralización nula para masa cero.

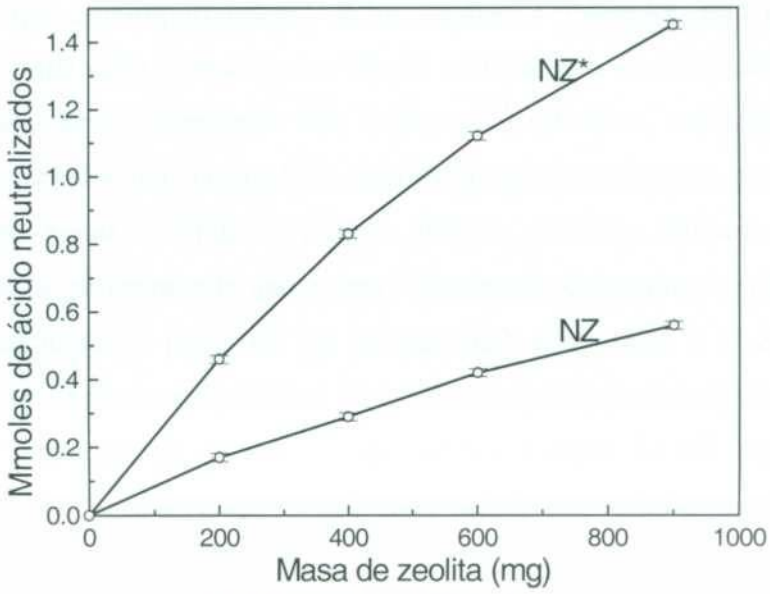

Figura 3.9 Dependencia de la capacidad de neutralización en función de la masa de zeolita para muestras de NZ y NZ*, en presencia HC1 más ASA.

En la figura se observa un incremento significativo de la capacidad neutralizante de ambos principios activos zeolíticos al aumentar la cantidad de muestra. Al comparar ambas curvas se puede apreciar claramente la superioridad de NZ* respecto a NZ para todo el rango de masas considerado.

Tal y como se esperaba (figura 3.10) en la medida en que se aumenta la masa de muestra, se produce un aumento del pH, en concordancia con los resultados de capacidad de neutralización en presencia de jugo gástrico sintético reportados en la referencia [89]. En efecto, al aumentar la masa de NZ* y NZ, éstas neutralizarán un mayor número de mmoles de ácido, lo cual se traduce en un aumento del pH, siendo el poder neutralizante de NZ* superior al de NZ. Para cada una de las masas estudiadas, el incremento de pH se completó prácticamente en un lapso de 30-40 minutos aproximadamente luego de la adición de los materiales zeolíticos. El valor de pH alcanzado para una masa de 900 mg de NZ* se encuentra cerca del rango aceptado en la literatura (pH alrededor de 3) como objetivo razonable para tratamientos antiácidos [85]. Por tanto, la mayor capacidad de neutralización de ácido mostrada por NZ*, y de aumentar el pH del medio, convierte a este producto en un antiácido potencial.

Es necesario señalar que el comportamiento de los resultados obtenidos, en cuanto a los ensayos de capacidad de neutralización y mediciones de pH realizados a diversas masas de NZ* y NZ utilizando como medio ácido clorhídrico más ácido acetil salicílico, son totalmente coherentes con los resultados reportados por Rivera [89], para estas mismas muestras, pero utilizando como medio soluciones de ácido clorhídrico y jugo gástrico sintético. Basados en los estudios realizados por la autora, se desprende que es muy importante determinar el pH mediante un pH metro, y no sólo calcularlo a partir de las valoraciones ácido-base a la hora de evaluar la capacidad antiácida de un producto zeolítico. En efecto, dadas las características del sistema bajo estudio, se observó una marcada diferencia entre ambos valores de pH, particularmente para grandes masas de zeolita, lo que puede ser relevante para la actividad proteolítica de la enzima pepsina.

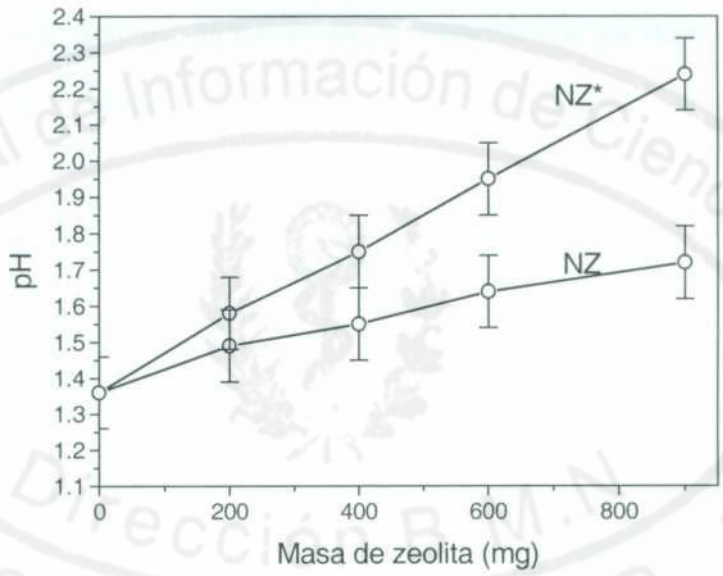

Figura 3.10 Dependencia del pH con la masa de zeolita para NZ y NZ* en presencia de HC1 más ASA.

3.6 Conclusiones del capítulo

♦ Las sencillas herramientas electroquímicas utilizadas revelan en forma rápida y económica fenómenos de potencial interés farmacéutico que tienen lugar en los sistemas zeolita-medio acuoso al transcurrir el tiempo.

♦ El incremento de la conductividad en solución parece estar asociado básicamente a la liberación de especies sodio desde fases secundarias.

♦ El rápido incremento del pH para NZ está asociado principalmente a un proceso de intercambio iónico, y a la hidrólisis de especies presentes en NZ. Sin embargo, después de varios cientos de minutos, los materiales zeolíticos muestran claramente un comportamiento anfotérico.

♦ Se demostró la estabilidad química de las muestras ante tratamientos básicos y ácidos mediante el empleo de diferentes técnicas de caracterización, resultado positivo para su uso en la industria médico-farmacéutica.

♦ El mayor incremento del pH del medio para NZ* se explica por la acción neutralizante del carbonato, el intercambio iónico, y la formación de sitios básicos en la zeolita, convirtiéndolo en un antiácido potencial.

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED

4.1 Introducción

Dentro de las problemáticas de mayor atención por parte de la comunidad médico- farmacéutica en todo el mundo y que se relacionan con la multidisiplinareidad de sus investigaciones, se destacan las vinculadas con la disminución de los efectos adversos aparejados a los medicamentos y las posibles interacciones con otros fármacos. Como se ha mencionado anteriormente, teniendo en cuenta que la clinoptilolita natural purificada, NZ, ha demostrado buena estabilidad durante su paso a través del tracto gastrointestinal, y que los estudios clínicos y farmacológicos han permitido establecer que esta zeolita no produce daños biológicos a humanos [1,95] , se han elaborado diferentes principios activos zeolíticos (PAZ) para el tratamiento de diversas patologías [1,5,7,81,82,84,94]. Debido a su probada actividad biológica es importante conocer las posibles *interacciones* de estos PAZ con fármacos convencionales.

Por otro lado, es conocido que el ácido acetil salicílico (ASA) causa efectos colaterales gastrointestinales en muchos pacientes, los cuales son comúnmente atenuados por medio del uso simultáneo de antiácidos [60,92], En este sentido, la utilización de formulaciones conjuntas de este fármaco con PAZ se muestra como una opción muy atractiva desde el punto de vista de la disminución de efectos colaterales. Teniendo en cuenta estos hechos, en este capítulo se presentan algunos estudios con el objetivo de evaluar el comportamiento químico-físico de la molécula de ASA en presencia de NZ y NZ*, en medio acuoso y en un rango de valores de pH de interés farmacéutico, las cuales son utilizadas en sí mismas como antiácidos. El estudio fue también conducido usando tres formas catiónicas de NZ (NZ-Na^{+}, NZ-Ca y NZ-Cu). La selección se hizo sobre la base de que el sodio y el calcio son los principales cationes extra-enrejado presentes en NZ, y en el caso del cobre, este ión puede reforzar la fuerza de dispersión atractiva entre la zeolita y la molécula huésped. Una razón adicional para la selección de la forma sódica es la existencia una clinoptilolita intercambiada con sodio con propiedades antiácidas [89].

---

† La muestra NZ-Na es también denominada AZ en algunas publicaciones de la autora