

Igualmente, se ha estudiado recientemente [119] las posibles interacciones entre NZ y algunas formas catiónicas de esta zeolita, con dos fármacos de amplio uso (metronidazol y sulfametoxazol) (ver Anexo A2). La naturaleza de la interacción materiales zeolíticos - fármaco permite predecir en alguna medida si la actividad del fármaco es o no afectada por la zeolita y viceversa, y eventualmente obtener ventajas de alguna interacción positiva. El comportamiento estructural de los materiales se estudió con relación a la influencia del medio ácido en ausencia de ASA, como un complemento importante a los estudios de interacción.

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

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

La figura 4.1 muestra el espectro de absorbancia UV correspondiente a una solución acuosa de ácido acetil salicílico (ASA) de 0.5 mg/ml antes del contacto con la zeolita, a valores de pH 1.2, 3.0, 5.5 y 8.0, que son comúnmente encontrados a lo largo del tracto gatrointestinal.

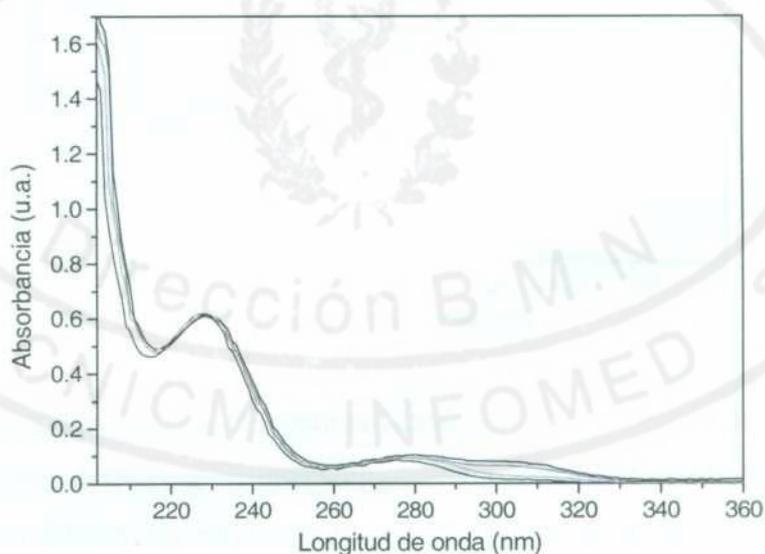


Figura 4.1 Espectro de absorción UV para solución de ASA, a valores de pH 1.2, 3, 5.5 y 8 (de abajo hacia arriba en la región alrededor de 300 nm). Observe que las bandas que identifican al ASA (a 229 nm y 277 nm) permanecen básicamente invariables.

Los máximos que identifican al ASA (en 229 nm and 277 nm [120]) muestran una dependencia despreciable con el pH, lo cual indica una variación muy pequeña de sus propiedades en solución en un rango amplio de pH. Sin embargo, parece emerger una banda débil y pobremente definida alrededor de 302 nm con el incremento del pH, la cual corresponde al ácido salicílico [91]. Esto es particularmente visible para valores de pH por encima del valor de pKa del ácido acetil salicílico (reportado como 3.49 a 25°C [61,92]). Por lo tanto, se puede concluir que no se observaron cambios significativos en la estabilidad del ASA en solución debido a la influencia del pH.

La Figura 4.2 muestra los espectros de absorbancia UV medidos para los líquidos sobrenadantes después de la interacción entre la NZ y el ASA a diferentes valores de pH, comparados con el de la solución de ASA antes de ninguna interacción.

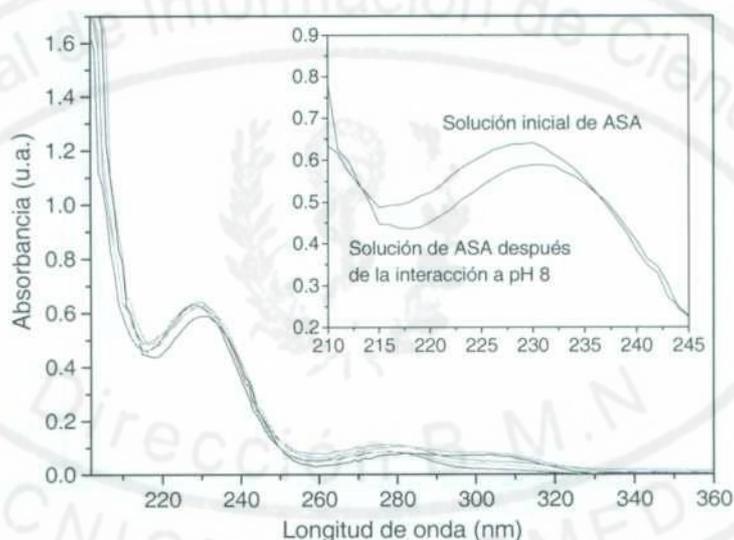


Figura 4.2 Espectros de absorbancia UV para la solución de ASA antes de la interacción con NZ, y para los sobrenadantes después de la interacción a valores de pH 1.2, 3.0, 5.5 y 8.0. El recuadro muestra en detalle las diferencias en el máximo de 229 nm entre la solución de ASA antes de la interacción, y después de la interacción a pH 8.0.

No se detectaron variaciones relevantes en cuanto al contenido de ácido acetil salicílico de la fase acuosa después de la interacción con el material zeolítico para pH menores que 8. Este hecho se

deduce de la muy pequeña variación del máximo de absorción a 229 nm en el rango de pH en estudio. A pH = 8.0 tiene lugar un pequeño, pero medible decremento en la absorbancia a este valor de longitud de onda, lo que sugiere una moderada adsorción de ASA por NZ. Esto constituye un importante resultado desde el punto de vista de las interacciones farmacéuticas, debido a que sugiere que la NZ y el ASA pueden ser administrados simultáneamente a un paciente sin pérdida de los efectos farmacéuticos de cada sustancia a nivel del estómago, cuyo pH es de aproximadamente 1.2 [85]. Esta situación se repite para el duodeno, cuyo pH se encuentra típicamente en el rango 3-5 [85].

La figura 4.3 muestra los espectros de absorción UV medidos para las soluciones de ASA después de la interacción con la muestra NZ* a los diferentes valores de pH, comparados con la solución inicial de ácido acético antes de ninguna interacción.

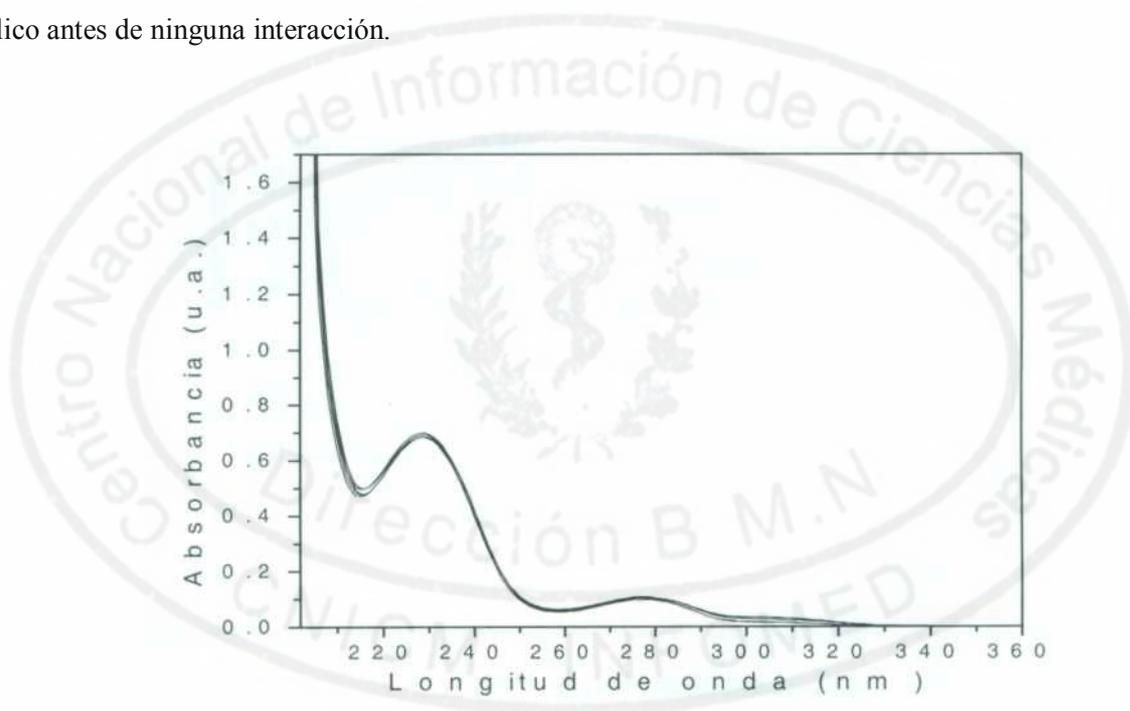


Figura 4.3 Espectros de absorción UV para la solución de ASA antes y después de la interacción con NZ* a los diferentes valores de pH (1.2, 3.0, 5.5 y 8.0).

Tal y como puede apreciarse, las diferentes curvas muestran que no hay diferencias entre la solución antes y después de la interacción con NZ*, lo cual indica que el contenido de ASA en solución no varía de manera apreciable como resultado del contacto con el material zeolítico a los diferentes valores de pH. Es importante señalar que la interacción con NZ* (resultado del

tratamiento de NZ con una solución de carbonato de sodio) no parece provocar hidrólisis del ASA bajo las condiciones experimentales ensayadas. Este resultado es interesante si se considera la posible combinación de ambos productos en cuanto a su administración simultánea, y también con relación a la futura preparación de ácido acetil salicílico bufferado.

La figura 4.4 muestra los espectros de absorción UV para los sobrenadantes después de la interacción entre la NZ-Na y el ácido acetil salicílico a diferentes valores de pH, comparados con el de la solución de ASA antes de la interacción.

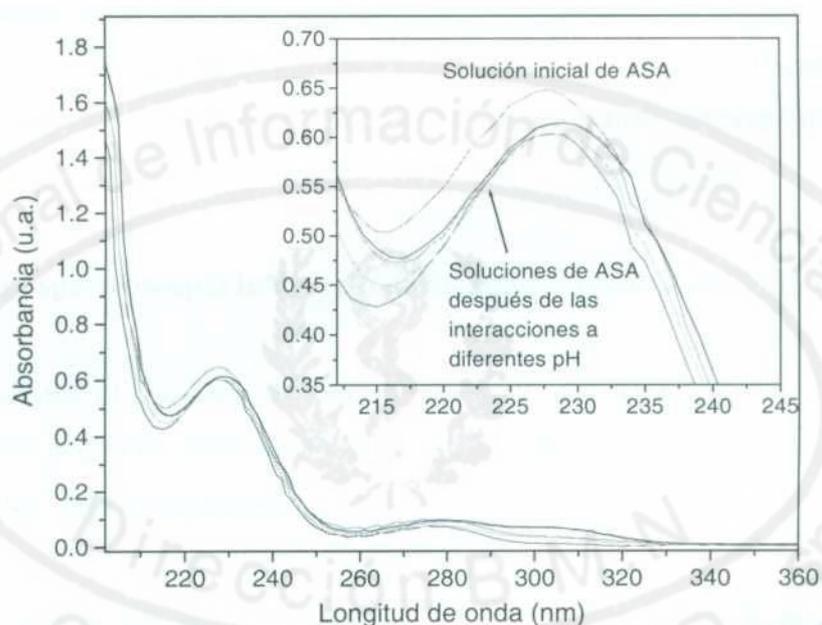


Figura 4.4 Espectros de absorbancia UV de la solución de ASA antes de la interacción con NZ- Na (curva superior), y para el sobrenadante después de la interacción a valores de pH 1.2, 3.0, 5.5 y 8.0. El recuadro muestra en detalle las diferencias en el máximo a 229 nm entre la solución de ASA antes y después de la interacción.

En contraste con el caso de NZ, la interacción con NZ-Na provoca un decrecimiento medible en el máximo de absorción a 229 nm para todos los valores de pH estudiados. Es importante señalar que esta disminución no excede un 8-10% de la concentración inicial de ASA, que en términos de masa representa la captación de alrededor de 4-6 mg de fármaco por 400 mg de NZ-Na. Esto sugiere que el Na^+ intercambiado modifica moderadamente el comportamiento de adsorción del

ASA por la clinoptilolita natural. Sobre la base de simulaciones computacionales previas realizadas por nuestro grupo (ver Anexo A3) [121,122] se puede pensar que el sodio intercambiado en el material zeolítico incrementa de alguna forma la interacción del enrejado zeolítico con el grupo aromático y, eventualmente, con el grupo éster del ácido acetil salicílico. Pero considerando la moderada adsorción de ASA por NZ-Na, no es posible correlacionar tal comportamiento con la naturaleza de los cationes, y establecer así un mecanismo de adsorción.

El comportamiento diferente observado, en cuanto a la moderada adsorción de ASA, para NZ* con relación a NZ y NZ-Na, pudiera ser explicado como sigue. Si consideramos que en NZ* una buena parte del carbonato se encuentra adosado a las superficies de las cristalitas y que el proceso de adsorción de ASA tendría lugar sólo a nivel superficial, entonces el carbonato superficial presente en NZ* impediría en alguna medida una interacción más efectiva entre la molécula de ASA y la superficie de la zeolita.

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

La figura 4.5 muestra el espectro de transmitancia IR del ASA (gráfico superior), y de la diferencia entre el espectro de NZ después de la interacción con la solución de ASA a pH = 8.0 y el espectro IR de NZ⁺ (gráfico inferior).

Se detectaron dos nuevas bandas pequeñas en el material zeolítico después de la interacción con el ASA. Las mismas se identificaron en el espectro inferior de la Figura 4.5 como la banda IR correspondiente a las vibraciones de valencia del grupo carbonilo típico de ácidos arílicos y ésteres (1670 cm^{-1}), y a la banda asociada a las vibraciones de valencia del esqueleto carbonado en el anillo aromático (1590 cm^{-1}) [123]. Esto indica una moderada adsorción de ASA en el material zeolítico a pH = 8. Estas bandas no aparecen en los espectros IR del sólido tratados a otros valores de pH, en concordancia con los resultados de la espectroscopia UV. Finalmente, vale la pena notar que no se detectaron variaciones en las frecuencias de las bandas IR características de la zeolita después de la interacción con la solución de ASA, lo cual indica que la estructura fina de la zeolita permaneció inalterable después del tratamiento, indicando el carácter físico de la sorción de ASA en la zeolita.

[†] El espectro IR de transmitancia para NZ se presenta en el primer gráfico de la figura 3.6.

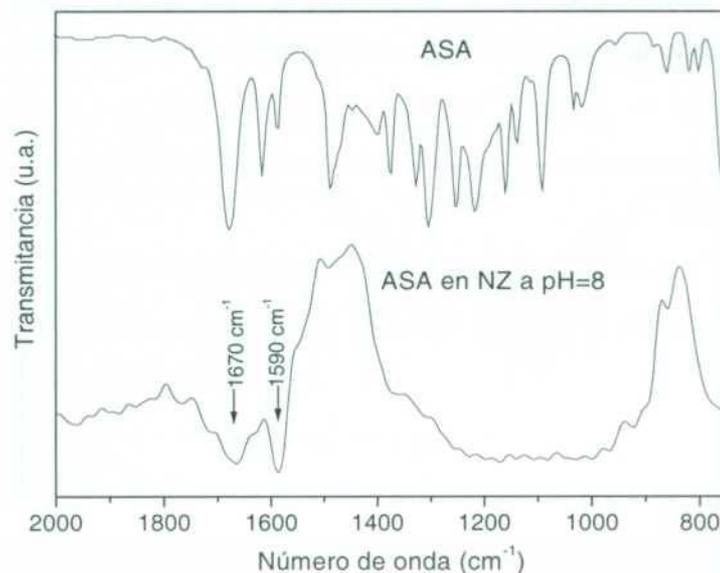


Figura 4.5 Espectro de transmitancia IR del ASA (gráfico superior), y de la diferencia entre NZ después de la interacción con la solución de ASA y la NZ a pH = 8.0 (gráfico inferior). Las pequeñas bandas señaladas mediante flechas fueron asignadas a vibraciones correspondientes a la molécula de ASA en el material zeolítico.

La figura 4.6 muestra el espectro de transmitancia IR del ASA (gráfico superior), y de la diferencia entre la NZ-Na después de la interacción con el ASA y la NZ-Na a pH 1.2 (gráfico inferior). Tal y como en el caso de la Figura 4.5, aparecen dos nuevas bandas pequeñas en el gráfico inferior que sugieren una moderada adsorción de ASA en el material zeolítico después de la interacción con la solución de ASA. Estas bandas corresponden a las vibraciones de valencia de los grupos carbonilos en ácidos arílicos y ésteres (1680 cm^{-1}), y a vibraciones de valencia del esqueleto carbonado en el grupo aromático (1614 cm^{-1}) [123]. Se obtuvieron espectros similares para el resto de las muestras NZ-Na tratadas a otros valores de pH en estudio, lo cual concuerda con los resultados obtenidos a través de espectroscopia UV. Como en el caso de la NZ, la interacción de NZ-Na con la solución de ASA no produjo cambios medibles en las bandas IR de la zeolita, lo cual indica la estabilidad de la estructura zeolítica y sugiere el carácter físico de la incorporación de ASA en el material, en concordancia con los estudios teóricos [121,122] (los resultados más relevantes de este trabajo se presentan en el Anexo A3). Obsérvese que éste pudiera ser un importante punto inicial para la realización de estudios donde el material zeolítico

funcione como un soporte de fármaco ya que la adsorción es, en nuestro caso, de naturaleza física, de modo que el fármaco no se daña químicamente al interactuar con la zeolita.

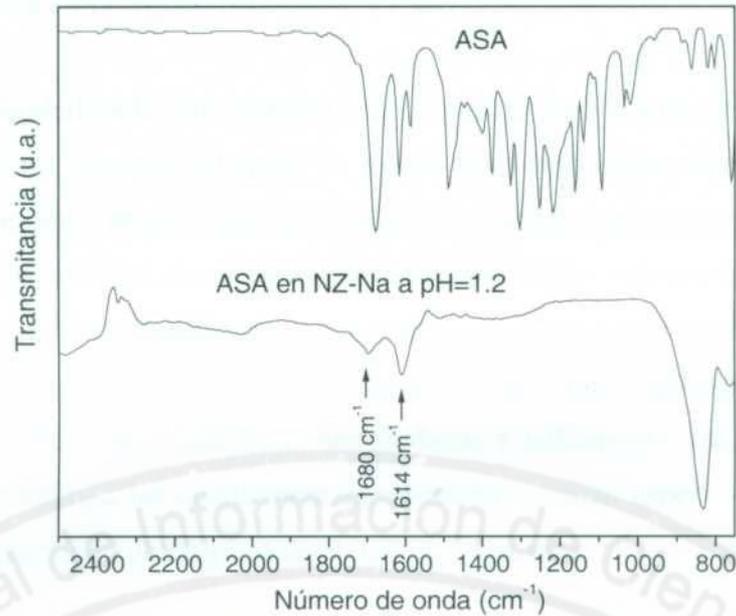


Figura 4.6 Espectro de transmitancia IR del ASA (gráfico superior), y de la diferencia entre la NZ-Na después de la interacción con el ASA y la NZ-Na a pH = 1.2 (gráfico inferior). Las pequeñas bandas indicadas por flechas fueron asignadas a vibraciones de las moléculas de ASA en el material zeolítico.

En el caso de la NZ intercambiada con Ca y Cu, no se detectó un incremento de la adsorción de ASA a ningún valor de pH, como se demuestra por medio de las espectroscopias UV e IR. Vale la pena señalar algunos detalles relacionados con el comportamiento de estas dos muestras: NZ en su composición es fundamentalmente cálcica, tal y como se puede apreciar de los resultados reportados en la tabla 3.1 (capítulo 3), y los resultados de interacción mostraron una pobre adsorción de ASA, por lo que no es de extrañar un comportamiento similar para una muestra de NZ enriquecida en calcio (NZ-Ca). En cuanto a NZ-Cu, la presencia de un metal de transición, como el Cu, no parece favorecer la adsorción de ASA. Este comportamiento no se corresponde con el encontrado en otros sólidos porosos enriquecidos con metales de transición en presencia de moléculas orgánicas, donde se ha reportado la adsorción de dichas moléculas mediante la formación de complejos [54,55,124,125],

Sobre la base de los resultados ya obtenidos, se han llevado a cabo estudios de interacción posteriores entre diferentes materiales zeolíticos con metronidazol y sulfametoxazol [119], cuyos resultados concuerdan con los obtenidos para el caso del ácido acetil salicílico. Un resumen de este trabajo se presenta en el Anexo A2.

La comprobada inocuidad de la clinoptilolita natural purificada NZ y de sus formas catiónicas, la demostrada estabilidad durante su paso a través de tracto gastrointestinal, así como las propiedades de adsorción e intercambio iónico que caracterizan a estos materiales, son elementos de importancia a la hora de considerarlos como candidatos potenciales como soportes de fármacos. En consecuencia, actualmente se está trabajando en la preparación de matrices soportes de fármacos basadas en zeolitas, y la influencia del catión intercambiado en la adsorción de fármacos modelo: ácido acetil salicílico, metronidazol y sulfametoxazol [109]. Es importante señalar que, en este trabajo, las condiciones experimentales están especialmente diseñadas para lograr una alta incorporación de fármaco en el material soporte.

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

Es conocido que los materiales zeolíticos, al ser sometidos a tratamientos ácidos, pueden sufrir inestabilidades estructurales [13,32,33]. Por ello es muy importante evaluar la influencia del pH ácido del medio, con relación a la estabilidad de los materiales bajo estudio. Considerando que el sistema zeolita-solución acuosa de ácido acetil salicílico fue ajustado a valores de pH ácido (1.2 y 5.5) y equilibrado por 1h, se ha considerado oportuno estudiar en este epígrafe la influencia del ajuste mantenido del pH en ausencia de ASA, sobre el comportamiento estructural de NZ y NZ- Na. Estas muestras fueron precisamente las que exhibieron una moderada interacción con ASA y, por lo tanto, las de mayor interés farmacéutico respecto a la administración conjunta.

Los espectros de RMN MAS de ^{27}Al de las muestras NZ y NZ-Na presentan sólo una línea a 55 ppm, correspondiente a átomos de Al localizados en posiciones tetraédricas en el enrejado (ver figura 4.7). Este resultado confirma que durante el intercambio iónico de sodio, los enlaces Si-O- Al del enrejado de la clinoptilolita no sufren ningún daño.

Los espectros correspondientes de NZ y NZ-Na modificada a pH 1.2 muestran una línea adicional a 0 ppm, característica de átomos de Al localizados en posiciones extra-enrejado con coordinación octaédrica (ver figura 4.7). Para ambas muestras, el porcentaje de estos átomos de aluminio es esencialmente el mismo (8 y 6 % para NZ y NZ-Na, respectivamente), lo cual sugiere una pequeña influencia de los cationes extra-enrejado en la aparición de los aluminios octaédricos, al menos bajo las condiciones experimentales aquí reportadas. Sin embargo, el nuevo ambiente alrededor de los átomos de aluminio parece ser cualitativamente diferente en ambas muestras, como se puede inferir del semiancho (ΔH_{fwhm}) de la línea de 0 ppm, o sea, 1.7 y 8.6 ppm para NZ y NZ-Na a pH 1.2, respectivamente. Debido a que la extracción promedio de aluminio del enrejado es de un átomo por cada tres celdas unidad (estimación basada en la fig. 1.2 y en la estructura de la HEU), tal proceso debería ocurrir a largas distancias con el fin de minimizar la tensión residual sobre la red. Esta hipótesis puede ser confirmada por el análisis del semiancho de línea (ΔH_{fwhm}) de la señal tetraédrica (9.0 y 9.2 ppm para NZ y NZ-Na a pH 1.2, respectivamente) que es similar al de las muestras no tratadas (7.5 y 8.2 ppm para NZ y NZ-Na, respectivamente). Una posible explicación del comportamiento observado con respecto al semiancho de la señal de 0 ppm es que los átomos de Al octaédricos pueden ser considerados como defectos aislados, y por tanto se espera que se formen en sitios gobernados por energías de formación de defecto, como se explica a continuación. En el caso de NZ, la cual es fundamentalmente cálcica, la fuerte interacción electrostática del Ca^{2+} con el enrejado favorece grandemente la formación de defectos en sitios preferenciales. En contraste, las diferencias de energía entre los sitios de defectos en NZ-Na son probablemente menores, como resultado de la menor interacción del sodio con el enrejado, y por tanto se espera que aparezcan aluminios octaédricos provenientes de diferentes sitios cristalográficamente no-equivalentes. Esto resulta en una diversidad de aluminios extra-enrejado y explica el ensanchamiento de la señal en el entorno de 0 ppm, que aparece como la suma de varias contribuciones. La deconvolución de esta señal permitió conocer que la misma es el fruto de la superposición de, al menos, tres o más señales, lo que sugiere la posible existencia de tres o más sitios cristalográficamente no-equivalentes.

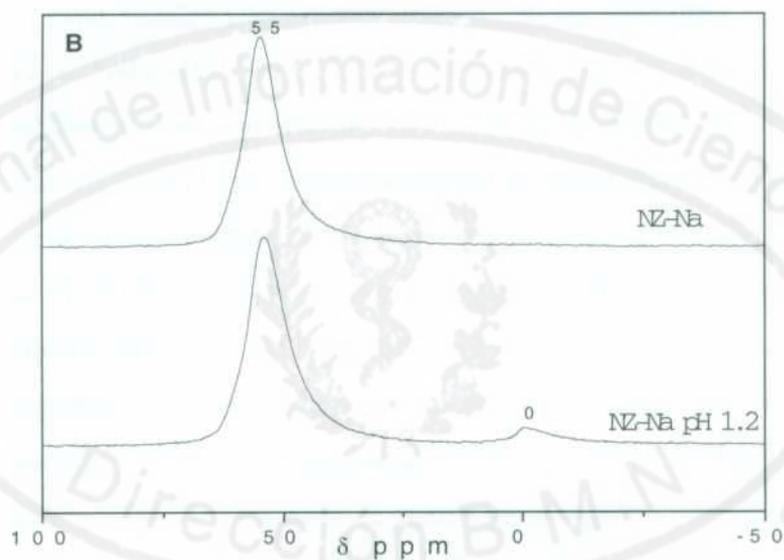
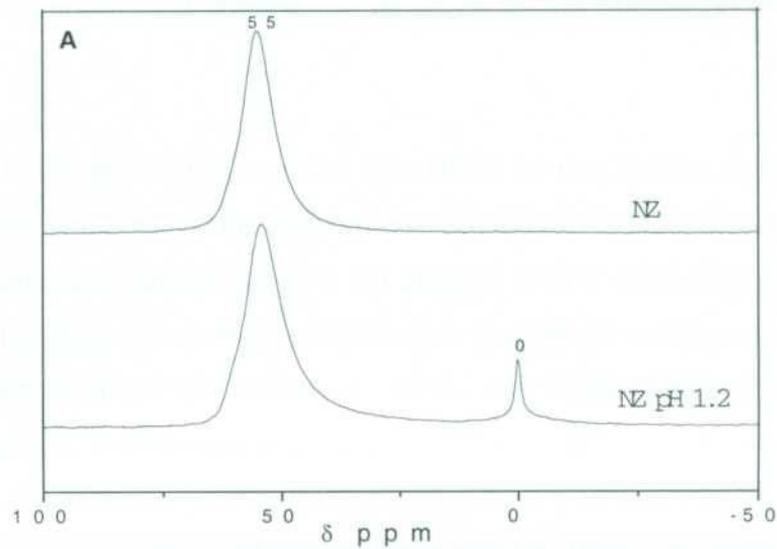


Figure 4.7 Espectros de RMN MAS de ^{27}Al para NZ y NZ modificada a pH 1.2 (A), y NZ-Na y NZ-Na modificada a pH 1.2 (B).

Por otro lado, los espectros correspondientes de RMN MAS de ^{27}Al tanto para NZ como para NZ-Na después del contacto con una solución ácida débil (pH = 5.5) sólo presentan una línea a 55 ppm, indicando que no ocurre dealuminación en las muestras. Bajo estas condiciones no hay suficientes protones para que tenga lugar la ruptura de los enlaces T-O. Esto significa que,

un ambiente similar al esperado en el duodeno no afecta, en lo más mínimo, el enrejado de estos dos materiales.

Considerando que la clinoptilolita (enrejado tipo HEU) es una zeolita monoclinica con cinco sitios T distintos [30], debe ocurrir un solapamiento significativo de las líneas de RMN MAS de ^{29}Si , debido a las diferentes distancias T-T y/o ángulos T-O-T [126,127]. Es conocido que la presencia de Fe^{3+} paramagnético en el enrejado con frecuencia resulta en un ensanchamiento fuerte de las señales de RMN [128,129], lo cual es una fuente adicional de dificultad en el análisis de los espectros. Por consiguiente, la asignación de las líneas no es simple, como en el caso de zeolitas de alta simetría [130,131]. La figura 4.8 (A y B) muestra los espectros de RMN MAS de ^{29}Si para NZ y NZ-Na. Pueden identificarse cuatro líneas de resonancia después de la deconvolución (-95, -100, -106 y -111 ppm). Sobre la base de los valores reportados en la literatura [130-132], estas señales pueden relacionarse con las siguientes configuraciones: Si(3 o 2A1) -95 ppm, Si(2 o 1A1) -100 ppm, Si(1 o 0A1) -106 ppm y Si(OA1) -111 ppm. Para la asignación de las señales, se han considerado los resultados de RMN reportados por Kato y col. para una clinoptilolita sintética [133], la distribución Si-Al esperada para el enrejado de HEU a la relación Si/Al típica de muestras naturales tal y como se revela por modelación computacional [134-136], y la relación Si/Al (~ 5.3) determinada experimentalmente por ICP y fluorescencia de rayos-X para la muestra NZ según los resultados reportados en el epígrafe 3.3 de la tesis. Las cuatro líneas corresponden a las configuraciones Si(2Al), Si(1Al), Si(1Al) y Si(OAl), lo que indica que las dos señales Si(1Al) están asociadas a diferentes sitios T. La línea ancha a -95 ppm parece ser la más afectada por la presencia de hierro paramagnético, lo que ha sido demostrado por los resultados de hierro eliminado con ácido ortofosfórico [137]. En general, no se observaron cambios significativos en el espectro de NZ-Na con respecto al de NZ como resultado del intercambio iónico de sodio, tal y como se esperaba (ver fig. 4.8 A y B). Note que en nuestro caso, el cálculo preciso de la relación Si/Al de los RMN de ^{29}Si por las fórmulas convencionales [138,139] no ha sido posible debido a la presencia de hierro.

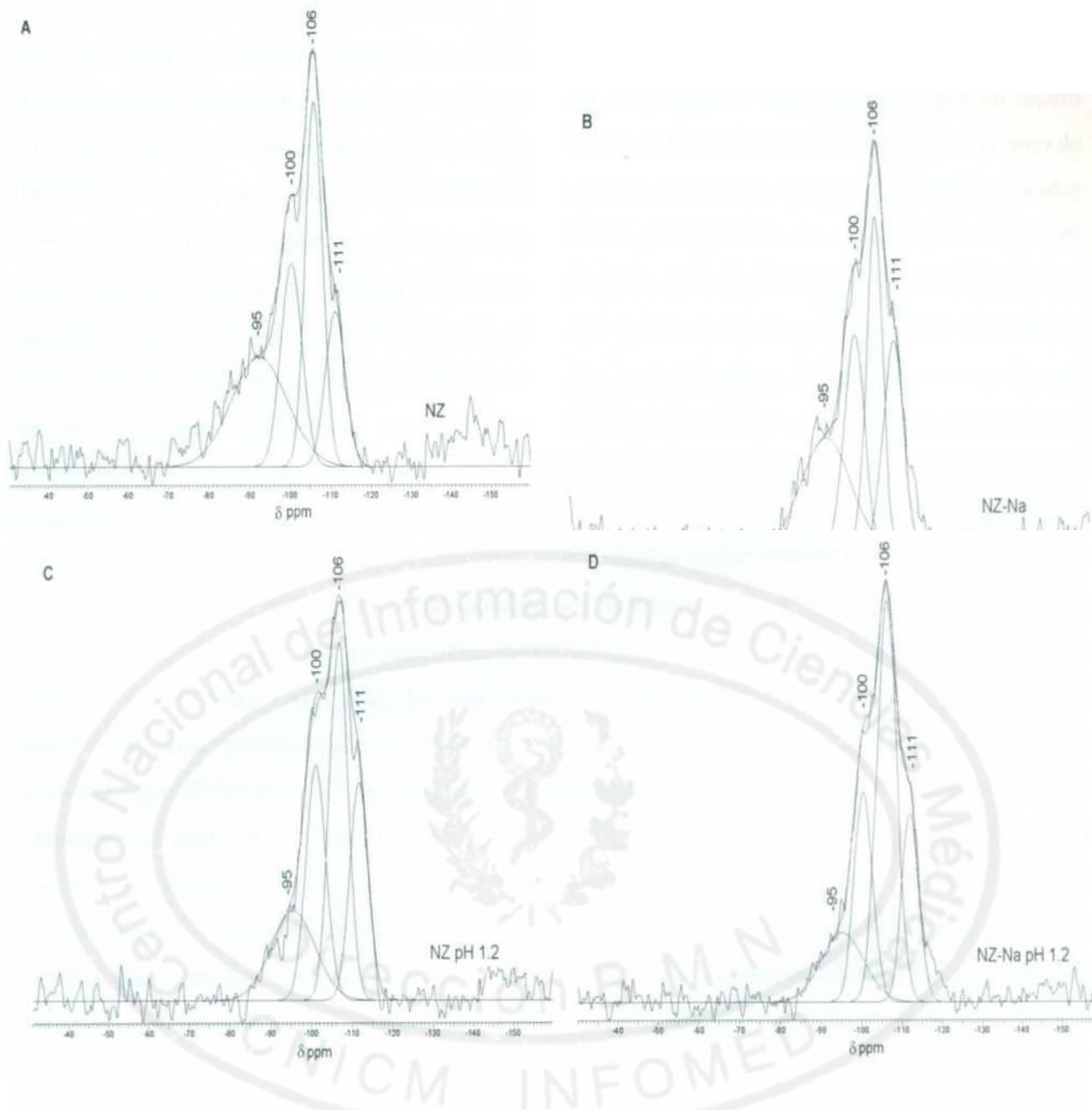


Figura 4.8 Espectros RMN MAS de ^{29}Si para NZ (A), NZ-Na (B), y NZ y NZ-Na después de las transformaciones ácidas a pH 1.2 (C y D, respectivamente).

En ambas NZ y NZ-Na, después del tratamiento ácido a pH 1.2, se pueden resolver nuevamente cuatro líneas después de la deconvolución (fig. 4.8 C y D). Se observa un decrecimiento significativo en la intensidad relativa y el semi-ancho de la línea a -95. Esta señal se asocia a los Si enlazados a dos Al, donde la tensión promedio es alta. Como se mencionó arriba, la señal es

también afectada por la presencia de hierro, el cual es propenso a ser eliminado por un medio ácido. Por tanto, la variación observada en la resonancia indica la extracción tanto de Al como de Fe del enrejado. Tal efecto conlleva a variaciones de las señales de -100 y -106 ppm, asignadas en las muestras no tratadas a las unidades Si(1Al) (ver fig. 4.8). En la clinoptilolita, las señales de -100 ppm y -106 ppm están parcialmente influenciadas por las unidades Si(2Al) y Si(OAl), respectivamente [133]. Además, está bien establecido la formación de grupos silanol (=SiOH) en zeolitas como resultado de diferentes procesos de dealuminación. Estos grupos contribuyen principalmente a la intensidad en la región de las señales que corresponden a las unidades Si(1Al) (desde -100 a -106 ppm), ver por ejemplo ref. [140-142]. Por lo tanto, es de esperar que el análisis de los espectros después del tratamiento ácido sea una tarea compleja. En el caso de la muestra NZ pH 1.2, el aumento de las líneas de -100 y -111 ppm ocurre a expensas de las otras dos señales, mientras que en NZ-Na pH 1.2 la disminución de la señal a -95 ppm sólo produce un aumento apreciable de la línea a -106 ppm. Las diferencias en los comportamientos de NZ y NZ- Na en presencia de un medio ácido pueden ser atribuidas a la naturaleza de los ambientes químicos en cada caso, si se considera que NZ es fundamentalmente cálcica y NZ-Na es esencialmente sódica. Aún más, los resultados sugieren que la extracción de Al del enrejado ocurre en sitios preferenciales y diferentes en ambas muestras, lo que confirma el análisis realizado por RMN de ^{27}Al . En general, la dealuminación resultante cambia principalmente el ambiente alrededor de la línea Si(2Al), conllevando a Si(1Al), aunque en mucha menor medida también a Si(OAl), con la pérdida de 1 o 2 especies de Al, respectivamente. El corrimiento químico de las nuevas especies, las cuales son parcialmente afectadas por los grupos OH, es el mismo que el de las líneas correspondientes a las diferentes especies Si(1Al) en los materiales antes del tratamiento.

De manera general, los espectros de RMN MAS de ^{23}Na para las muestras NZ, NZ-Na, y luego de su tratamiento a pH 1.2, muestran una línea de resonancia dominante alrededor de -24 ppm (fig. 4.9). Un estudio más detallado del espectro permite la identificación de otra línea de resonancia, como se verá a continuación.

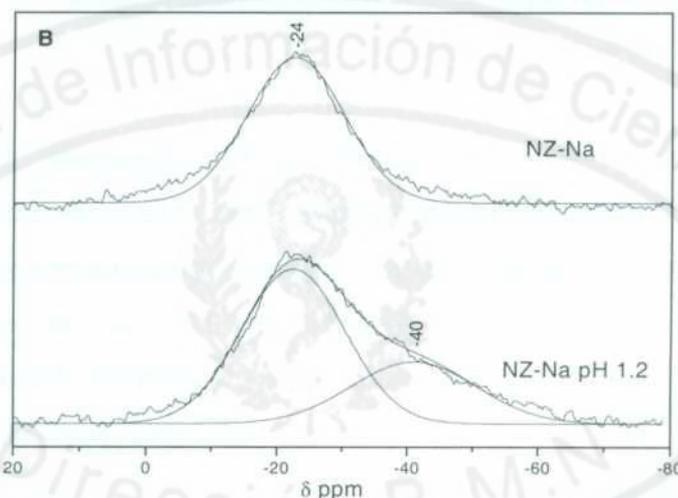
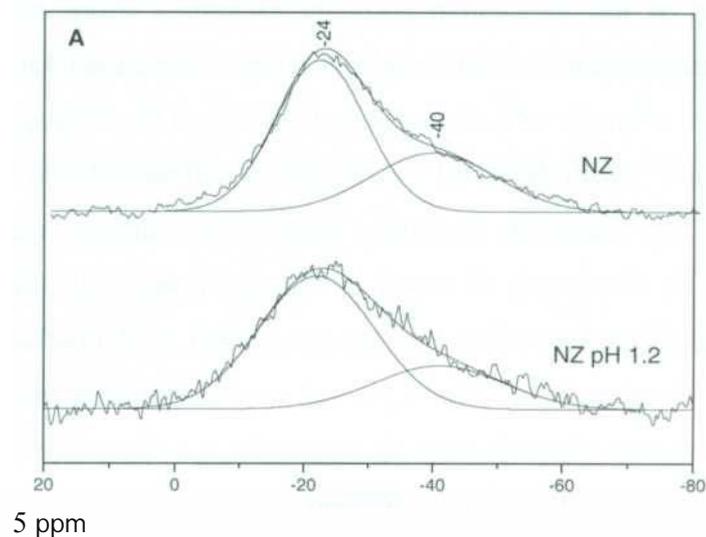


Figura 4.9 Espectros RMN MAS de ^{23}Na para NZ y NZ modificada a pH 1.2 (A), y NZ-Na y NZ- Na modificada a pH 1.2 (B).

Para la muestra NZ pueden identificarse dos líneas de resonancia después de la deconvolución alrededor de -24 y -40 ppm (fig. 4.9 A). Sin embargo, para el caso de NZ-Na sólo se identifica una línea de resonancia alrededor de -24 ppm (fig. 4.9 B), pero la intensidad es mayor, tal y como se esperaba del incremento en la concentración de Na debido al intercambio iónico. La no aparición de la línea a -40 ppm en la muestra NZ-Na sugiere una homogenización de la estructura local alrededor de los iones Na debido a la presencia mayoritaria de cationes Na^+ en los sitios extra-enrejados, y a la pérdida de otros cationes de compensación. Es conocida la

existencia de diferentes sitios catiónicos en estos materiales, por lo que los resultados aquí presentados sugieren que las interacciones entre los cationes extra-enrejado juegan un importante papel en cuanto a la posición de las líneas de resonancia. Por ejemplo, en el caso de la barrerita sódica, zeolita natural tipo heulandita, el espectro de RMN MAS de ^{23}Na muestra igualmente un sólo pico, teniendo esta zeolita cinco sitios catiónicos diferentes [143,144]. Después de las transformaciones ácidas, las intensidades de las líneas de resonancia de sodio en NZ y NZ-Na disminuyen, como resultado de la pérdida de cationes sodio durante el tratamiento, (fig. 4.9 A y B). Estos resultados son consistentes con los reportados en el epígrafe 3.2 para NZ en medio acuoso, donde se hace referencia a la liberación de iones de sodio por el material. Por otro lado, para NZ-Na después del tratamiento ácido, aparece una nueva línea alrededor de -40 ppm, similar a la encontrada en el caso de NZ, lo cual sugiere nuevamente cierto grado de heterogeneidad en la vecindad de los iones Na debido a la presencia de otras especies en la estructura de la zeolita (fig. 4.9 B).

La tabla 4.1 muestra los parámetros correspondientes a los resultados de adsorción de nitrógeno para las diversas muestras estudiadas. Estos experimentos se realizaron considerando que a 383 K se puede eliminar el agua adsorbida físicamente [13], de modo que se considera principalmente el área superficial externa, que incluye la meso- y macro-porosidad. Es muy importante si se tiene en cuenta que la mayoría de los procesos de adsorción de las moléculas orgánicas tienen lugar en la superficie externa de estos materiales. Los resultados de adsorción de nitrógeno indican un ligero incremento en el área superficial específica desde NZ hasta NZ-Na. Es probable que sea, en primero lugar, un resultado de la eliminación de algunas fases secundarias durante el proceso intercambio iónico, liberando espacio suplementario en la muestra. También, es necesario considerar que NZ es una zeolita fundamentalmente cálcica, por lo cual el intercambio de calcio por sodio conlleva a una distribución de carga más homogénea. Este hecho implica más sitios específicos para la adsorción de nitrógeno, y por lo tanto, una mayor densidad de moléculas adsorbidas, lo cual conlleva a un incremento del área superficial. Es conocido que los tratamientos ácidos débiles en zeolitas pueden producir un aumento de la superficie específica [34]. Los resultados de adsorción de nitrógeno indican un incremento en el área superficial para NZ y NZ-Na sometida a un tratamiento ácido a pH 1.2 (Tabla 4.1), lo que confirma la afirmación anterior. Tal incremento puede estar relacionado con un mucho mayor grado de eliminación de fases secundarias, que resulta en la emergencia de meso-porosidad en el material. Este resultado

permite evaluar el comportamiento de materiales con diferente superficie externa con respecto a la adsorción cuantitativa de moléculas orgánicas en sistemas soportes de fármacos.

Table 4.1 Parámetros de la adsorción de nitrógeno para las muestras NZ y NZ-Na antes y después del tratamiento ácido a pH 1.2. La cota máxima de error en las mediciones es de $\pm 10 \%$.

Muestras	Temperatura (K)	Superficie específica (m ² /g)
NZ	383	23
NZ-Na	383	37
NZ pH 1.2	383	61
NZ-Na pH 1.2	383	63

4.4 Conclusiones del capítulo

- ◆ Con relación a la clinoptilolita natural purificada, NZ, sólo se detecta una moderada incorporación de ASA en la zeolita para pH = 8.0.
- ◆ La clinoptilolita natural intercambiada con sodio, NZ-Na, mostró una incorporación moderada de ASA a los valores de pH estudiados. Sin embargo, no se detectó interacción para la NZ intercambiada con Cu y Ca.
- ◆ Los estudios de interacción sugieren que los productos activos zeolíticos y el ácido acetil salicílico pueden ser administrados simultáneamente sin modificación apreciable de sus efectos individuales, lo cual es relevante desde el punto de vista farmacéutico.
- ◆ Se observó una ligera extracción de Al en NZ y NZ-Na, al ser sometidas a un ambiente ácido cercano a las condiciones estomacales, lo que no invalida que puedan ser utilizadas con fines farmacéuticos.

5.1 Introducción

Las zeolitas, como sólidos porosos con una importante superficie externa, ofrecen la posibilidad de adsorber moléculas “huesped” en su superficie. La modificación de la superficie de zeolitas mediante la adsorción de surfactantes es un tópico de gran actualidad y de interés práctico [56,58,145,146]. En el caso de las zeolitas con características hidrofílicas (baja relación Si/Al) cuando son tratadas con surfactantes, los compositos obtenidos son capaces de incorporar compuestos insolubles en agua dentro del núcleo hidrofóbico [58,145]. Este fenómeno es conocido como solubilización de la superficie o adsolubilización [147,148]. Teniendo en cuenta estas observaciones y los resultados reportados en la literatura, es razonable esperar la adsolubilización de fármacos por compositos zeolita/surfactante, lo que reviste un gran atractivo farmacéutico en el desarrollo de sistemas soporte de fármacos. En este sentido, sólo han sido reportados dos trabajos de Hayakawa y col. [58,145], hasta donde se sabe. Por otro lado, Cherkaoui y col. realizan estudios similares, pero empleando sílica como soporte [149,150],

Como se ha mencionado con anterioridad, los estudios clínicos y farmacológicos realizados sobre la clinoptilolita natural purificada (NZ) han permitido utilizar a esta zeolita como material de partida en diferentes formas farmacéuticas para el tratamiento de varias patologías en animales y humanos [1,95]. Considerando todo lo antes expuesto, en este capítulo se propone explorar una nueva propiedad potencial de NZ: *su capacidad de actuar como un soporte adecuado para albergar moléculas de importancia farmacéutica*. Para tal propósito, se obtuvieron diferentes compositos clinoptilolita/surfactante, para los cuales, se estudió la incorporación de dos fármacos modelo (sulfametoxazol y metronidazol). Los diversos compositos NZ-surfactante y sistemas NZ-surfactante-fármacos fueron caracterizados química y físicamente.

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

5.2.1 Adsorción de surfactantes

Se llevaron a cabo un conjunto de ensayos de adsorción de tres surfactantes modelo en NZ con el objetivo de conocer el comportamiento de los mismos sobre la superficie polar de la zeolita. Los tres surfactantes estudiados fueron: cloruro de benzalconio (CB), lauril sulfato de sodio (LS) y tween 80 (TW) (catiónico, aniónico y no iónico, respectivamente). La cantidad de surfactante adsorbido en NZ se determinó mediante análisis termogravimétrico (TG/DTG). En los estudios realizados a concentraciones iniciales de surfactante menores que la concentración micelar crítica (eme), no se observó adsorción del mismo en el material zeolítico. Es por ello que se decidió trabajar a concentraciones de surfactante por encima de los valores de la eme. En la tabla 5.1 se reporta la cantidad de surfactante incorporado por gramo de material zeolítico para la concentración inicial máxima de surfactante evaluada, así como la masa molar y la eme para cada uno de ellos.

Tabla 5.1 Cantidad de surfactante presente en NZ, y datos relacionados con la eme, masa molar y concentración inicial de surfactante.

Surfactante	eme (mmol/l)	Masa molar (g/mol)	Concentración inicial máxima de surfactante (mmol/l)	Cantidad adsorbida (mg/g de NZ)
CB	1-1.5	353.5	804.84	250
LS	8.2	288.4	27.7	128
TW	0.010	1309.0	15.29	94

Determinada por la autora mediante el método del anillo [62]

**cmc según lo reportado en la literatura [151,152]

Los ensayos demostraron que el cloruro de benzalconio es adsorbido notablemente en NZ, seguido por el laurilsulfato de sodio, y finalmente por el tween 80, bajo las condiciones experimentales descritas en el capítulo 2. Estos resultados reflejan, en alguna medida, características relacionadas con las interacciones entre surfactantes de diferente naturaleza y un material zeolítico con características polares. El carácter hidrofílico en materiales zeolíticos se

debe a la sustitución de átomos de silicio por átomos de aluminio en el enrejado, y a la presencia de cationes intercambiables. Así, NZ es marcadamente hidrofílica ($\text{Si/Al} = 5.3$, ver epígrafe 3.3) con una alta densidad promedio de cargas negativas en el enrejado. Por otro lado, es un hecho conocido la adsorción de surfactantes desde soluciones acuosas sobre superficies con una carga opuesta a la carga del surfactante [147,148,153]. Tal y como puede observarse en la tabla 5.1, NZ muestra una marcada preferencia por el surfactante catiónico (CB). Considerando que la sorción de surfactantes catiónicos sobre superficies con densidad de carga negativa involucra dos procesos, intercambio iónico e interacciones hidrofóbicas [154,155], es razonable esperar que la incorporación de CB en NZ se lleve a cabo a través de estos procesos. La adsorción de LS (surfactante aniónico) en NZ, que no debe estar favorecida por razones de carga, sugiere la contribución de una interacción hidrofóbica entre el surfactante y la zeolita. Esta interacción es mucho más débil que las involucradas en el proceso de incorporación de CB, lo que explicaría la menor cantidad de LS por gramo de NZ. Resultados también aparentemente contradictorios han sido reportados por Hayakawa y col. [56] al estudiar la adsorción de un surfactante catiónico sobre mordenitas hidrofóbicas con diferentes relaciones Si/Al. Igualmente, ha sido estudiada en la literatura la adsorción de surfactantes no-iónico sobre superficies de silica y alúmina [147] observándose diferencias con relación a las características de la adsorción, situación análoga al resultado obtenido para el caso del TW.

Considerando que el CB es el surfactante mayormente adsorbido por la zeolita, se llevaron a cabo algunos estudios dirigidos a conocer detalles relacionados con la adsorción de CB en función del tiempo de contacto (2, 4 y 24h y 10 días). Se demostró que la cantidad de CB incorporado es la misma para todos los tiempos estudiados, lo que evidencia la rápida retención de surfactante por NZ. Este hecho sugiere la ocurrencia de la etapa de difusión externa de un proceso de intercambio iónico, lo que es coherente con la naturaleza catiónica del surfactante [156,157], y la imposibilidad de estas moléculas de penetrar en los microporos de la clinoptilolita debido a sus dimensiones. En la figura 5.1 se presenta la estructura molecular de este surfactante.

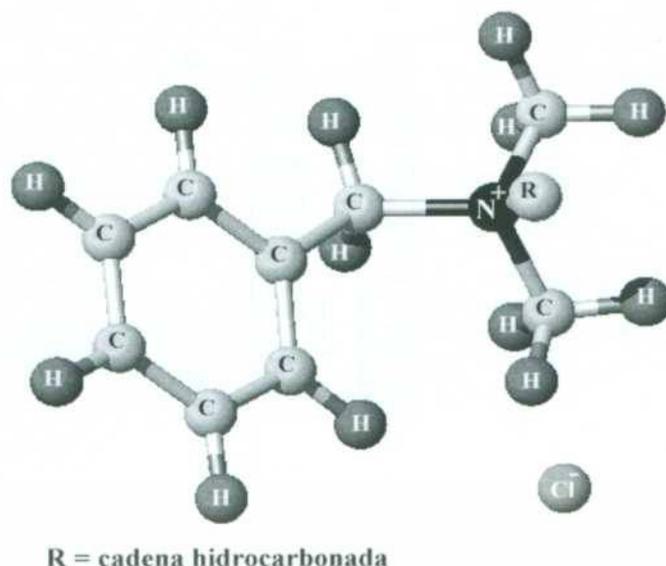


Figura 5.1 Estructura molecular del cloruro de benzalconio (CB). La cadena hidrocarbonada (R) es mayoritariamente $C_{12}H_{25}$, aunque también pueden estar presentes moléculas de CB con cadenas C_4H_9 y $C_{16}H_{33}$.

En la figura 5.2 se muestran las curvas de TG/DTG de NZ, CB y compositos NZ-CB obtenidos a diferentes concentraciones iniciales de surfactante. En el caso de NZ se observa una pérdida casi continua de masa en todo el intervalo de temperatura estudiado. La pérdida de masa entre 50 y 200 °C se asocia con el agua físicamente adsorbida y a mayores temperaturas se pierde progresivamente el agua coordinada a los cationes de compensación [13]. En los diagramas de TG de los compositos NZ-CB se observa una pérdida de masa inicial hasta 150 °C asociada a la desorción de agua, y una pérdida de masa entre 150-300 °C correspondiente a la descomposición del surfactante presente en la zeolita. Esto se confirma a partir de los resultados de las curvas de DTG, donde aparecen picos de pérdida de masa alrededor de 220 °C (ver figura 5.2 C y D), en concordancia con el pico que aparece en la curva de DTG del surfactante (figura 5.2 B). Por tanto, la diferencia en pérdida de masa entre NZ y los compositos NZ-CB, en esta zona, puede relacionarse directamente con el contenido superficial de surfactante.

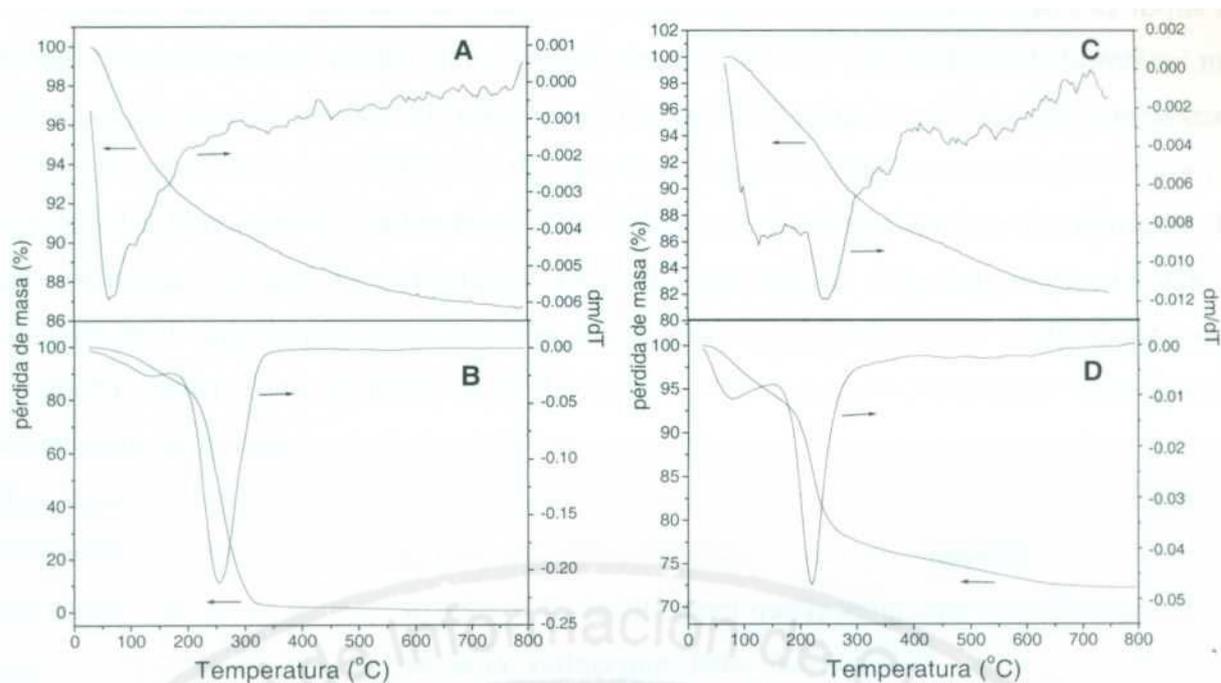


Figura 5.2 Diagramas TG/DTG (registrados a 20 K/min) para NZ (A), CB (B), y composites NZ- CB con diferentes contenidos de surfactante (C y D).

A partir de las curvas de DTG de los composites, se comprobó que al aumentar la concentración inicial de surfactante se produce un incremento de la cantidad de CB adsorbido en NZ, lo cual se evidencia con el aumento de la magnitud del pico de pérdida de masa correspondiente a este compuesto (figura 5.3 A). La figura 5.3 B muestra la curva de incorporación de CB en NZ, según mediciones de TG, en función de la concentración de equilibrio del surfactante. La contribución a las barras de error que aparecen en la figura 5.3 B- y que constituyen cotas máximas de error- proviene fundamentalmente del hecho de que, junto al proceso de pérdida de masa del surfactante, ocurre la pérdida de masa asociada al agua presente en la zeolita.

Vale la pena notar que la temperatura de inicio del proceso de descomposición disminuye al aumentar la cantidad de surfactante adsorbido (ver figura 5.3 A). Este resultado es coherente con los obtenidos por Gener-Batista [158] y Vujakovic y col. [159], los cuales estudian el comportamiento térmico de surfactantes adsorbidos sobre clinoptilolita. En nuestro caso, el corrimiento observado en la temperatura parece estar relacionado con la naturaleza de las interacciones de las especies de surfactante sobre la superficie sólida. El surfactante adsorbido se

orienta con su cabeza polar hacia la zeolita, interactuando coulombicamente, y de esta forma las cadenas hidrocarbonadas quedan libres, estableciendo a su vez interacciones hidrofóbicas más débiles con las cadenas apolares de otras moléculas de surfactante. De ahí que, al incrementarse las especies adsorbidas, la contribución de las interacciones hidrofóbicas es cada vez mayor con respecto a las interacciones coulombicas y los sistemas serán menos estables térmicamente. Un hecho adicional es que la temperatura final del proceso de descomposición del CB es prácticamente la misma para todos los compositos. Esto se pudiera explicar cualitativamente de la siguiente forma: como al inicio de la descomposición la capa de surfactante “más externa” (dependiente de la concentración) resulta la primera afectada, entonces la temperatura de inicio del proceso depende de la concentración. Sin embargo, la última capa afectada al aumentar la temperatura es *siempre* la que está en contacto directo con la superficie de la zeolita, independientemente de la concentración. Esto justifica por qué la temperatura final del proceso es idéntica para cualquier concentración de surfactante. Estas dos interacciones dependientes de la concentración de surfactante sobre la superficie sólida pueden ser la causa de las dos etapas en el proceso de adsorción de surfactante que se identifican en la figura 5.3 B (aunque la correspondiente a mayores concentraciones de equilibrio del surfactante no resulta tan evidente debido a la magnitud de las barras de error).

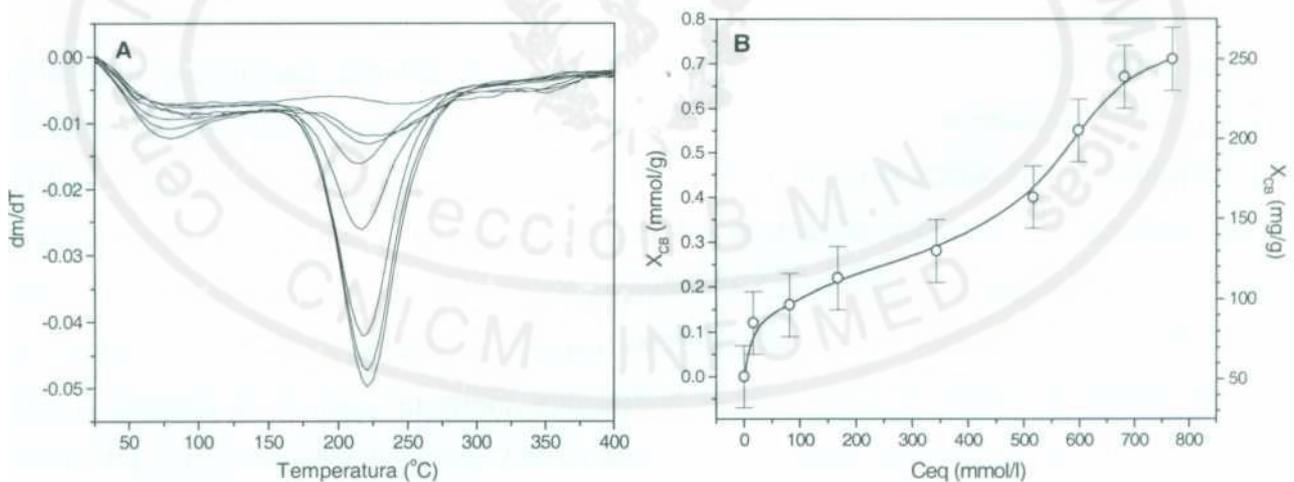


Figura 5.3 (A) Diagramas DTG para los compositos NZ-CB obtenidos a diferentes concentraciones iniciales de CB (registrados a 20 K/min) y (B) cantidad de CB adsorbido (X_{CB}) por masa de NZ en función de la concentración de equilibrio del surfactante. En 5.3 (A), los picos se hacen mayores en la medida que la concentración de CB aumenta.

Según los criterios establecidos para sustancias tensoactivas en solución acuosa [62,63], la concentración de monómeros por encima de la cmc es constante y la concentración de micelas se incrementa con el aumento de la concentración total de surfactante. Teniendo en cuenta que se trabaja a valores de concentración por encima de la cmc y que se observan aumentos sucesivos de la cantidad de CB adsorbido, se puede suponer que son las micelas ya formadas las especies que se adsorben en el material.

5.2.2 Adsorción de fármacos

En el epígrafe 4.2 de la tesis y en los anexos A2 y A3, se presentan estudios experimentales y teóricos relacionados con el comportamiento físico-químico de diferentes moléculas orgánicas en presencia de NZ y de algunas formas catiónicas de esta zeolita. Se demostró que la cantidad de fármaco adsorbido durante los estudios de interacción por los diferentes materiales zeolíticos sin surfactante es insignificante. Considerando que la polaridad de la molécula y la naturaleza de la superficie sólida juegan un importante papel en el comportamiento de la adsorción, se explora la incorporación de surfactantes como un medio efectivo para modificar la naturaleza de la superficie zeolítica, o sea, obtener un material con características hidrofóbicas y favorecer, de esta forma, la adsorción de fármacos.

Se llevan a cabo algunos estudios de adsorción entre los diferentes compositos NZ-surfactante y dos fármacos modelos con polaridades bien diferentes, sulfametoxazol y metronidazol (ver figura 1.4 B y C), con el objetivo de evaluar la aplicación potencial de estos compositos como soportes de fármaco. La cantidad de fármaco adsorbido por los mismos se determinó en las soluciones antes y después del contacto, mediante espectroscopia UV. Los resultados muestran que sólo para los compositos NZ-CB se observa un comportamiento regular, o sea, existe una relación directa entre la cantidad de fármaco adsorbido y la cantidad de surfactante por gramo de zeolita. En el caso de los compositos NZ-LS y NZ-TW no se presenta tal comportamiento, y las cantidades de fármaco incorporadas son menores. Es por ello que en lo adelante sólo se hará referencia a aquellos ensayos de interacción que involucren a los compositos NZ-CB.

La figura 5.4 muestra la cantidad de sulfametoxazol adsorbido por los compositos NZ-CB, a diferentes concentraciones de fármaco, como una función de la cantidad de surfactante presente

en NZ. La adsorción de sulfametoxazol aumenta con el incremento del contenido de CB en la zeolita y con el incremento de la concentración de fármaco en solución. La presencia de CB en la zeolita induce un notable incremento en la incorporación de fármaco, sobre todo si consideramos que el sulfametoxazol no es adsorbido en lo absoluto por NZ y sus formas catiónicas. En otras palabras, el CB pre-adsorbido funciona como un ancla para la adsorción de fármaco.

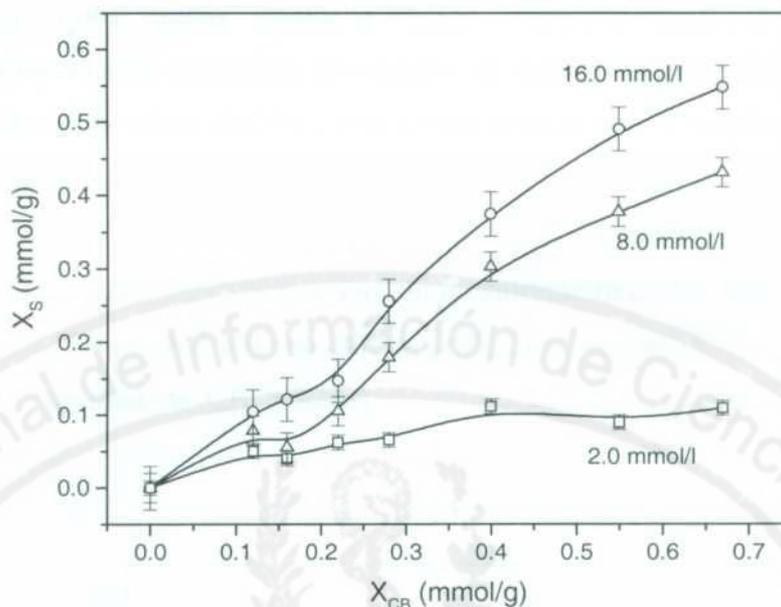


Figura 5.4 Cantidad de sulfametoxazol adsorbido (X_s) por masa de NZ-CB en función de la cantidad de CB adsorbido en NZ (X_{CB}), para diferentes concentraciones de fármaco. Las barras de error corresponden a una cota máxima de las fluctuaciones en la medición.

Las soluciones acuosas de surfactantes, a una concentración por encima de su eme, son capaces de solubilizar en el interior de las micelas compuestos hidrofóbicos insolubles en agua [61,62]. Se conoce que la adsolubilización es el análogo superficial de este fenómeno, donde los agregados de surfactante adsorbido sobre una superficie sólida juegan el papel de las micelas en solución [147,148,160]. Los ensayos de “solubilización de fármaco” en el seno de la solución, considerando diversas cantidades de CB pre-adsorbido en NZ, confirmaron que la cantidad de sulfametoxazol “solubilizado” por el CB es despreciable con relación a la cantidad adsolubilizada por el surfactante adsorbido en NZ. Por tanto, la disminución de la concentración de fármaco en solución después del contacto con los composites NZ-CB es debida a la adsolubilización de ésta

por los agregados de surfactantes en la superficie de la zeolita, y es de esperar que la cantidad de sulfametoxazol adsorbido dependa de la cantidad de CB presente en el composito. Cabe destacar que, al aumentar la densidad de surfactante en la interface sólido-líquido pueden tener lugar reordenamientos de las micelas, semejantes a los que se presentan en solución, cambiando hacia estructuras más organizadas para ganar en estabilidad [63]. Una reorganización de este tipo puede ser la causa de que el incremento en la concentración de fármaco que se muestra en la figura 5.4 parezca tener lugar en dos “etapas” (donde la segunda etapa comenzaría alrededor de los 0.2-0.3 mmol/g de surfactante). Sin embargo, el número de puntos experimentales disponibles y la magnitud de las barras de error visibles en la figura indican que se requiere de un estudio más detallado para asegurar la existencia de tales etapas.

La figura 5.5 muestra los resultados de adsorción de sulfametoxazol y metronidazol después del contacto con los compositos NZ-CB. En ella se grafica la cantidad de fármaco adsorbido como una función de la cantidad de CB presente en los compositos, a la misma concentración de fármaco.

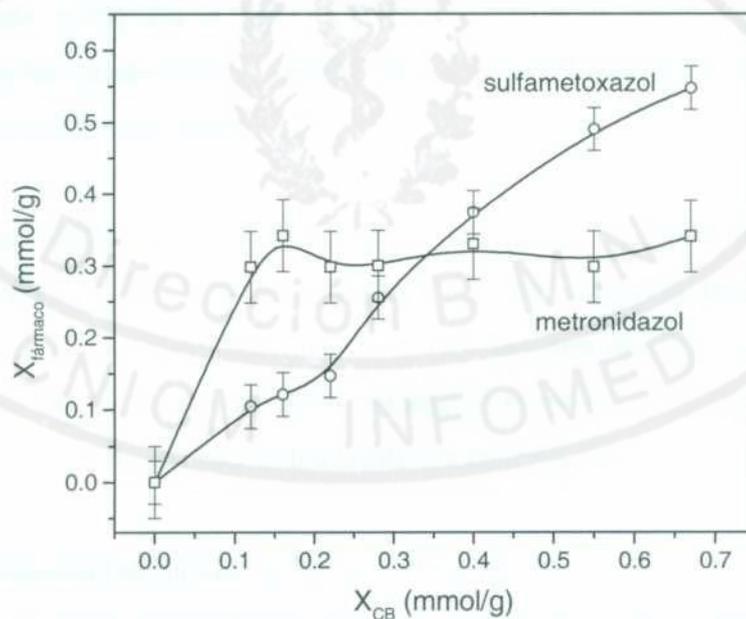


Figura 5.5 Cantidad de fármaco adsorbido ($X_{\text{fármaco}}$) por masa de NZ-CB en función de la cantidad de CB adsorbido en NZ (X_{CB})- Las barras de error corresponden a una cota máxima de las fluctuaciones en la medición.

La adsorción de metronidazol por los compositos NZ-CB muestra un comportamiento diferente al observado para el sulfametoxazol, evidenciándose una mayor afinidad por este último. Las diferentes capacidades de adsolubilización de estos fármacos en admicelas de CB, pueden ser explicadas sobre la base de sus polaridades. Se conoce que en sistemas sólido-surfactante, los compuestos hidrofóbicos tienden a adsolubilizarse casi exclusivamente dentro del núcleo de las admicelas, y por tanto, el coeficiente de partición se incrementa con el aumento de los niveles de surfactante adsorbido [148]. En el sistema bajo estudio, la adsolubilización de fármaco por los agregados de surfactante se incrementa con el incremento de la hidrofobicidad de la molécula orgánica, de modo que es de esperar que el sulfametoxazol esté más comprometido con el núcleo en comparación con el metronidazol.

Tal y como puede observarse en la figura 5.5, después de cierto aumento inicial, la cantidad de metronidazol adsorbido es prácticamente la misma para todos los compositos, independientemente de la cantidad de CB presente. Los compuestos polares, como el metronidazol, tienden a adsolubilizarse preferentemente en los bordes de las admicelas, y es de esperar un decrecimiento en el coeficiente de partición con el incremento en los niveles de surfactante adsorbido [148]. En el caso que nos ocupa, no se observa tal disminución, lo que sugiere que ya para los compositos con menor cantidad de CB adsorbido se logra un alto grado de recubrimiento de la superficie zeolítica.

Basados en el comportamiento de adsorción observado para el sulfametoxazol y el metronidazol sobre los compositos NZ-CB, se pudiera predecir cualitativamente cómo sería la liberación de estos fármacos. En el caso del sulfametoxazol, el cual muestra una mayor afinidad por el núcleo de las admicelas de CB, es de esperar cierto retardo en el proceso de liberación, en comparación con el metronidazol que está situado en los bordes de las mismas.

La comprobada inocuidad de la clinoptilolita natural purificada NZ y su demostrada estabilidad durante el paso a través de tracto gastrointestinal, además de la abundancia de la materia prima en nuestro país, son elementos esenciales a la hora de considerarlos como materiales de potencial uso farmacéutico. Sobre esta base, la modificación superficial de NZ mediante el uso de surfactantes como vía para el soporte de moléculas de interés farmacéutico, se presenta como una

opción atractiva para el desarrollo futuro de soportes de fármacos basados en la clinoptilolita natural purificada, NZ.

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

A continuación se presentan los estudios de caracterización para los compositos NZ-CB y los sistemas NZ-CB-S, teniendo en cuenta que el CB es el surfactante mayormente adsorbido por NZ y que el sulfametoxazol es el fármaco que mostró más afinidad por este composito. Se seleccionaron para los análisis aquellas muestras que albergaron cantidades considerables de ambos compuestos.

La figura 5.6 muestra los espectros IR de transmitancia para CB, NZ y compositos NZ-CB. Los modos de vibración de las muestras zeolíticas se identificaron siguiendo a Flanigen [112] y Alonso [113] (ver tabla 3.3).

No se observaron variaciones relevantes en las frecuencias de las bandas asignadas a la zeolita después del tratamiento con el CB. Esto indica que la estructura de la zeolita permanece inalterada después de la modificación. Sin embargo, aparecen tres nuevas bandas, las cuales corresponden al CB presente en los compositos: dos bandas asociadas a las vibraciones de valencia carbono-hidrógeno de la cadena hidrocarbonada (2925 y 2855 cm^{-1}), y una tercera banda correspondientes a los doblajes carbono-hidrógeno de los grupos metilo y metileno (1465 cm^{-1}). Puede observarse que la transmitancia relativa de estas bandas se incrementa con el aumento del CB adsorbido. Los modos de vibración del CB adsorbido en NZ no muestran corrimientos significativos si se comparan con el espectro del CB por separado, indicando que no se establecen interacciones fuertes entre la cadena hidrocarbonada del surfactante y la superficie de la zeolita. La presencia de CB en NZ interfiere en algunas bandas características de la zeolita. Por ejemplo: la intensidad relativa de la banda a 1636 cm^{-1} se incrementa con el aumento del contenido de surfactante debido a la existencia de una banda correspondiente al CB (vibraciones de valencia carbono-carbono del anillo aromático) a la misma frecuencia.

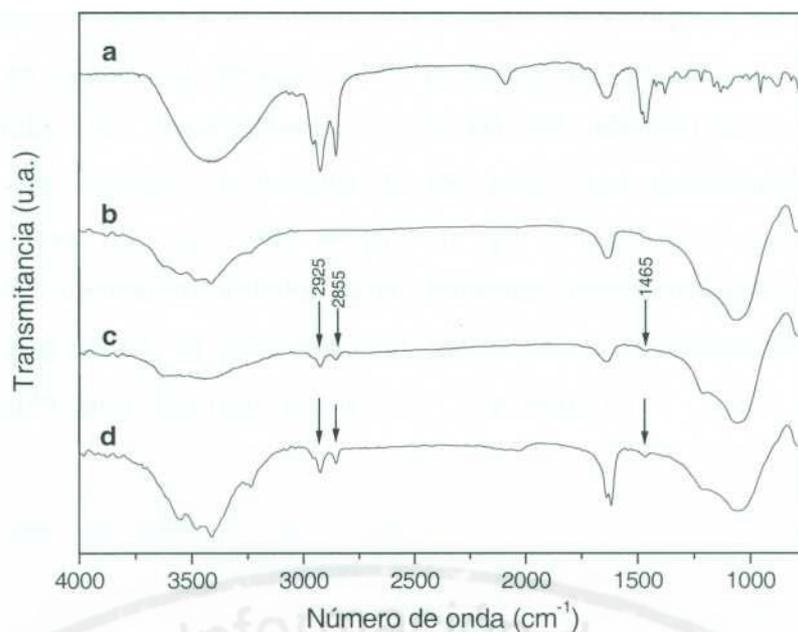


Figura 5.6 Espectros de transmitancia IR para CB (a), NZ (b), y compositos NZ-CB con 0.22 y 0.55 mmoles de CB por gramo de NZ (c y d, respectivamente).

Finalmente, vale la pena notar que las bandas características del sulfametoxazol están interferidas por la banda principal de la matriz, por lo que no fue posible detectar la presencia del fármaco en los sistemas NZ-CB-sulfametoxazol (NZ-CB-S). Sin embargo, el empleo de otras técnicas de caracterización permitió detectar la presencia del mismo, como será discutido más adelante.

La figura 5.7 muestra los diagramas TG/DTG para el sulfametoxazol, NZ-CB y NZ-CB-S. El sulfametoxazol muestra tres picos de pérdidas de masa a 250, 315 y 522 °C, el primero corresponde a la oxidación del compuesto mientras que los otros dos corresponden a la descomposición térmica final, que ocurre en dos pasos [161]. El sistema NZ-CB-S muestra tres picos a 194, 260 y 501 °C. El pico a 501 °C puede ser asignado al último paso del proceso de descomposición del sulfametoxazol, lo que evidencia su presencia en el composito. Las pérdidas de masa que tienen lugar a 194 y 260 °C se deben tanto a la descomposición del CB, como a los procesos de oxidación y descomposición del sulfametoxazol, respectivamente. Sin embargo, aparecen dos tipos de corrimientos en dichos picos que merecen un comentario. En primer lugar, al comparar las curvas DTG del composito NZ-CB y el sistema NZ-CB-S, se observa que se produce un aumento (alrededor de 12 °C) en la temperatura del pico de descomposición del

surfactante cuando el material interacciona con el sulfametoxazol, o sea, se puede decir que el compuesto gana en estabilidad térmica cuando las admicelas albergan al sulfametoxazol en su interior. En segundo lugar, al comparar las curvas DTG del sulfametoxazol y el sistema NZ-CB-S, se constata que hay un corrimiento de los picos correspondientes al fármaco hacia temperaturas inferiores, el cual ocurre *después de que el surfactante se ha descompuesto*. En otras palabras, éste corrimiento no habla de la estabilidad del sulfametoxazol formando parte del compuesto; sólo sugiere que el sulfametoxazol que abandona el compuesto se encuentra en un estado menos estable que el fármaco en su estado “volumétrico”.

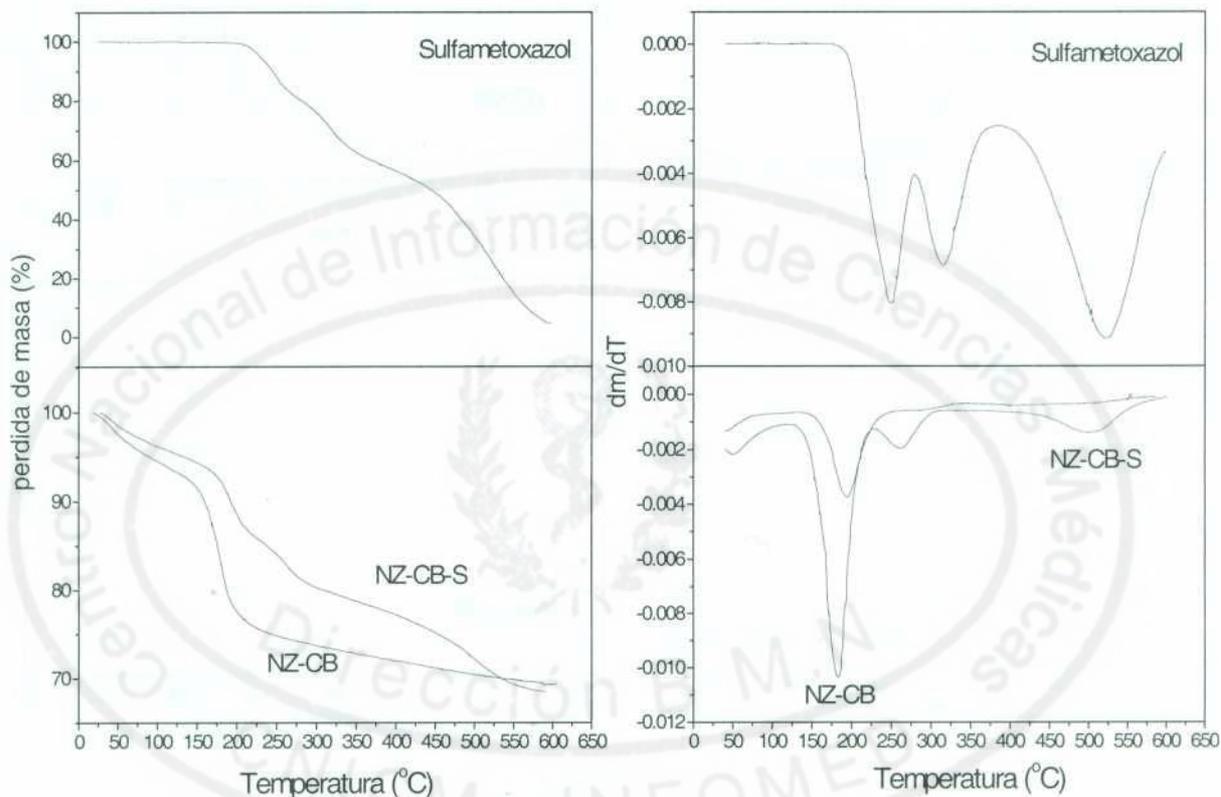


Figura 5.7 Diagramas TG/DTG para el sulfametoxazol, NZ-CB y NZ-CB-S, registrados a 5 K/min.

En la figura 5.8 A y B se presentan los espectros RMN MAS de ^{27}Al y ^{29}Si correspondientes a NZ-CB. No se observaron variaciones relevantes en las líneas de ^{27}Al y ^{29}Si en las muestras estudiadas debido a la presencia del surfactante en NZ. También se puede observar que la posterior adsorción de sulfametoxazol en el compuesto NZ-CB no provocó alteración en las líneas

de resonancia de ^{27}Al y ^{29}Si (ver figura 5.8 C y D). Estos resultados indican que la estructura fina de NZ, con uso potencial como soporte de fármacos, permanece inalterada después de la adsorción del surfactante y el fármaco. Aunque este resultado era de esperar, su importancia para este trabajo exigió la comprobación experimental explícita que se acaba de exponer.

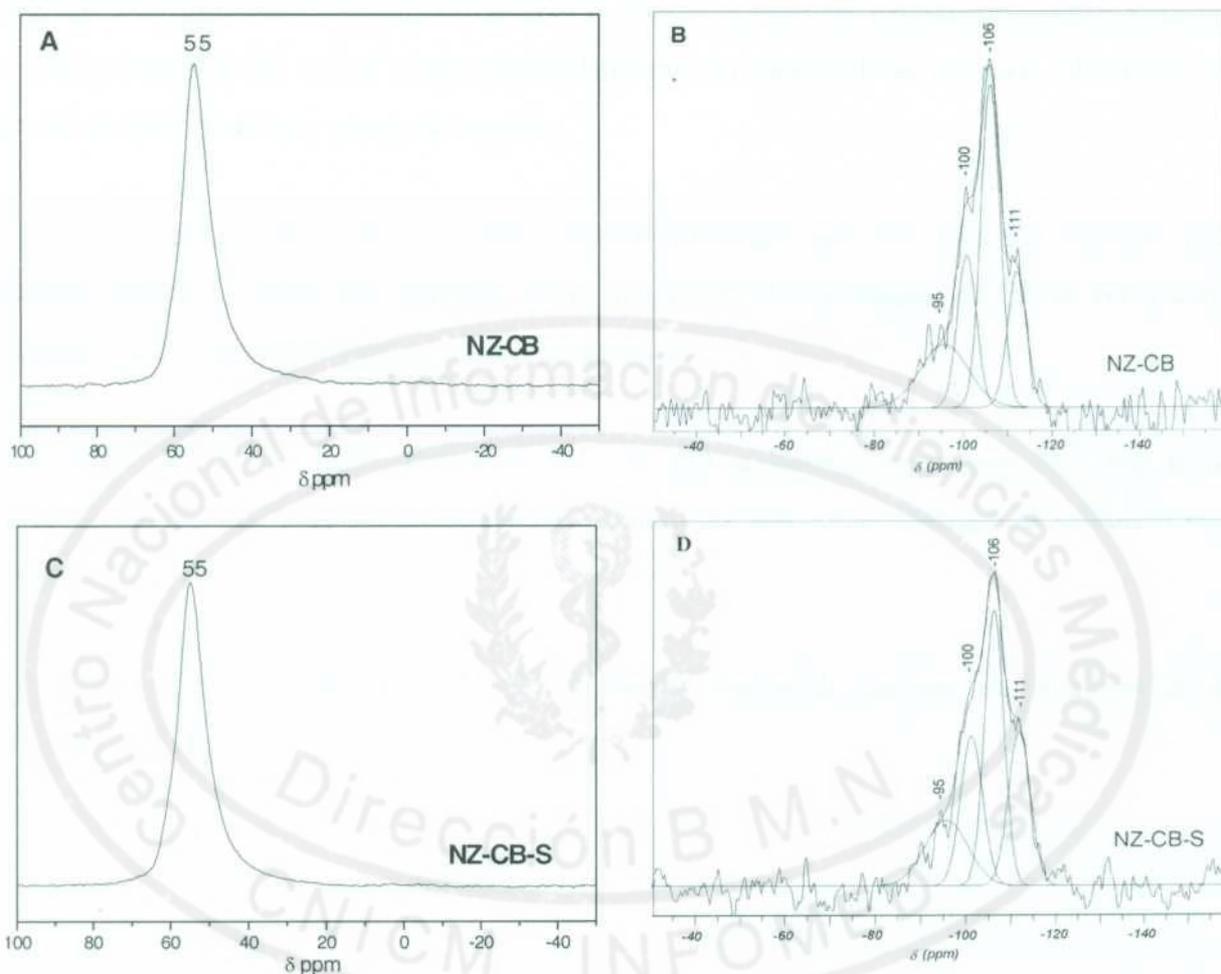


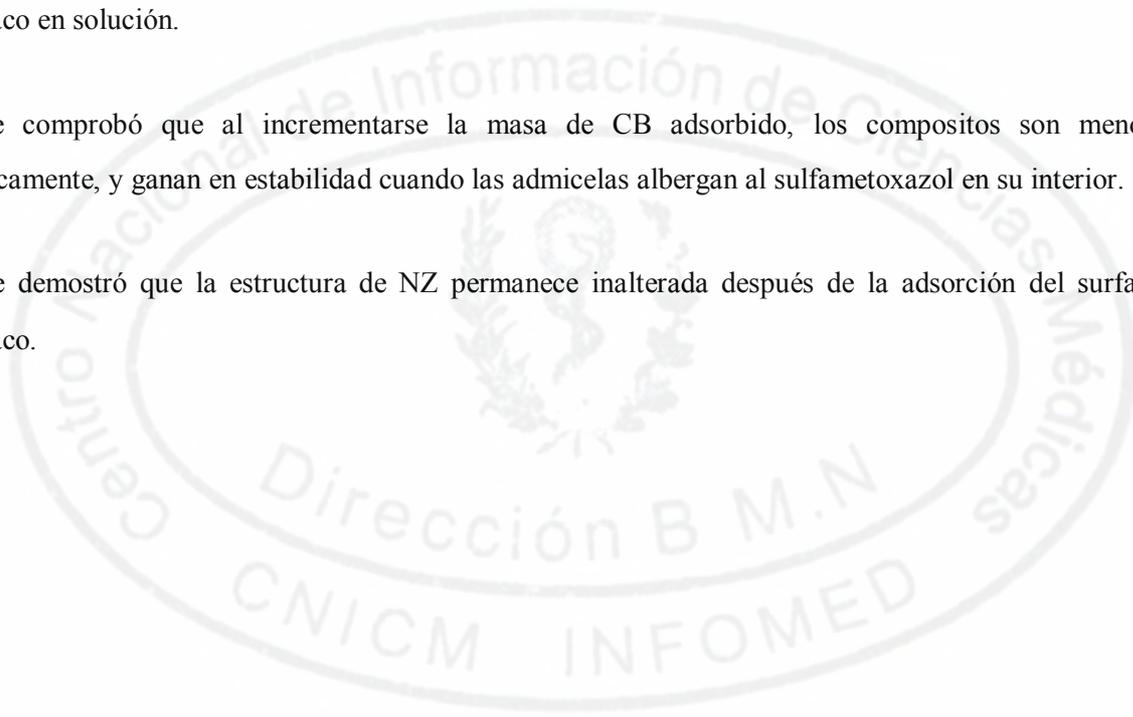
Figura 5.8 Espectros RMN MAS de ^{27}Al para NZ-CB (A) y NZ-CB-S (C), y espectros RMN MAS de ^{29}Si para NZ-CB (B) y NZ-CB-S (D).

Para los estudios de adsorción de nitrógeno las muestras se trataron previamente a 343 K al vacío, teniendo en cuenta la estabilidad térmica del surfactante y el fármaco. Los valores de área superficial específica de BET resultaron ser prácticamente cero cuando se aplicaron a NZ las modificaciones con CB y sulfametoxazol. Este hecho sugiere que el surfactante y el fármaco se distribuyen en forma homogénea y compacta sobre el material, evitando la entrada del N_2 al

sistema microporoso y provocando una superficie más regular, donde hay muchos menos sitios de interacción para las moléculas de nitrógeno.

5.4 Conclusiones del capítulo

- ◆ NZ adsorbe preferentemente al surfactante catiónico cloruro de benzalconio (CB). Sólo para los compositos NZ-CB existe proporcionalidad entre la cantidad de fármaco adsorbido y la cantidad de surfactante por gramo de zeolita.
- ◆ Los compositos NZ-CB mostraron mayor afinidad por el fármaco menos polar (sulfametoxazol). La adsorción aumenta con el incremento del contenido de CB en NZ y con el incremento de la concentración de fármaco en solución.
- ◆ Se comprobó que al incrementarse la masa de CB adsorbido, los compositos son menos estables térmicamente, y ganan en estabilidad cuando las admicelas albergan al sulfametoxazol en su interior.
- ◆ Se demostró que la estructura de NZ permanece inalterada después de la adsorción del surfactante y el fármaco.



Conclusiones Generales

En concordancia con el objetivo general de esta tesis, se caracterizaron nuevos materiales zeolíticos mediante técnicas de análisis químico-físicas, incluyendo los estudios de interacción entre principios activos zeolíticos - fármacos convencionales. Estos estudios indicaron la potencialidad de las materias primas para el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas.

Las conclusiones asociadas a los objetivos específicos del trabajo, se pueden resumir así:

1) • El empleo de sencillas herramientas electroquímicas permitieron comprender 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 para NZ está asociado a la liberación de especies sodio desde fases secundarias. El aumento del pH del medio está asociado al intercambio iónico y a la hidrólisis de especies presentes en NZ. Se demostró el comportamiento anfotérico de NZ.

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

- La mayor capacidad de neutralización para NZ*, según los ensayos en presencia de ácido clorhídrico más aspirina, se explica por la acción neutralizante del carbonato, el intercambio de H⁺ por cationes sodio hidrolizados, y la formación de sitios básicos en la zeolita, convirtiéndolo en un antiácido con características potenciales en el desarrollo futuro de ácido acetil salicílico buffereado.

3) Los estudios de interacción sugieren que los PAZ y el ASA pueden ser administradas simultáneamente sin modificación apreciable de sus efectos individuales, lo que es positivo desde el punto de vista farmacéutico.

4) Se observó una ligera extracción de Al del enrejado en NZ y NZ-Na en un ambiente ácido cercano a las condiciones estomacales (pH 1.2), lo que no invalida que puedan ser utilizadas con fines farmacéuticos sin pérdida sustancial de las propiedades del material zeolítico.

5) • NZ adsorbe preferentemente CB. Los compositos NZ-CB mostraron mayor afinidad por el sulfametoxazol, y su adsorción aumenta con el incremento de CB en la zeolita, y con el incremento de la concentración de fármaco en solución.

- Los compositos NZ-CB son menos estables térmicamente al incrementarse el CB adsorbido, pero ganan en estabilidad cuando las admicelas albergan al sulfametoxazol en su interior.

- Se demostró la estabilidad estructural de NZ después de la modificación con el CB y la posterior adsorción de fármaco.



Recomendaciones

A corto plazo:

- > Para la evaluación de la capacidad de neutralización de NZ y NZ* se recomienda realizar ensayos “in vitro”, empleando como medio jugo gástrico natural más ácido acetil salicílico.
- > Para los estudios de interacción principio activo zeolítico-fármaco se recomienda realizar los ensayos “in vitro”, empleando como medio jugo gástrico sintético y, de ser posible, jugo gástrico natural.
- > Considerando el carácter anfotérico mostrado por NZ, se recomienda estudiar la influencia que tiene la variación de pH provocada por el material con relación a la adsorción de fármacos a nivel del tracto gastrointestinal.
- > Para la evaluación del uso de productos zeolíticos como soportes de fármacos, se recomienda realizar estudios más detallados con relación a su preparación, o sea, considerar la influencia de diversos parámetros en la adsorción del surfactante y el fármaco.

A mediano plazo:

- > Es necesario llevar a cabo estudios de liberación según las normas establecidas por la USP para la evaluación de este tipo de sistemas.
- >• Sobre la base de la aplicabilidad de los productos zeolíticos propuestos, y de realizar las experiencias recomendadas a corto plazo, se recomienda someterlos a estudios toxicológicos y de estabilidad integral (química, física y microbiológica) como requisito para la elaboración de un producto farmacéutico terminado, listo para ser sometidos más tarde a los tests *in vivo* correspondientes.

Referencias

- [1] G. Rodríguez-Fuentes, M.A. Barrios, A. Iraizoz, I. Perdomo, B. Cedré, *Zeolites* 19 (1997) 441.
- [2] Z. Li, S.J. Roy, Y. Zou, R.B. Bowman, *Environ. Sci. Technol.* 32 (1998) 2628.
- [3] K. Pavelic, B. Subotic, M. Colic, en: A. Galarneau, F. Di Renzo, F. Fagula, J. Vedin (Eds.), *Zeolites and Mesoporous Materials at The Dawn of the 21st Century*, Studies in Surface Science and Catalysis, Elsevier Science, Amsterdam, 2001, pp. 32-0-01.
- [4] K. Pavelic, M. Hadzija, L. Bedrica, J. Pavelic, I. Dikic, M. Katie, M. Kralj, M.H. Bosnar, S. Kapitanovic, M. Poljak-Blazi, S. Krizanac, R. Stojkovic, M. Jurin, B. Subotic, M. Colic, *Journal of Molecular Medicine-JMM* 78 (2001) 708.
- [5] M.A. Barrios-Álvarez, *Medicamentos Elaborados a partir de la Zeolita Natural Purificada*, Tesis de Doctorado en Ciencias Farmacéuticas, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana, La Habana, 1996.
- [6] G. Rodríguez-Fuentes, A. Iraizoz, M.A. Barrios, A. Rivera, B. Concepción-Rosabal, J.C. Torres, R. Simón, I. Perdomo, V. Zaldivar, A.R. Ruíz-Salvador, B. Cedré, M. Mir, A. Lam, M. Gener, en: *Zeolite'97: Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites (Program and Abstracts)*, De Frede, Naples, 1997, pp. 258-260.
- [7] I. Perdomo-López, A. Cruz-Verdés, A. Iraizoz-Colarte, M.A. Barrios, G. Rodríguez-Fuentes, O. García-Pulpeiro, G. García-Simón, I. Perdomo-López, *Rev. Cubana Farm.* 32 (1998) 169.
- [8] I. Perdomo-López, *Desarrollo de Medicamentos Antisépticos a partir de Zeolita Natural Modificada*, Tesis de Doctor en Ciencias Farmacéuticas, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana, La Habana, 1998.
- [9] J. Tillán, V. Bueno, R. Simón, J. Iturria, Y. Cabrera, M. Ortiz: *Toxicidad Subcrónica de la Zeolita*, Reporte Interno, Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos, La Habana, 1991.
- [10] W.G. Pond, en: D. W. Ming, F.A. Mumpton (Eds.), *Natural Zeolite'93: Occurrence, Properties, Use*, International Committee on Natural Zeolites, Brockport, NY, 1995, pp. 449-457.
- [11] D. Bergero, G.B. Palmegiano, E. Passaglia, B. Sicuro, I. Zoccarato, en: *Zeolite'97: Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites (Program and Abstracts)*, De Frede, Naples, 1997, pp. 65-67.

- [12] K. Pavelic, M. Katie, V. Sverko, T. Marotti, B. Bosnjak, T. Balog, R. Stojkovic, M. Radacic, M. Colic, M. Poljak-Blazi, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 128 (2002) 37.
- [13] D.W. Breck, *Zeolites Molecular Sieves*, Wiley, New York, 1974.
- [14] L. Reyes, J.C. Romero: Informe sobre la búsqueda detallada de zeolitas en el yacimiento Piojillos-Tasajeras y exploración del sector experimental, E. G., Santa Clara, Reporte Interno, 1982.
- [15] G. Vezzalini, Abstract Book of 4th Euroworkshop on Natural Zeolites: Occurrence, properties, Use y 5th International Conference of Natural Zeolites, FEZA, Ischia, Italy, 1997, pp. 63.
- [16] Ch. Baerlocher, W.M. Meier, D.H. Olson, *Atlas of Zeolite Framework Types*, Elsevier Science, New York, 2001.
- [17] W.M. Meier, D.H. Olson, C. Baerlocher, *Atlas of Zeolite Structure Types*, Elsevier Science, London, 1996.
- [18] M.W. Anderson, O. Terasaki, T. Ohsuna, A. Phillipou, S.P. Mackay, A. Ferreira, J. Rocha, S. Lidin, *Nature* 367 (1994) 347.
- [19] A. Alberti, M. Sacerdoti, S. Quartieri, G. Vezzalini, en: *Zeolite'97: Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites (Program and Abstracts)*, De Frede, Naples, 1997, pp. 45.
- [20] N. Engel, K. Yvon, *Z. Kristallogr.* 169 (1984) 165.
- [21] P. Bosh, I. Schifter, *La Zeolita: una piedra que hierve*, Fondo de Cultura Económica, México, 1988.
- [22] G. Gianneto-Pace, A. Montes-Rendón, G. Rodríguez-Fuentes, *Características, Propiedades y Aplicaciones Industriales*, Ediciones Innovación Tecnológica, 2000.
- [23] J.R. Boles, E.M. Flanigen, A.G. Gude, R.A. Sheppar, R.L. Hay, F.A. Mumpton, R.L. Surdam, en: F.A. Mumpton (Eds.), *Mineralogy and Geology of Natural Zeolites. Reviews in Mineralogy*, 1986.
- [24] D.W. Ming, F.A. Mumpton, *Minerals in Soil Environments*, Soil Science Society of America, Book Series, USA, 1989, pp. 873-911.
- [25] G. Gottardi, E. Galli, *Natural Zeolites*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 1985.
- [26] F.A. Mumpton, *The American Mineralogist* 45 (1960) 351.
- [27] B. Mason, L.B. Sand, *The American Mineralogist* 45 (1960) 341.
- [28] P. Yang, T. Armbruster, *Journal of Solid State Chemistry* 123 (1996) 140.

- [29] M. Slaughter, J.-Y. Yu, en: D.W. Ming, F.A. Mumpton (Eds.), Natural Zeolites '93: Occurrence, Properties, Uses, International Committee on Natural Zeolites, Brockport, New York, 1993, pp. 209-255.
- [30] A. Alberti, *Tschermaks Min. Petr. Mitt.* 22 (1975) 25.
- [31] K. Koyama, Y. Takéuchi, *Z. Kristallogr.* 145 (1977) 216.
- [32] R. Roque-Malherbe, *Adsorción Física de Gases*, Ediciones ENPES, La Habana, 1987.
- [33] A. Filippidis, A. Godelitsas, D. Charistos, P. Misaelides, A. Kassoli-Fournaraki, *Applied Clay Science* 11 (1996) 199.
- [34] G.V. Tsitsishvili, T.G. Andronikashvili, G.N. Kirov, L.D. Felizova, *Natural Zeolites*, Ellis Horwood Limited, London, 1992.
- [35] A. Alietti, *American Mineralogist* 57 (1972) 1448.
- [36] A. Alberti, G. Vezzalini, *Tschermaks Mineralogische Und Petrographische Mitteilungen* 31 (1983) 259.
- [37] E. Galli, G. Gottardi, H. Mayer, A. Preisinger, E. Passaglia, *Acta Crystallographica Section B-Structural Science* -39B (1983) 189.
- [38] G. Rodríguez-Fuentes, *Propiedades Físico-Químicas y Aplicación Industrial de la Clinoptilolita Natural*, Tesis de Doctor en Ciencias Físico-Matemáticas, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, La Habana, 1987.
- [39] W.M. Meier, *Z. Kristallogr.* 115 (1961) 439.
- [40] R.M. Barrer, *Hydrothermal Chemistry of Zeolites*, Academic Press, London, 1982.
- [41] R.Y. Chen, *J. Phys. Chem.* 80 (1976) 60.
- [42] D.M. Ruthven, *Principles of adsorption and adsorption processes*, John Wiley & Sons, New York, 1984.
- [43] Y.-C. Long, H.-W. Jiang, H. Zeng, *Langmuir* 13 (1997) 4094.
- [44] C. Buttersack, H. Rudolph, J. Mahrholz, K. Buchholz, *Langmuir* 12 (1996) 3101.
- [45] H. Yang, Z. Ping, G. Niu, H. Jiang, Y.-C. Long, *Langmuir* 15 (1999) 5382.
- [46] Y. Wang, J.H. Zhu, D. Yan, W.Y. Huang, L.L. Ma, *Studies in Surface Science and Catalysis* 135 (2001) 32.
- [47] C. Domingo, J. Garcia-Carmona, J. Llibre, R. Rodríguez-Clemente, *Advanced Materials* 10 (1998) 672.
- [48] M. Vallet-Regi, A. Rámila, R.P. del Real, J. Pérez-Pariente, *Chem. Mater.* 13 (2001) 308.

- [49] J.C. Torres, G. Rodríguez-Fuentes, en: Zeolite'97: Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites (Program and Abstracts), De Frede, Naples, 1997, pp. 293-295.
- [50] K. Seff, en: H. Chon, S.I. Woo, S.-E. Park (Eds.), Recent Advances and New Horizons in Zeolite Science and Technology. Studies in Surface Science and Catalysis, Elsevier Science, 1996, pp. 267-293.
- [51] D. Barthomeuf, Catalysis Reviews Science and Engineering 38 (1996) 521.
- [52] P. Mondik, A. Sopkova, G. Suchar, Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry 13 (1992) 109.
- [53] P. Mondik, A. Sopkova, H. Viernstein, B. Legendre, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 51 (1998) 1023.
- [54] A. Sopková, P. Mondik, M. Reháková, Stp. Pharma. Sciences 4 (1994) 366.
- [55] P. Mondik, A. Sopkova, P. Kralik, Journal of Thermal Analysis 44 (1995) 837.
- [56] K. Hayakawa, T. Morita, M. Ariyoshi, T. Maeda, I. Satake, Journal of Colloid and Interface Science 177 (1996) 621.
- [57] Z.H. Li, Langmuir 15 (1999) 6438.
- [58] K. Hayakawa, Y. Mouri, T. Maeda, I. Satake, M. Sato, Colloid Polym Science 278 (2000) 553.
- [59] E.J. Sullivan, J.W. Carey, R.S. Bowman, Journal of Colloid and Interface Science 206 (1998) 369.
- [60] Remington, Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Co., Pennsylvania, 1990.
- [61] A.N. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata, Physical Pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.
- [62] D. Shaw, Introducción a la Química de Superficies y Coloides, Alhambra, S. A., Madrid, 1970.
- [63] E.D. Schukin, A.V. Pertsov, E.A. Amelina, Química Coloidal, Editorial Mir Moscú, 1988.
- [64] J. Zajac, Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects. 167 (2000) 3.
- [65] R.M. Barrer, R. Papadopoulos, L.V.C. Rees, J. Inorg. Nucl. Chem. 29 (1967) 2047.
- [66] B.G. Sharma, S. Basu, M.M. Sharma, Langmuir 12 (1996) 6506.
- [67] T.P. Goloub, L.K. Koopal, B.H. Bijsterbosch, M.P. Sidorova, Langmuir 12 (1996) 3188.
- [68] K. Esumi, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 176 (2001) 25.
- [69] D.C. Grant, M.C. Skirba, A.K. Saha, Environ. Prog. 6 (1987) 104.

- [70] S.S. Parlat, A.O. Yildiz, H. Oguz, *British Poultry Journal Science* 40 (1999) 495.
- [71] R. Miazzo, C.A.R. Rosa, E.C.D. Carvalho, C. Magnoli, S.M. Chiacchiera, G. Palacio, M. Saenz, A. Kikot, E. Basaldella, A. Delcero, *Poultry Sci.* 79 (2000) 1.
- [72] M. Ohta, K. Nakamura, H. Tsuchiya, K. Takama, T. Suzuki, *Biosci. Biotechnol. Biochemi.* 63(1999)1691.
- [73] E. Ryn, K.C. Shaey, *Int. J. Zoonoses* 7 (1980) 101.
- [74] M. Hotta, H. Nakayima, K. Yamamoto, M. Aono, *J. Oral Rehab.* 25 (1998) 485.
- [75] F.A. Mumpton, *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* 96 (1999) 3463.
- [76] J. Galindo, A. Elias, R. Piedra, en: G. Rodríguez-Fuentes, J.A. González (Eds.), *Zeolitas'91: Memorias de la 3ra. Conferencia Internacional sobre Ocurrencia, Propiedades y Usos de las Zeolitas Naturales*, La Habana, 1991, pp. 275-279.
- [77] A. Alvarez, M. González-Carvajal, R. Llanio, M. Cuevas, en: G. Rodríguez-Fuentes, J.A. González (Eds.), *Zeolitas'91: Memorias de la 3ra. Conferencia Internacional sobre Ocurrencia, Propiedades y Usos de las Zeolitas Naturales*, International Conference Center, La Habana, 1991.
- [78] T. González, A. Rodríguez, M. Delgado: *Actividad Proteolítica Gástrica en Ratas que Ingerieron Zeolita Natural con la Dieta*, Reporte Interno, Instituto Nacional de Higiene de los Alimentos, La Habana, 1991.
- [79] B. Cedré, C. Torres, G. Rodríguez-Fuentes, XII Congreso Latinoamericano de Microbiología (ALAM), Caracas, Venezuela, 1996.
- [80] R. Simón-Carballo, A. Fleitas, G. Rodríguez-Fuentes, J. Alvarez, *Rev. Cub. Invest. Biomed.* 14(1995) 116.
- [81] R. Simón-Carballo, A. Fleitas, J. Alvarez, G. Rodríguez-Fuentes, en: *Zeolite'97: Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites (Program and Abstracts)*, De Frede, Naples, 1997, pp. 106-108.
- [82] B. Concepción-Rosabal, G. Rodríguez-Fuentes, R. Simón-Carballo, *Zeolites* 19 (1997) 47.
- [83] A. Fleitas-Estévez, M. Derivet-Zarzabal, R. Simón-Carballo, L. Pérez Pérez, *Rev. Cubana Angiol. Cir. Vase.* 2 (2001) 10.
- [84] A. Fleitas-Estévez, M. Derivet-Zarzabal, R. Simón Carballo, C. Coma-Alfonso, *Rev. Cubana Angiol. Cir. Vase.* 2 (2001) 63.
- [85] A. Goodman-Gilman, L.S. Goodman, L.S. Gilman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, Editorial Médica Panamericana S.A. de C.V., Distrito Federal, 1991.

- [86] USDPI, Drug Information for the Health Care Professional, Rand Me Nally, Massachusetts, 1993.
- [87] W.C. Bowman, M.G. Rand, G.B. West, Farmacología, Ediciones Revolucionarias, La Habana, 1970.
- [88] M. Héctor, A. Iraizoz, P. Marchante, G. Rodríguez, II Encuentro Iberoamericano sobre las Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, La Habana, Cuba, 1996.
- [89] A. Rivera, Desarrollo de un Principio Activo con Propiedades Antiácidas, Tesis de Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas, Laboratorio de Ingeniería de Zeolitas, Universidad de la Habana, La Habana, 1995.
- [90] J.S. Fordtran, S.G. Morawski, C.T. Richardson, The New England J. Medicine 288 (1973) 923.
- [91] E.G.C. Clarke, Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1978.
- [92] Martindale, The Extra Pharmacopeia, The Pharmaceutical Press, Londres, 1993.
- [93] R. Simón-Carballo, G. Rodríguez-Fuentes, C. Urbina, A. Fleitas, Studies in Surface Science and Catalysis 135 (2001) 32.
- [94] I. Perdomo-López, Z. Weng Aleman, D. Montero-Garnache, A. Iraizoz-Colarte, G. Rodríguez-Fuentes, Rev. Cubana Farm. 33 (1999) 183.
- [95] NRIB, 1152: Quality requirements, Natural Zeolites for Pharmaceutical Industry, Drug Quality Control of Cuba, 1992.
- [96] N.F. Chelishchev, B.F. Volodin, B.L. Kriukov, Intercambio Ionico en Zeolitas Naturales de Alta Silica, Nauka, Moscú, 1988.
- [97] P. Hudec, A. Bucinská, J. Novansky, Morávek, E. Samajová, E. Kuvinyová, 8th International Zeolite Conference, Amsterdam, 1989.
- [98] Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, American Public Health Association, Washington DC, USA, 1975.
- [99] N. Castela-Papin, S. Cai, J. Vatie, F. Keller, C.H. Souleau, R. Farinotti, International Journal of Pharmaceutics 182 (1999) 111.
- [100] M.M.J. Treacy, J.B. Higgins, Collection of Simulated XRD Powder Patterns for Zeolites, Elsevier Science, Amsterdam, 2001.
- [101] K.V. Ragnarsdóttir, Geochimica et Cosmochimica Acta 57 (1993) 2439.

- [102] E.S. Dana, W.E. Ford, *Mineralogy Treatise*, Compañía Editorial Continental, S. A., México, 1973.
- [103] E.M. González, L.A. Reyes, F. Cruz, P. Pupo, Méndez, en: G. Rodríguez-Fuentes, J.A. González (Eds.), *Zeolite'91: Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites, Part. I*, La Habana, 1991, pp. 49-52.
- [104] M. Mir-Caraballo, *Análisis de Rietveld de Zeolitas Naturales Cubanas*, Tesis de Maestría en Ciencias Físicas, Laboratorio de Ingeniería de Zeolitas, Universidad de la Habana, La Habana, Cuba, 1996.
- [105] J.B. Nagy, P. Bodart, L. Hannus, I. Kiricsi, *Synthesis, Characterization and Use of Zeolitic Microporous Materials*, DecaGen Ltd., Szeged, 1998.
- [106] H. Lechert, W.D. Basler, *J. Phys. Chem. Solids* 50 (1989) 497.
- [107] K. Ciftci, Y. Capan, O. Öztürk, A. Atilla Hincal, *Pharmaceutical Research* 7 (1990).
- [108] W. Heim, H. Oelschläger, J. Kreuter, B. Müller-Oerlinghausen, *Pharmacopsychiat* 27 (1994) 27.
- [109] A. Farias, A.R. Ruiz-Salvador, A. Rivera, en desarrollo (2003).
- [110] O.E. Petrov, en: D. W. Ming, F.A. Mumpton (Eds.), *Natural Zeolite'93: Occurrence, Properties, Use*, International Committee on Natural Zeolites, Brockport, NY, 1995, pp. 271-279.
- [111] O.E. Petrov, T.A. Karamaneva, G.N. Kirov, *Doklady Bolgarskoi Akademii Nauk* - 37 (1984)785.
- [112] E.M. Flanigen, H. Khatami, H.A. Szymanski, *Adv. Chem. Ser.* 10 (1971) 201.
- [113] J.A. Alonso: *Estudio Metodológico Preliminar por Espectroscopia Infrarroja de Minerales Zeolíticos y Accesorios.*, Reporte Interno, Lab. J. I. del Corral, U. E. G. M. S., Ciudad de La Habana, 1990.
- [114] R.A. Nyquist, R.O. Kagel, *Espectros Infrarrojos de Compuestos Orgánicos (3800-45 cm⁻¹)*, Academic Press, New York, 1971.
- [115] G. Rodríguez-Fuentes, A.R. Ruiz-Salvador, M. Mir, O. Picazo, G. Quintana, M. Delgado, *Microporous and Mesoporous Materials* 20 (1998) 269.
- [116] M.L. Hair, *Infrared Spectroscopy in Surface Chemistry*, Dekker, inc., New York, 1967.
- [117] J. de la Torre, *Aplicación de la física computacional a la caracterización y localización estructural del Na₂CO₃ dentro de una cavidad zeolítica*, Laboratorio de Ingeniería de Zeolitas, Universidad de la Habana, La Habana, Cuba, 1998.

- [118] A.R. Ruiz-Salvador, J. de la Torre, A. Rivera, D.W. Lewis, en: P. Misaelides (Eds.), Zeolite'02: 6th International Conference on the Occurrence, Properties and Utilization of Natural Zeolites (Book of Abstracts), Thessaloniki, Greece, 2002, pp. 319-320.
- [119] T. Farias, A.R. Ruiz-Salvador, A. Rivera, *Microporous and Mesoporous Materials* 61 (2003) 117.
- [120] S. Budavari, *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, Merck and Co., Inc., New Jersey, 1989.
- [121] A. Lam, L.R. Sierra, G. Rojas, A. Rivera, G. RodriguezFuentes, L.A. Montero, *Microporous and Mesoporous Materials* 23 (1998) 247.
- [122] A. Lam, A. Rivera, en: A. Galarneau, F. Di Renzo, F. Fagula, J. Viedrine (Eds.), *Zeolites and Mesoporous Materials at The Dawn of the 21st Century*, Studies in Surfaces Science and Catalysis, Elsevier Science, Amsterdam, 2001, pp. 32-P-08.
- [123] R.T. Morrison, R.N. Boyd, *Organic Chemistry*, Allyn and Bacon, Inc., Boston, 1973.
- [124] B.M. Weckhuysen, A.A. Verberckmoes, I.P. Vannijvel, J.A. Pelgrims, P.L. Buskens, P.A. Jacobs, R.A. Schoonheydt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34 (1995) 2652.
- [125] D. Zhao, R. Szostak, L. Kevan, *Journal of Physical Chemistry B* 101 (1997) 5382.
- [126] G. Engelhardt, D. Michel, *High Resolution Solid State NMR of Silicates and Zeolites*, Wiley, New York, 1987.
- [127] S. Ramdas, J. Klinowski, *Nature* 308 (1984) 521.
- [128] E. Oldfield, R.A. Kinsey, K.A. Smith, J.A. Nichols, R.J. Kirckpatrick, *J. Magn. Reson.* 31 (1983)325.
- [129] F. Testa, F. Crea, G.D. Diodati, L. Pasqua, R. Aiello, G. Terwagne, P. Lentz, J.B. Nagy, *Microporous and Mesoporous Materials* 30 (1999) 187.
- [130] E. Lippmaa, M. Magi, A. Samoson, M. Tarmak, G. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981)4992.
- [131] C.A. Fyfe, J.M. Thomas, J. Klinowski, C.G. Gobbi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 22 (1983)259.
- [132] C.A. Fyfe, Y. Feng, H. Grondey, G.T. Kokotailo, H. Gies, *Chem. Rev.* 91 (1991) 1525.
- [133] M. Kato, S. Satokawa, K. Itabashi, en: H. Chon, S.-K. Ihm, Y.S. Uh (Eds.), *Progress in Zeolite and Microporous Materials*, Studies in Surface Science and Catalysis, Elsevier Science, Amsterdam, 1997, pp. 229-235.

- [134] A.R. Ruiz-Salvador, D.W. Lewis, J. Rubayo-Soneira, G. Rodriguez-Fuentes, L.R. Sierra, C.R. A. Catlow, *Journal of Physical Chemistry B* 102 (1998) 8417.
- [135] A.R. Ruiz-Salvador, A. Gomez, D.W. Lewis, G. Rodriguez-Fuentes, L. Montero, *Physical Chemistry Chemical Physics* 1 (1999) 1679.
- [136] A.R. Ruiz-Salvador, A. Gómez, D.W. Lewis, C.R.A. Catlow, L.M. Rodríguez-Albelo, L. Montero, G. Rodriguez-Fuentes, *Phys. Chem. Chem. Phys.* (2000) 1803.
- [137] G. Rodríguez-Fuentes, L.C. de Ménorval, E. Reguera, F. Chávez, in preparation.
- [138] G. Engelhardt, U. Lohse, E. Lippman, M. Tarsmak, M.Z. Magi, *Z. Anorg. Allog. Chem.* 482(1981)49.
- [139] J.M. Thomas, C.A. Fyfe, S. Ramdas, J. Klinowski, C.G. Gobbi, *J. Phys. Chem.* 86 (1982) 3061.
- [140] P.J. Grobet, P.A. Jacobs, H.K. Beyer, *Zeolites* 6 (1986) 47.
- [141] E.F. Rakiewicz, K.T. Mueller, T.P. Jarvie, K.J. Sutovich, T.G. Roberie, A.W. Peters, *Microporous Materials* 7 (1996) 81.
- [142] P. Bodart, J.B. Nagy, G. Debras, Z. Gabelica, P.A. Jacobs, *J. Phys. Chem.* 90 (1986) 5183.
- [143] A. Sani, L. Delmotte, C. Marichal, Z. Gabelica, C. Forte, *Eur. J. Mineral.* 13 (2001) 101.
- [144] E. Galli, A. Alberti, *Bull. Soc. Fr. Minéral. Cristallogr.* 98 (1975) 331.
- [145] K. Hayakawa, A. Dobashi, Y. Miyamoto, I. Satake, en: H. Chon, S.-K. Ihm, Y.S. Uh (Eds.), *Progress in Zeolite and Microporous Materials, Studies in Surface Science and Catalysis*, Elsevier Science, Amsterdam, 1997, pp. 2115-2121.
- [146] A.D. Vujakovic, M.A. Djuricic, M.R. Tomasevic-Canovic, *J Therm Anal Calorim* 63 (2000) 161.
- [147] J.H. O'Haver, L.L. Lobban, J.H. Harwell, E.A. O'Rear III, en: S.D. Christian, J.F. Scamehorn (Eds.), *Solubilization in Surfactant Aggregates*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1995, pp.277-295.
- [148] J.H. O'Haver, H. Jeffrey, en: R. Sharma (Eds.), *Surfactant Adsorption and Surface Solubilization*, American Chemical Society, Washington, DC, 1995, pp. 49-66.
- [149] I. Cherkaoui, V. Monticone, C. Vaution, C. Treiner, *Int. J. Pharm.* 176 (1998) 111.
- [150] I. Cherkaoui, V. Monticone, C. Vaution, C. Treiner, *Int. J. Pharm.* 201 (2000) 71.
- [151] S. Kwon-Lee, H.-S. Choi, *Bull. Korean Chem. Soc.* 22 (2001) 463.
- [152] *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3rd Ed.), The Pharmaceutical Society of Great Britain, London.

- [153] L.K. Koopal, T. Goloub, en: R. Sharma (Eds.), *Surfactant Adsorption and Surface Solubilization*, ACS Symposium Series 615, American Chemical Society, Washington, 1995, pp. 78-103.
- [154] M.J. Rosen, *Surfactants and Interfacial Phenomena*, John Wiley & Sons, New York, 1989.
- [155] Z. Li, R.S. Bowman, *Environ. Sci. Technol.* 31 (1997) 2407.
- [156] R.M. Barrer, en: L.B. Sand, F.A. Mumpton (Eds.), *Natural Zeolites: Occurrence, Properties and Uses*, Pergamon Press, Oxford-New York, 1978, pp. 385.
- [157] R.M. Barrer, S. Barrir, J. Klinowski, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. I* 76 (1980) 1038.
- [158] M. Gener-Batista, *Preparación y Caracterización de una Organo-Zeolita Intercambiadora de Aniones*, Tesis de Maestría en Ciencias Químicas, Laboratorio de Ingeniería de Zeolitas, Universidad de la Habana, La Habana, 2000.
- [159] A.D. Vujakovic, M.A. Djuricic, M.R. Tomasevic-Canovic, *J. Therm. Anal. Cal.* 63 (2001) 161.
- [160] B.-Y. Zhu, X. Zhao, T. Gu, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 84 (1988) 3951.
- [161] N.S. Fernandes, M.A. da Silva Carvalho Filho, R.A. Mendes, M. Ionashiro, *J. Braz. Chem. Soc.* 10(1999) 459.
- [162] A. Lam, A. Rivera, G. Rodríguez-Fuentes, *Microporous and Mesoporous Materials* 49 (2001) 157.
- [163] A. Lam, A. Rivera, en: P. Misaelides (Eds.), *Zeolite'02: 6th International Conference on the Occurrence, Properties and Utilization of Natural Zeolites (Book of Abstracts)*, Thessaloniki, Greece, 2002, pp. 193-194.
- [164] M.J.S. Dewar, E.C. Zebisch, F.H. Eamonn, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3902.
- [165] J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.* 10 (1989) 209.
- [166] J.J.P. Stewart, *QCP#455*.
- [167] R.T. Wilkin, H.L. Barnes, *Physics and Chemistry of Minerals* 26 (1999) 468.

Anexo A1: Requerimientos de la Norma Ramal Cubana para la utilización de la clinoptilolita natural purificada en la industria de medicamentos

NORMA RAMAL

	Minerales ZEOLITA	NRIB 1152
MINBAS	PARA LA INDUSTRIA DE MEDICAMENTOS Especificaciones	1992

Esta norma establece las especificaciones de la zeolita natural que corresponde a los tipos naturales de mena del Yacimiento Tasajeras, utilizada como materia prima para uso tópico y oral (en tratamiento de corta duración), en la industria de medicamentos.

1. Generalidades

1.1 Las zeolitas naturales son minerales compuestos por aluminosilicatos de feldspatos y cationes de tierras alcalinas, en los que prevalecen el sodio y el calcio y que contienen una cantidad muy variable de agua alojada en la cavidad del retículo cristalino, estando acompañadas de otras especies minerales, mayormente: calcita, feldspatos, cuarzo y otros. Los tipos de minerales secundarios presentes en los tipos naturales "de menas del yacimiento Tasajeras son clinoptilolita-heulandita y mordenita, con una mayor presencia de los primeros lo que explica su capacidad de intercambio selectiva con el ión amonio.

1.2 El sector del Yacimiento destinado a servir de materia prima para la industria de medicamentos se selecciona, aísla, protege y Controla de manera especialmente rigurosa para lo cual la industria extractiva debe confeccionar un proyecto de explotación específico para este sector el cual será aprobado por el Centro Nacional de Fondo Geológico (CNFG), para evitar cualquier tipo de contaminación.

1.3 El procesamiento industrial de la mena destinada a la industria de medicamentos se procesará en forma de lotes independientes, para evitar cualquier tipo de contaminación o mezcla con otros minerales o productos. El productor normará los pasos del proceso, incluido el almacenaje de la materia prima y productos intermedios, el control del proceso tecnológico y los parámetros de operación.

1.4 Su acción farmacológica la define como hemostático. Asociada a otras sustancias bactericidas, bacteriostáticas y antimicóticas, refuerza la acción de éstas por la característica que posee de absorber agua. Ejerce una efectiva acción desodorante.

Aprobada:
Fecha: Junio 92

ESTA NORMA ES OBLIGATORIA

Vigente:
Fecha: Dic/
92

1.5 En caso de existir cambio de yacimiento se realizará un estudio completo del nuevo mineral, elaborándose los documentos normativos complementarios que se requiera. En todos los 'casos la presente norma tendrfe solamente un carácter indicativo.'

2. Términos y definiciones

2.1 Lote: Cantidad del producto mineral natural, perteneciente a un mismo yacimiento, elaborado en un ciclo de producción (en nuestro caso corresponde a un turno de trabajo), en condiciones que garanticen su uniformidad y cumplan con los requerimientos exigidos para que se considere una materia prima farmacéutica

2.2 Para los restantes términos propios de la industria des medicamentos vfease la NC 26-04.

3. Especificaciones de los Indices de calidad

3.1 Especificaciones organolépticas

- Apariencia. Polvo
- Color. Verde grisfeceo
- Olor. Inodoro

3.2 Especificaciones físicas

- Humedad. Mfexímo 10%
- Qranulometría:
 - Por debajo de 0,045 mm (45 m) 95 % min.
 - Mayor de 0, 060 mm (60 m) 1 % máx.

3.3 Especificaciones Químicas

- Contenido de zeolitas total	min.	60 %
- Plomo	máx.	0,01 g/kg
- Arsénico	máx.	0,003 g/kg
- Cadmio	máx.	0,002 g/kg
~ Mercurio	máx.	0,005 g/kg

- Se certificará la no presencia de flúor como fase independiente por Difracción por Rayos X.

4. Condiciones de entrega

4.1 El productor garantiza como envase bolsas multicapas de 25 a 30 kg de peso.

4.2 Certificado de concordanciá• Cada lote se entrega acompañado de un documento debidamente acuñado y firmado por un funcionario autorizado de control de la calidad que pueda amparar la calidad del producto, en el cual aparecen los datos siguientes:

- Nombre del organismo
- Nombre y dirección de la empresa productora
- Nombre del producto (Zeolita para la industria de medicamentos)
- Número del lote Fecha de expedición
- Número de la norma o documento técnico que ampara las especificaciones de calidad del producto
- Acta del resultado de los análisis

5* ENVASE- etiquetado embalaje y marcación

5*1 Envase. El producto se envasa en bolsas de papel multicapas de 3 y 4 capas.

5.2 Etiquetado

- Etiqueta para el envase: Etiqueta de papel blanco que se coloca en la región central del envase o impreso sobre el mismo, quedando el texto horizontal y en el cual se indica lo siguientes
 - Nombre del producto (Zeolita para la Industria de Medicamentos)
 - Masa neta en kg
 - Nombre del organismo
 - Nombre y dirección del productor
 - Identificación del lote
 - Número de la norma que ampara el producto

5.3 Marcación. Las marcas gráficas que lleva el envase se corresponde con lo establecido en la NC 01-04 y la NC 01-04-1.

6. Inspección

Se realiza por parte del productor, el comprador o cualquier organismo autorizado. Los lotes del producto se aceptan si cumplen con las especificaciones de los requisitos de calidad, de acuerdo con los resultados de los métodos de ensayo y pasan la inspección por muestreo. Se verifica, además, el estado de los envases y el etiquetado o impresión.

6.1 Método de inspección. Se utiliza el método de inspección por variables para la comprobación de las especificaciones de calidad, teniendo en cuenta lo establecido en la NC 32-19 "Control de la Calidad. Muestreo de sólidos."

6.2 Plan de muestreo. De un lote del producto, que no exceda de un turno de trabajo, se toman 28 bolsas, 1 cada 15 minutos en el momento del envase o aleatoriamente si el producto está en estiba. De cada bolsa se toman 200 g de incremento, se unen para formar la muestra bruta. La muestra bruta se homogeniza y cuartea, separando una parte del cuarteo para muestra de laboratorio y la otra de testigo.

6.3 Procedimiento para la toma y preparaci6bn de la muestra

El material se coloca sobre una superficie plana y limpia en forma de anillo semiesférico, cuidando de mantener un grosor uniforme y utilizando una pala adecuada se forma una pila cónica. Cada porción se vierte sobre el vértice del cono desde diferentes posiciones abarcando toda su periferia. Posteriormente se golpea esta pila cónica hasta que adquiera de nuevo la forma de anillo semiesférico. Esta operación se repite de 3 a 4 veces. Finalmente, la pila cónica se cuartea utilizando la misma pala, dibujando una cruz sobre la pila de material. A continuación se toman dos partes opuestas diagonalmente como muestra y las otras dos se desechan. Las partes tomadas como muestras se homogenizan y cuartean nuevamente empleando el mismo procedimiento operativo hasta obtener una muestra final del tamaño deseado.

6.4 Identificación de la muestra final. La muestra final se identifica de la forma siguiente:

- Número de la muestra
- Nombre del producto
- Identificación del lote
- Lugar y fecha del muestreo
- Nombre y firma del muestreador

7- Método de ensayo

Se procede según lo establecido en las NRIB-1132 Zeolitas. Preparación de Muestras para análisis y ensayos de laboratorio; NRIB-1133 Zeolitas. Determinación de elementos nocivos (Pb, Cd, Hg, As y F); NRIB-199 Granulometría; NRIB- 525 Zeolitas. Determinación de la presencia mediante calores de inmersión; IMRIB-162 Determinación de humedad.

8. Transportación, manipulación, almacenamiento y conservación

8.1 Transportación y manipulación. Se utiliza un transporte limpio y seco desprovisto de cualquier sustancia que pueda contaminar el producto, con pisos y paredes libres de partes punzantes y desgarrantes. El producto se protege de las inclemencias del tiempo y se manipula tomando las precauciones que garanticen que los envases no sufran daños ni roturas y teniendo en cuenta los señalamientos de marcación.

8.2 Almacenamiento y conservación. El producto se almacena en locales cerrados, limpios, secos y a temperatura ambiente, evitando su contaminación con sustancias nocivas y la elevación de su humedad. Las bolsas se colocan sobre paletas de madera separadas a 0,60 m de las paredes, 0, 15 m del piso y 1 m del techo, de manera que las marcas de identificación queden visibles.

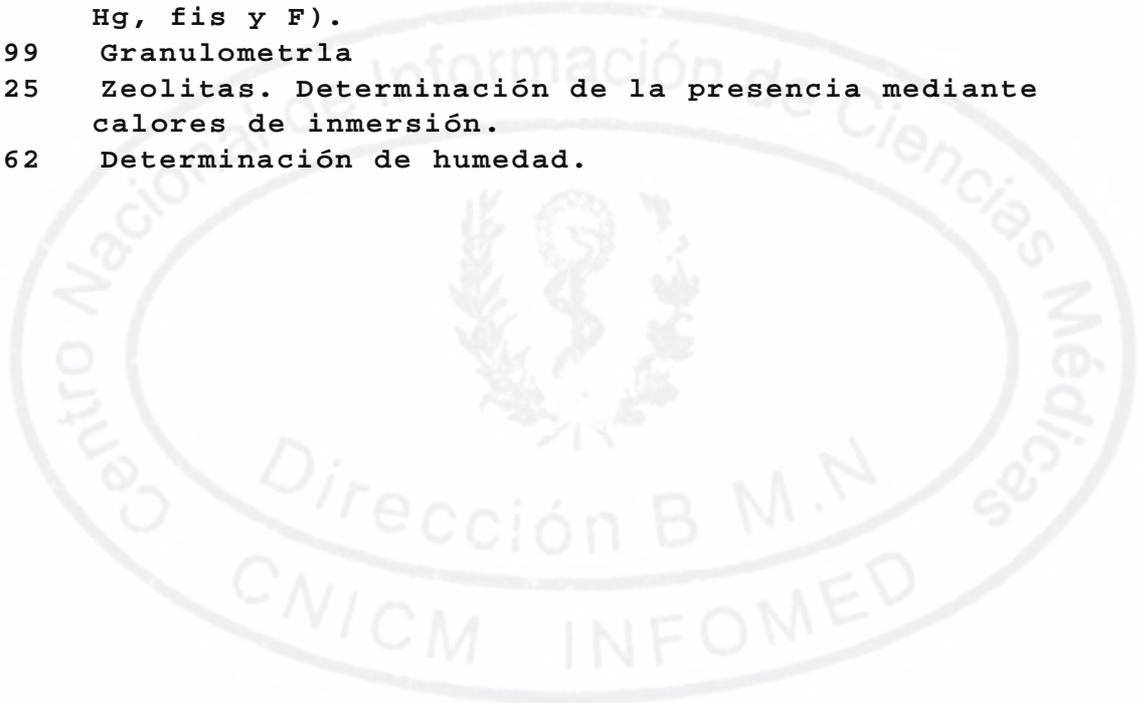
REFERENCIA

Normas Estatales de Referencia:

- NC 01-04 Ordenamiento y regulaciones generales. Marcas gráficas de las cargas. Reglas generales.
- NC 01-04-1 Ordenamiento y regulaciones generales. Marcas gráficas de las cargas. Marcas de manipulación.
- NC 66-04 Medicamentos. Términos, definiciones y símbolos.
- NC 92-19 Control de la Calidad. Muestreo de sólidos.

Normas Ramales de Referencia:

- NRIB-1132 Zeolitas. Preparación de (muestras para análisis y ensayos de laboratorio.
- NRIB-1133 Zeolitas. Determinación de elementos nocivos (Pb, Cd, Hg, fis y F).
- NRIB-199 Granulometría
- NRIB-525 Zeolitas. Determinación de la presencia mediante calores de inmersión.
- NRIB-162 Determinación de humedad.



Anexo A2: Estudios experimentales de la interacción de metronidazol y sulfametoxazol con NZ y algunas de sus formas catiónicas

Una de las problemáticas de interés por parte de la comunidad médico-farmacéutica en todo el mundo es la relacionada con la disminución de los efectos colaterales aparejados a los medicamentos y sus posibles interacciones con otros fármacos. Teniendo en cuenta la ausencia de toxicidad y de efectos adversos reportados para el caso de la zeolita natural clinoptilolita (NZ) en el organismo humano, se han elaborado varios principios activos zeolíticos (PAZ) con comprobada efectividad para el tratamiento de diversas patologías en el ser humano. Sin embargo, pocos son los estudios encaminados al estudio de la *interacción* de estos principios activos zeolíticos con fármacos convencionales. En el capítulo 4 de la presente tesis se estudió la interacción de NZ, y algunas formas catiónicas, con el ácido acetil salicílico. Considerando este antecedente, en el presente anexo mostramos brevemente un trabajo análogo, dirigido por la doctorante, sobre el comportamiento químico de las moléculas de metronidazol y sulfametoxazol en presencia NZ y algunas de sus formas catiónicas, con vistas a su posible co-administración [119]. La administración oral de estos fármacos puede provocar trastornos gastrointestinales que pueden llegar a ser severos y limitar en cierta medida su utilización. El empleo de formulaciones conjuntas de estos fármacos con principios activos zeolíticos se muestra como una opción muy atractiva desde el punto de vista de disminución de efectos adversos.

Obtención de los principios activos zeolíticos

Para la obtención de los diferentes materiales zeolíticos estudiados, se utilizó como materia prima la clinoptilolita natural purificada NZ. La composición química de NZ, y el proceso obtención de las zeolitas enriquecidas en sodio (NZ-Na) y calcio (NZ-Ca) -las cuales dan lugar a los diferentes principios activos zeolíticos- son los reportados en el capítulo 2 de la tesis.

El material zeolítico NZlav es el resultado de numerosos procesos de lavado realizados a NZ. El estudio de este material permite evaluar la influencia de las fases minerales no zeolíticas, presentes en la superficie de NZ debido al origen del mineral, en el proceso de interacción. Para su obtención, se pusieron en contacto 4 g de NZ con 400 ml de agua bidestilada (relación sólido- líquido 1:100), y se dejaron en agitación en zaranda por 24 horas. Luego, se centrifugó y se

cambió el agua de lavado. El proceso anterior se repitió cinco veces hasta obtener finalmente el material zeolítico denominado NZlav.

Estudios de interacción de metronidazol y sulfametoxazol con los materiales zeolíticos NZ, NZ- Na, NZ-Ca y NZlav.

Se prepararon soluciones de metronidazol y sulfametoxazol, de calidad farmacéutica, a una concentración de 0.5 mg/ml, para garantizar la completa solubilidad de ambos fármacos. Estas soluciones fueron estudiadas por espectroscopia Ultravioleta (UV) a diferentes valores de pH (1.2, 3.0, 5.5 y 8.0), con el objetivo de conocer la influencia de este parámetro sobre el fármaco en solución.

Los estudios de interacción se realizaron siguiendo el procedimiento descrito en el capítulo 2 de la presente tesis. La solución remanente después del contacto con los materiales zeolíticos se analizó por espectroscopia UV y el sólido resultante de la interacción se secó a 60 °C y posteriormente es caracterizado por espectroscopia IR de transmitancia.

Los materiales sólidos resultado de la interacción se caracterizaron mediante espectroscopia infrarroja de transmitancia. Las muestras fueron preparadas mediante la técnica de pastillas prensadas de Bromuro de Potasio (KBr) (previamente secado) con un 5 % de inclusión del material zeolítico a ser analizado.

Sistema Material Zeolítico - Solución Acuosa de Metronidazol: Resultados y discusión

Los resultados por espectroscopia UV de las soluciones de metronidazol a los diferentes valores de pH (1.2, 3.0, 5.5 y 8.0) antes de la interacción con los principios activos zeolíticos confirmaron que el máximo que identifica al metronidazol, a 277 nm [91] muestra una dependencia poco significativa con relación al pH, indicando una muy pequeña variación de los valores de absorbancia del metronidazol en solución para el rango de pH evaluado. Es de esperar que a pH 1.2 la molécula de metronidazol esté protonada debido al equilibrio de ionización [92], La protonación aparentemente no afecta la conjugación en el anillo aromático de la molécula, el cual es la responsable principal de la banda de absorción en el espectro UV.

Las diferencias entre las curvas de los espectros UV de la solución inicial y de las soluciones remanentes de metronidazol después de la interacción con NZ a los diferentes valores de pH son muy pequeñas, indicando una variación despreciable de los niveles de fármaco en solución después de la interacción. Por tanto, podemos concluir que no tiene lugar la adsorción de metronidazol por NZ dentro del rango de pH considerado. Esto constituye un resultado importante desde el punto de vista farmacéutico, en cuanto a interacciones se refiere, ya que sugieren que el principio activo zeolítico NZ y el metronidazol pueden ser administrados simultáneamente a un paciente sin ninguna pérdida de los efectos farmacéuticos individuales de cada uno de ellos durante su tránsito a través de todo el tracto gastrointestinal.

Por otra parte, es necesario señalar que no hay evidencias de degradación del fármaco en presencia de NZ para ningún valor de pH, ya que en los espectros UV no se observa ninguna variación en la banda característica de la molécula, ni tiene lugar la aparición de nuevas bandas que puedan denotar la presencia de productos de degradación.

Teniendo en cuenta que durante el proceso de purificación de la clinoptilolita natural no se eliminan totalmente todas las fases minerales no zeolíticas presentes en la roca, y considerando la influencia que pudieran tener estas fases en los procesos de adsorción superficiales, se decidió realizar algunos estudios de interacción con la muestra NZlav. Los estudios de interacción con NZlav sólo se llevaron a cabo a los valores de pH extremos (1.2 y 8.0).

La figura A2.1 muestra los espectros de absorbancia UV para la solución de metronidazol (MT) antes de la interacción y de las soluciones después del contacto con la zeolita NZlav. El espectro de la solución resultante de la interacción a pH 1.2 muestra una disminución medible de la concentración de fármaco. Esta disminución es de un 8% de la concentración inicial, que en términos de masa representa la captación de alrededor de 4 mg de metronidazol por 400 mg de NZlav. En la solución que fue puesta en contacto con el material a pH 8.0, no se observa variación de la concentración con respecto a la inicial, o lo que es lo mismo, NZlav no incorpora metronidazol a este valor de pH. En este caso tampoco se observan signos de degradación del fármaco a ningún valor de pH luego del contacto con el material zeolítico.

El hecho de que la NZlav muestre incorporación de metronidazol y la NZ no, puede ser explicado si consideramos que en el primer caso existe una mayor disponibilidad de la superficie zeolítica para la interacción. Cuando la NZ es sometida a varios procesos de lavado se están eliminando fases minerales no zeolíticas que se encuentran adosadas como láminas finas a la superficie y que impiden en cierta medida una interacción más efectiva entre el fármaco y la superficie zeolítica. Como se sabe, estos procesos de adsorción son de naturaleza superficial debido a que las dimensiones de la molécula de metronidazol no le permiten penetrar en los canales de la zeolita.

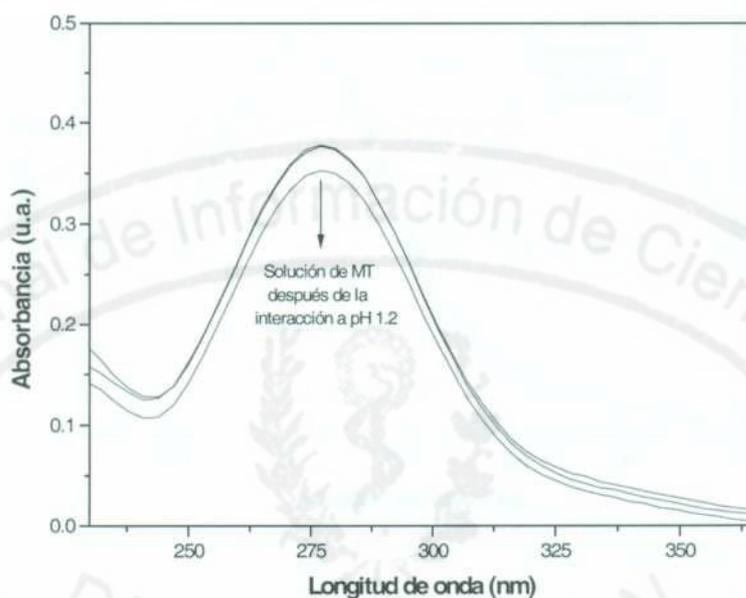


Figura A2.1 Espectros de absorción UV de la solución inicial de metronidazol y de las soluciones remanentes después de la interacción con NZlav a los valores de pH 1.2 y 8.0.

Los espectros UV de la solución inicial de metronidazol (MT) y de las soluciones después de la interacción con NZ-Na a los diferentes valores de pH se muestran en la Figura A2.2. A pH 1.2, tiene lugar una ligera, pero medible disminución en la absorbancia, sugiriendo una adsorción moderada de metronidazol por NZ-Na. Esta disminución corresponde sólo a un 5% de la concentración inicial de metronidazol.

En la medida que aumenta el pH de la solución de fármaco puesta en contacto con NZ-Na, disminuye la ligera incorporación de fármaco en el material. Este hecho está relacionado con el equilibrio de la molécula de metronidazol como una función del pH de la solución. A valores de

pH por debajo de su valor de pKa (2.5) la molécula está protonada, mientras que a valores de pH por encima del valor del pKa la misma es neutral. Por tanto, la interacción entre la molécula de metronidazol y los átomos de oxígeno del enrejado de la zeolita, que poseen una densidad de carga negativa, se verá favorecida a valores de pH menores que el valor de pKa cuando la molécula está cargada positivamente.

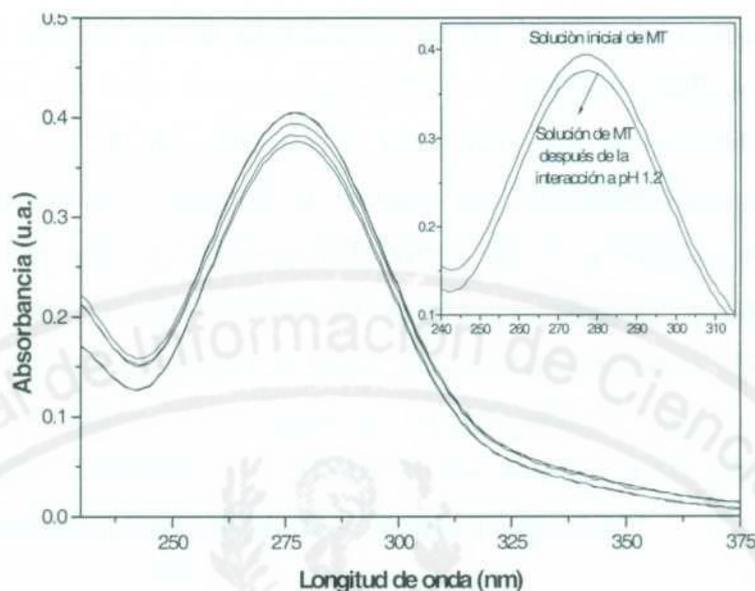


Figura A2.2 Espectros de absorbancia UV de la solución inicial de metronidazol antes de la interacción con NZ-Na, y de las soluciones remanentes después de la interacción a los diferentes valores de pH, de abajo hacia arriba 1.2, 3.0, 5.5 y 8.0.

Los resultados de la interacción de las soluciones de metronidazol con la zeolita NZ-Ca a los diferentes valores de pH son muy similares a los observados para la zeolita NZ-Na, o sea, la mayor disminución de la absorbancia se aprecia en la solución resultante de la interacción con el material zeolítico a pH 1,2. Si comparamos con la NZ-Na, la interacción con la NZ-Ca provoca una disminución levemente menor de la concentración de metronidazol en solución a este valor de pH. Al igual que en el caso anterior, la ligera incorporación de fármaco en el material disminuye a medida que aumenta el pH del sistema.

Durante el proceso de preparación de estos materiales para la obtención de las formas enriquecidas de sodio y calcio, tiene lugar un proceso de remoción de las fases minerales no

zeolíticas adosadas al mineral. Teniendo en cuenta este hecho y los resultados de las interacciones metronidazol - NZlav podemos sugerir que la eliminación de fases secundarias en NZ incrementa la adsorción de metronidazol por los materiales zeolíticos antes mencionados. Considerando la moderada adsorción de metronidazol por NZ-Na y NZ-Ca, no es posible correlacionar las diferencias observadas en ambas muestras con la naturaleza de los cationes.

Es muy importante señalar que la disminución de los niveles de metronidazol en solución después del contacto con todos los principios activos zeolíticos estudiados no supera el 8 % aproximadamente, o sea, 4 mg. Además, se comprobó que la molécula orgánica no sufre modificaciones estructurales al ponerse en contacto con los materiales zeolíticos. Esto sugiere que tanto los principios activos zeolíticos (NZ, NZlav, NZ-Na y NZ-Ca) como el metronidazol, pueden ser simultáneamente administrados sin pérdida apreciable de los efectos individuales de cada uno de ellos durante su tránsito a través de tracto gastrointestinal. Note que, de manera general, los resultados están en concordancia con los reportados por Lam y col. [162], los cuales se presentan de manera resumida en el Anexo 3, con relación a los estudios de interacción metronidazol-clinoptilolita a través de cálculos mecánico cuánticos.

Análisis de los sólidos resultantes de la interacción de los diferentes materiales zeolíticos con el metronidazol

Para este estudio sólo se registraron los espectros de los sólidos que fueron puestos en contacto con la solución de metronidazol a pH 1.2, ya que fueron los que mostraron una incorporación moderada de fármaco. A pesar de que los espectros se registraron con un 5% de inclusión del material a ser estudiado, en ningún producto aparecen bandas que evidencien la presencia de metronidazol, lo cual es un claro indicativo de que la cantidad de fármaco presente es muy pequeña y no puede ser detectada por esta técnica de análisis. Además, las bandas más importantes de la molécula de metronidazol aparecen a las mismas frecuencias de vibración que las bandas de la zeolita, las cuales son muy anchas e intensas.

Sistema Material Zeolítico – Solución Acuosa de Sulfametoxazol

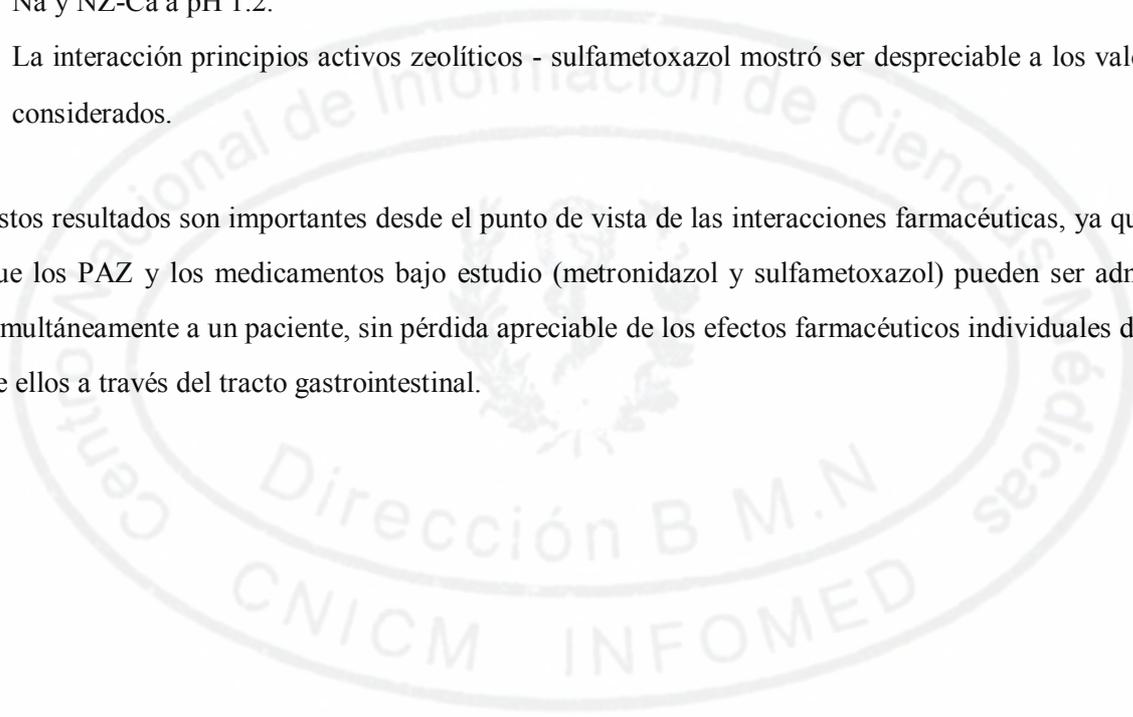
En los espectros UV de las soluciones de sulfametoxazol, antes de la interacción con los principios activos zeolíticos, se observa que, a valores de pH ácido, el máximo de absorción de la sulfa aparece a 268 nm, y, a pH relativamente básicos, aparece a 260 nm, según lo reportado en la literatura para el análisis químico de sulfas [91]. Los valores de absorbancia de la solución de sulfametoxazol muestran una clara dependencia con relación al pH, indicando una cierta variación de las propiedades de la sulfa en solución. Note que a valores de pH por debajo del valor de pKa del sulfametoxazol (5.6 según lo reportado en la literatura [92]) la molécula es estable en su forma protonada, particularmente en el grupo amino libre -NH₂. Por otro lado, el grupo -NH- muestra propiedades ácidas y es capaz de donar el protón a altos valores de pH. Es probable que ambos hechos afecten fuertemente el sistema conjugado de la molécula y por tanto el espectro UV. Es por ello que sólo consideraremos para los estudios de interacción con los diferentes principios activos zeolíticos los valores de pH extremos, 1.2 y 8.0, donde el sulfamethoxazole sólo está presente en solución en su forma catiónica y aniónica, respectivamente. En el caso de valores de pH intermedios (3.0 y 5.5) coexisten en solución las diferentes especies (molecular, catiónica y aniónica).

Los espectros de absorbancia UV para las soluciones de sulfametoxazol, antes y después del contacto con los diferentes materiales zeolíticos (NZ, NZ-Na, NZ-Ca y NZlav) a pH 1.2 y 8.0, muestran que la concentración de sulfa en solución permaneció prácticamente invariable, indicando la no captación de fármaco por los diferentes materiales. Este resultado pudiera ser explicado si se considera el carácter hidrofílico de NZ y de sus formas catiónicas (relación Si/Al = 5,3), y el carácter apolar de la molécula de sulfametoxazol, que implican la débil afinidad entre ambos productos en medio acuoso (donde las zeolitas muestran una preferencia absoluta por el agua). Desde el momento en que estos materiales no adsorben sulfametoxazol a ningún valor de pH estudiado es de esperar que su administración simultánea no afecte los efectos farmacéuticos de cada producto. Además, no se evidencia degradación del fármaco en presencia de los materiales zeolíticos, ya que no se observan variaciones de la banda característica del sulfametoaxol ni aparecen nuevas bandas en el espectro UV que denote la presencia de un producto de descomposición.

Conclusiones

- Se demostró, a través de los estudios por espectroscopia UV, que ninguno de los dos fármacos estudiados (metronidazol y sulfametoxazol) muestran signos de degradación después de su interacción con los diferentes materiales zeolíticos.
- Se comprobó que el metronidazol no es adsorbido por NZ, mientras que es adsorbido por NZlav, lo que demuestra la influencia de fases minerales no zeolíticas en el comportamiento de adsorción de metronidazol por NZ.
- Se comprobó la moderada incorporación de metronidazol, en su forma protonada, por las muestras NZ-Na y NZ-Ca a pH 1.2.
- La interacción principios activos zeolíticos - sulfametoxazol mostró ser despreciable a los valores de pH considerados.

Estos resultados son importantes desde el punto de vista de las interacciones farmacéuticas, ya que sugieren que los PAZ y los medicamentos bajo estudio (metronidazol y sulfametoxazol) pueden ser administrados simultáneamente a un paciente, sin pérdida apreciable de los efectos farmacéuticos individuales de cada uno de ellos a través del tracto gastrointestinal.



Anexo A3: Simulación computacional de la interacción de ácido acetil salicílico y metronidazol en modelos de clinoptilolita

El estudio de la estructura de las zeolitas, así como de los mecanismos de interacción que tienen lugar en sus canales constituye un reto importante de la comunidad científica internacional. En los últimos quince años, con el desarrollo y abaratamiento de las tecnologías de cómputo, los métodos teóricos se han unido al esfuerzo de diseñar y desarrollar materiales zeolíticos más eficientes. En este anexo se presentan algunos resultados de simulación computacional sobre las interacciones de ácido acetil salicílico y metronidazol en modelos de clinoptilolita y la influencia del agua en el sistema, de los cuales la doctorante es co-autora [121,122,162,163]. Tal y como se menciona en el texto de la tesis, los mismos contribuyen a la comprensión de los resultados de los experimentos realizados, especialmente en el capítulo 4.

Metodología y modelos de trabajo

En el estudio de la *adsorción de ácido acetil salicílico (ASA)* en clinoptilolita se utilizaron los métodos semiempíricos AM1 [164] y PM3 [165], implementados en el programa MOPAC 6.0 [166]. La estructura de la clinoptilolita fue reducida a modelos que reproducen las ventanas principales de los canales de 8 (M8R) y 10 miembros (M10R), Figura A3.1a y A3.1b, en los planos [100] y [001], respectivamente. El tercer modelo reproduce la parte superior de la celda elemental de esta zeolita, Figura A3.1c, en la dirección [100] y se denominó modelo superficial (MS). Estos modelos se obtuvieron de la estructura de la celda elemental de la clinoptilolita natural cubana. Por razones de tamaño, el ASA y el metronidazol no entran a los canales de la clinoptilolita por lo que sólo es posible su interacción con la superficie externa de los cristales.

En todos los modelos se estudió la estructura constituida solamente por átomos de silicio en posiciones tetraédricas (A). Se substituyó un átomo de silicio por uno de aluminio y como cationes de compensación se utilizaron sodio e hidrógeno y las estructuras se denominaron B y C, respectivamente. La relación Si/Al en la clinoptilolita está entre 4.25 y 5.25 por lo que en el modelo de ventana de 10 miembros, se llegó a substituir en posiciones T2 dos átomos de silicio por aluminio, y estas estructuras se denominaron B-2 y C-2 para el sodio y el hidrógeno, respectivamente. La estructura sódica permitió evaluar el comportamiento de las moléculas de

ASA y metronidazol frente a una elinoptilolita tipo sódica. Estas estructuras se corresponden con la muestra NZ-Na antes y después de la interacción con un medio, estudiadas en el capítulo 4 de la presente tesis.

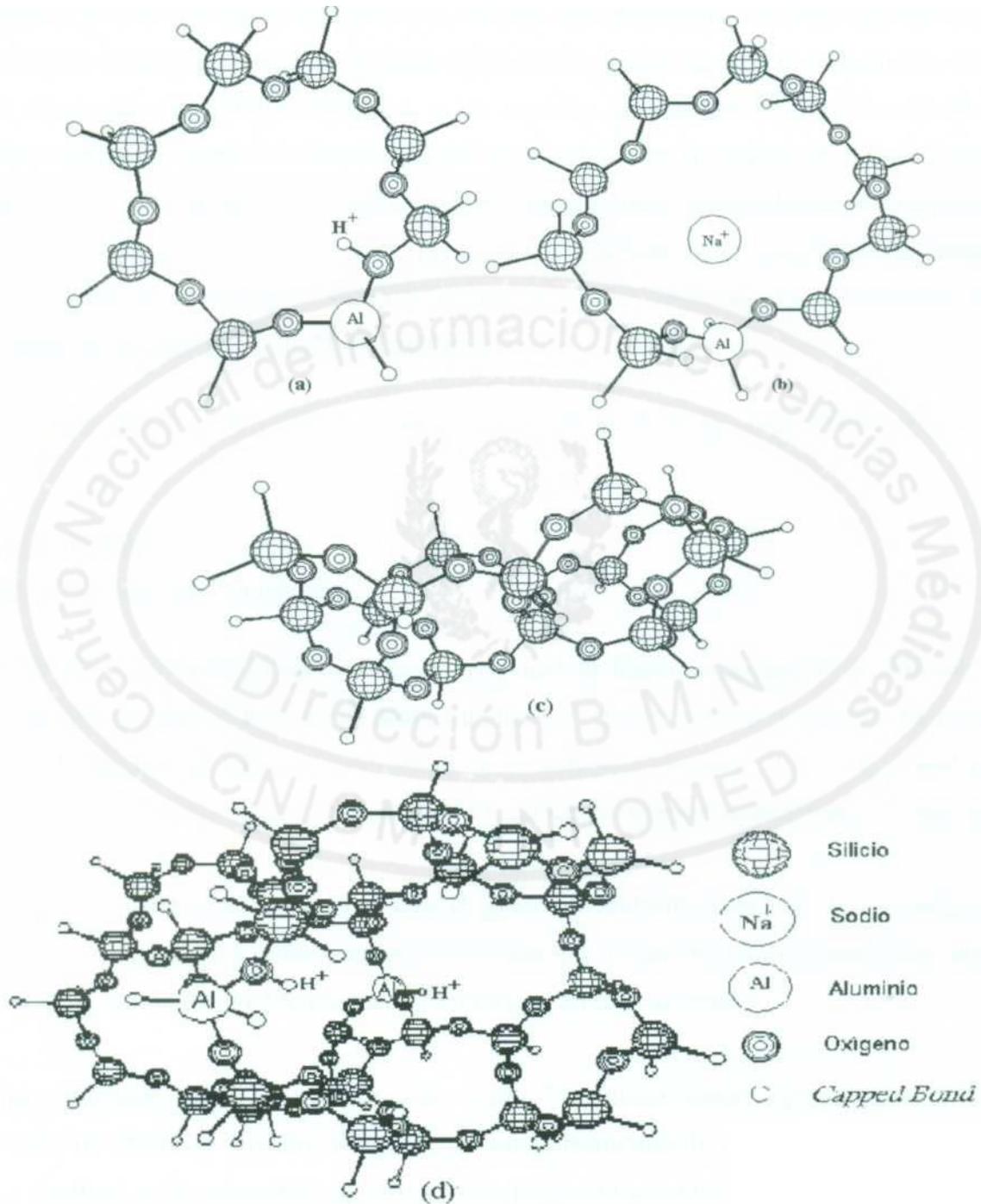


Figura A3.1. Modelos de elinoptilolita: (a), Modelo de ventana de 8 miembros; (b), Modelo de ventana de 10 miembros; (c), Modelo superficial y (d) Modelo de canales.

La molécula de ácido acetil salicílico se orientó en tres direcciones principales: con el grupo aromático, el grupo éster y el grupo ácido de frente a las diferentes estructuras. En el caso de la estructura silícica, solamente se estudiaron dos orientaciones: con el grupo aromático y con los dos grupos, el éster y el ácido de frente a la cavidad. Los estudios de *adsorción de metronidazol* se realizaron usando solamente el método AM1, sobre la base de que el estudio con ASA no arrojó diferencias entre ambos métodos, y los modelos de ventana de 8 y 10 miembros. En estudios recientes se modeló la interacción del agua incluida en la zeolita con ASA utilizando el método AM1. Para este fin, se empleó un modelo que reproduce los canales de la clinoptilolita, y al que se denominó modelo de canales (Figura A3.1d). Solamente se estudiaron las estructuras sódica y ácida. Se recomienda al lector interesado, buscar otros detalles relacionados con la modelación en las referencias [121,122,162,163].

Adsorción de ácido acetil salicílico y metronidazol en modelos de clinoptilolita: Resultados y discusión

Acido acetil salicílico:

- Modelo de ventana de 8 miembros

Las entalpías de adsorción determinadas en este modelo fueron todas negativas, lo cual indica que es posible la adsorción de ácido acetil salicílico en la estructura de la zeolita. El valor más negativo de entalpía de adsorción se obtuvo en la estructura de puro silicio ($-13.2 \text{ kcal mol}^{-1}$), seguido por la estructura ácida ($-9.4 \text{ kcal mol}^{-1}$) y por último la estructura sódica ($-5.7 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Este orden de estabilidad concuerda con el grado de hidrofobicidad de las estructuras. La estructura A (puro silicio) posee alta hidrofobicidad, por lo que es afín con moléculas apolares como el ASA, de ahí que el ASA se estabilizará mejor en este sistema.

Para las estructuras A y C, la geometría más estable fue aquella donde el grupo éster del ASA se encontraba de frente al modelo, mientras que en la estructura B la geometría más estable es aquella donde el anillo aromático se encuentra de frente al modelo. En la estructura B, cuando se orienta el grupo ácido de frente al modelo, la molécula experimenta una rotación y se orienta de tal manera que el grupo éster queda de frente al modelo. Estos resultados se pueden explicar si

tenemos en cuenta que el grupo éster y el anillo aromático son los de mayor número de átomos de hidrógeno en la molécula de ASA.

Cuando el anillo aromático se orienta de frente a las estructuras B y C, el orden encontrado en las entalpias de adsorción para el método AM1 se invierte, siendo más negativo el valor del AHa en la estructura B que en la estructura C.

Un hecho interesante se observó cuando el grupo éster del ASA se orientó de frente a la estructura C. En el sistema, además de la interacción entre los oxígenos de la estructura y los hidrógenos del ASA, existe una interacción del tipo puente de hidrógeno entre el protón del sitio ácido de la zeolita y el oxígeno del grupo éster, como puede verse en la Figura A3.2.

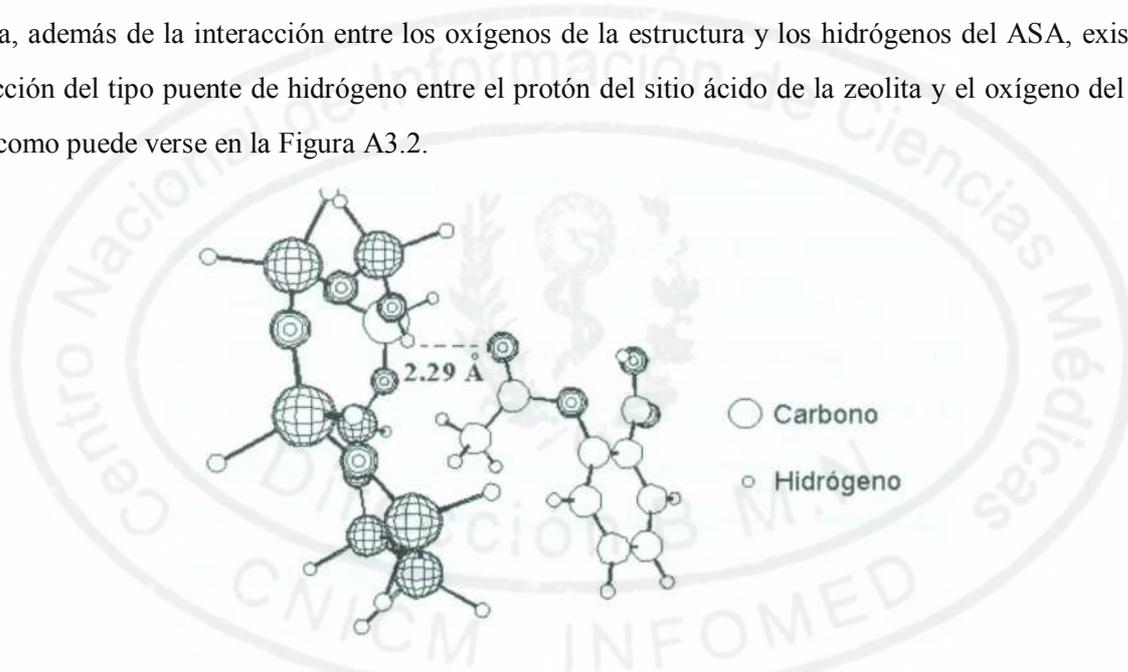


Figura A3.2 Molécula de ASA con el grupo éster orientado de frente a la estructura C del modelo de ventana de 8 miembros.

- Modelo de ventana de 10 miembros

En este modelo el ASA se adsorbió en todas las estructuras, siendo el valor de las entalpias de adsorción del mismo orden que los vistos hasta ahora.

No hay diferencias apreciables entre los resultados obtenidos para las estructuras con un catión de compensación (B y C) y las estructuras con dos cationes de compensación (B-2 y C-2). El método PM3 dió valores muy diferentes de entalpias de adsorción para las estructuras C y C-2, es por ello que se consideró que se está sobrestimando el valor de la entalpia de adsorción en la

estructura C-2. Para la mayoría de las estructuras los métodos AM1 y PM3 difieren en aproximadamente 2 kcal mol⁻¹ como promedio, excepto para las estructuras A y C-2, donde la diferencia está alrededor de 7 kcal mol⁻¹.

Los valores de entalpia de adsorción obtenidos son comparables con los reportados para el M8R. Sin embargo, para las estructuras A y C en el modelo de 8 miembros, las entalpías de adsorción fueron entre 2-3 kcal mol⁻¹ menores que en el modelo de 10 miembros. En la estructura B, se observó un comportamiento similar al de las estructuras A y C, pero cuando el grupo éster se ubicó de frente al modelo de 10 miembros, el valor de entalpia fue menor que el obtenido en el modelo de 8 miembros (aproximadamente 1-2 kcal mol⁻¹).

Los valores del potencial coulombiano calculado para este modelo son en valores absolutos menores que los obtenidos para el modelo de 8 miembros. Para las estructuras B y B-2, los potenciales calculados tienen valores positivos, siendo más positivo en la estructura con dos cationes de compensación (aproximadamente 1.0 V). En las estructuras C y C-2 los valores del potencial fueron negativos, no existiendo diferencias apreciables entre ellos. En este modelo, al igual que el modelo de 8 miembros se pudo establecer una correlación entre el potencial eléctrico calculado y los valores de entalpia de adsorción para las diferentes estructuras, observándose la misma relación obtenida en el M8R.

- Modelo Superficial

Como en los anteriores, aquí se obtuvieron valores negativos de entalpia de adsorción de ASA. Además, se observó el mismo orden para las AHa en las diferentes estructuras de este modelo. Las entalpías de adsorción obtenidas para el modelo superficial son comparables con los modelos menores, M8R y M10R.

Para la estructura B, el método PM3 reporta valores de AHa menores en 4-7 kcal mol⁻¹ que los encontrados por el AM1. Sin embargo, el método AM1 reprodujo mejor el proceso de adsorción en la estructura C, los valores de AHa son 5 kcal mol⁻¹ menores que en el PM3, pero estos resultados se invierten cuando el grupo ácido se orienta de frente al modelo.

Los valores del potencial coulombiano calculados para este modelo fueron todos positivos. El valor de potencial más positivo se obtuvo para la estructura B, seguido de la estructura C y por último de la estructura A. Esto indica que el proceso de adsorción estará más favorecido en las estructuras con menor potencial coulombiano positivo.

Influencia del agua en la estabilidad química del ASA

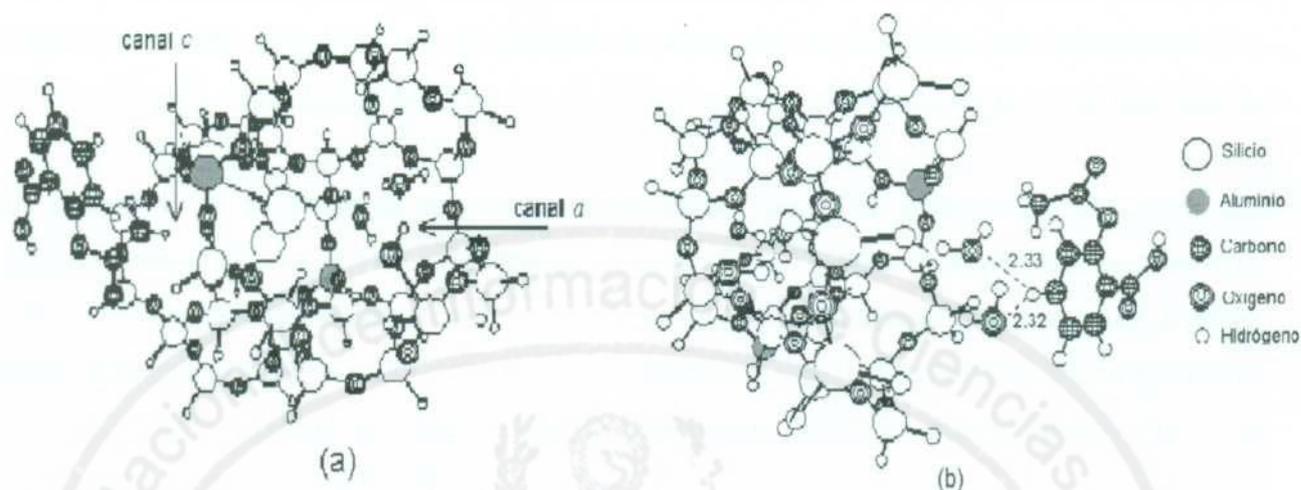
Como primer paso, se estudió la adsorción de cinco moléculas de agua en ambas estructuras de este modelo. En la estructura sódica se escogieron los valores más bajos de entalpía de adsorción que fueron de -48.5 y -45.4 kcal mol⁻¹. Es importante señalar que el valor de AHa por molécula de agua está alrededor de -10 kcal mol⁻¹. En estudios termodinámicos de hidratación de clinoptilolita sódica a 300°C [167] se reporta un AH por molécula de agua de -24.5 kcal mol⁻¹. La relación Si/Al de esta clinoptilolita es de 4.5, mientras que en la estructura del modelo de canal la relación es de 16, por lo que la diferencia está dada fundamentalmente por el aumento de la relación Si/Al en la estructura. Al ser mayor el número de átomos de aluminio, aumenta la cantidad de cationes de compensación y las moléculas de agua que estos coordinan y por tanto, el sistema se estabiliza mejor, se obtienen valores de AH más negativos. El objetivo es conocer la influencia del agua en la estabilidad química del ASA, y no reproducir con gran precisión el proceso de adsorción de agua en la clinoptilolita.

En el sistema ASA-agua-zeolita, el menor valor de entalpía de adsorción fue de -62.14 kcal mol⁻¹, correspondiendo a la adsorción de ASA -13.64 kcal mol⁻¹. Para la estructura sódica, se obtienen mejores valores de entalpía de adsorción de ASA que los obtenidos en los modelos de ventana. En la geometría final, Figura A3.3a, no se detectó ninguna interacción por puente de hidrógeno y la molécula de ASA se orientó con el grupo éster de frente al canal c del modelo de canal de clinoptilolita.

Empleamos el mismo procedimiento con la estructura ácida. Los tres valores más bajos de entalpía de adsorción fueron de -49.44, -48.393 y -49.46 kcal mol⁻¹, al igual que en la estructura sódica, el promedio de AHa por molécula de agua es cercano a -10 kcal mol⁻¹. El mejor resultado obtenido corresponde a una AHa del sistema ASA-zeolita-agua de -63 kcal mol⁻¹, que corresponde a una adsorción de ASA de -13.5 kcal mol⁻¹. Este valor es ligeramente superior al

obtenido en los modelos de ventana y muy similar al obtenido en la estructura sódica. En la Figura A3.3b se muestra la geometría final obtenida.

Como se puede ver, dos moléculas de agua se han ubicado muy cerca de uno de los hidrógenos del anillo aromático del ASA, a distancias de 2.32 y 2.33 Å, formando puentes de hidrógeno con el mismo. Al igual que en los modelos de ventana, la molécula de ASA se ubicó con el grupo



éster y el anillo aromático de frente al modelo, y el grupo ácido fue el que se ubicó mas lejos del modelo.

Figura A3.3. (a) Molécula de ASA de frente al canal *c* de la estructura sódica del modelo de canales, (b) de frente al canal *a* de la estructura ácida. Las moléculas de agua están dentro del canal. Los *capped bond* no aparecen señalados en la leyenda, pero son los átomos que completan las valencias de los aluminios y silicios.

Se comprobó que el ASA tiene diferentes orientaciones en cada estructura. En la estructura sódica el fármaco se localiza de frente al canal *c*, mientras que en la ácida está de frente al canal *a*, obteniendo en ambos casos valores similares de AHa. Este hecho sugiere que el catión de compensación presente en la estructura influye en la orientación del ASA y por lo tanto en su posición en el sistema. Resultados de este tipo no se observaron en los estudios en modelos de ventana, en los cuales la mejor adsorción de ASA en las estructuras ácida y sódica es por la ventana que representa al canal de 8 miembros, canal *c*. En ninguna de las estructuras, los grupos funcionales del ASA, el grupo éster y el grupo ácido interactúan con la estructura zeolítica ni con

las moléculas de agua. Por otro lado, la presencia de agua no parece provocar cambios químicos en la molécula de ASA.

Metronidazol:

- Modelo de ventana de 8 miembros

Cuando se orienta aleatoriamente la molécula de metronidazol a las diferentes estructuras de este modelo, los valores más negativos de entalpías de adsorción se obtuvieron para la estructura C ($-13.72 \text{ kcal mol}^{-1}$), seguida la estructura A ($-12.37 \text{ kcal mol}^{-1}$) y por último la B ($-7.52 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Los grupos de la molécula de metronidazol que más interactúan con las estructuras de este modelo fueron el $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ y en algunos casos el $-\text{CH}_3$. Cuando el grupo $-\text{NO}_2$ se orientó de frente a las estructuras ácida y sódica, la molécula salió expulsada del plano del modelo, experimentando una fuerte repulsión debido a la interacción de la densidad de carga negativa de este grupo y los oxígenos del modelo, que no permiten la aproximación del grupo $-\text{NO}_2$ a los cationes de compensación (H^+ y Na^+).

Cuando el fármaco se adsorbe en la estructura C, el sistema se estabiliza por la presencia de cuatro enlaces por puente de hidrógeno que se establecen entre todos los átomos de hidrógeno del grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ de la molécula de metronidazol y los átomos de oxígeno del modelo zeolítico. Además entre el oxígeno del mismo grupo y el protón H^+ existe una fuerte interacción, también del tipo de puente de hidrógeno. En la Figura A3.4 se muestran las cuatro distancias de puente de hidrógeno que están presentes en este sistema.

En la interacción con la estructura A (puro silicio), sólo dos hidrógenos del grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$, el hidrógeno del $-\text{OH}$ y otro del $-\text{CH}_2$, forman puentes de hidrógeno con oxígenos estructurales (2.21 \AA y 2.33 \AA). Como esta estructura no contiene cationes H^+ no es posible la interacción del oxígeno del grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y el protón del sitio ácido.

En la estructura B, la geometría final más estable presenta al $-\text{OH}$ del grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ de frente al modelo, y sólo existe una interacción por puente de hidrógeno entre el hidrógeno del grupo $-\text{OH}$ y un oxígeno del modelo (2.22 \AA).

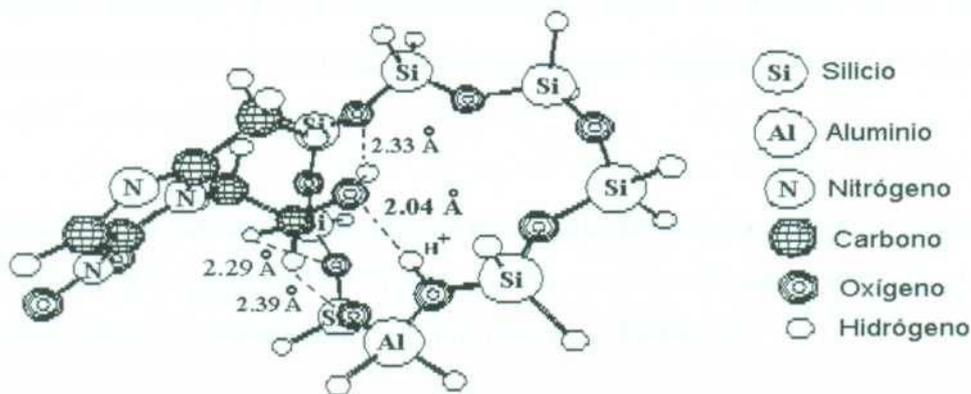


Figura A3.4 Molécula de metronidazol orientada con el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ y el grupo $-\text{CH}_3$ de frente a la estructura C del M8R. Las distancias de enlace por puente de hidrógeno están señaladas en la figura. Las valencias de los silicios y aluminios están completadas con *capped bond*.

Los resultados obtenidos permiten sugerir que la interacción responsable de la estabilidad de estos sistemas está asociada a la formación de puentes de hidrógeno. Mientras mayor es el número de enlaces por puente de hidrógeno, más alta es la entalpia de adsorción. La presencia de puentes de hidrógeno en la estructura ácida de este modelo, es un hecho importante a tener en cuenta, ya que la estabilidad del fármaco pudiera afectarse en un medio ácido. Sin embargo, en el caso de una clinoptilolita sódica, no se observa una interacción fuerte con la molécula de metronidazol, lo que constituye un aspecto importante desde el punto de vista farmacéutico si consideramos la posibilidad de obtener un producto combinado metronidazol-clinoptilolita.

- Modelo de ventana de 10 miembros

En este modelo la interacción de la molécula de metronidazol es ligeramente diferente. Las dimensiones del mismo son $4.4 \times 7.2 \text{ \AA}$, y es más ancho que el M8R. Por lo tanto los átomos de oxígeno de ambos lados del modelo están más separados entre sí y para la molécula de metronidazol será más difícil interactuar con estos átomos de oxígeno formando puentes de hidrógeno.

La molécula de metronidazol se adsorbió mejor en la estructura A ($\Delta H_{\text{ads}} = -8.34 \text{ kcal mol}^{-1}$), seguida por la C ($\Delta H_{\text{ads}} = -8.21 \text{ kcal mol}^{-1}$) y por último la B ($\Delta H_{\text{ads}} = -7.52 \text{ kcal mol}^{-1}$). Las entalpias de adsorción de las estructuras A y C son muy cercanas, mientras que difieren del valor

obtenido para la estructura B. Un comportamiento similar se observó en el M8R. En las estructuras con dos cationes, B-2 y C-2, los valores de ΔH_a obtenidos fueron de $-5.79 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $-2.92 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente.

En este modelo las geometrías finales más estables correspondieron a aquellas donde los grupos con más átomos de hidrógeno, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{CH}_3$, estaban ubicados de frente al modelo. En algunos casos se establecieron interacciones por puente de hidrógeno.

En la geometría final obtenida para la estructura A, la molécula de metronidazol se ubicó orientando el grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ de frente al centro del modelo, y no se observaron interacciones por puente de hidrógeno en el sistema (ver Figura A3.5). En la estructura C, se encontraron dos puentes de hidrógeno, entre dos átomos de hidrógeno del grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$, el hidrógeno del $-\text{OH}$ y otro del $-\text{CH}_2$ con oxígenos estructurales. Para la estructura B, sólo se encontró un puente de hidrógeno en la geometría final, como resultado de la interacción entre el hidrógeno del grupo $-\text{CH}_3$ y un oxígeno del modelo (2.24 \AA).

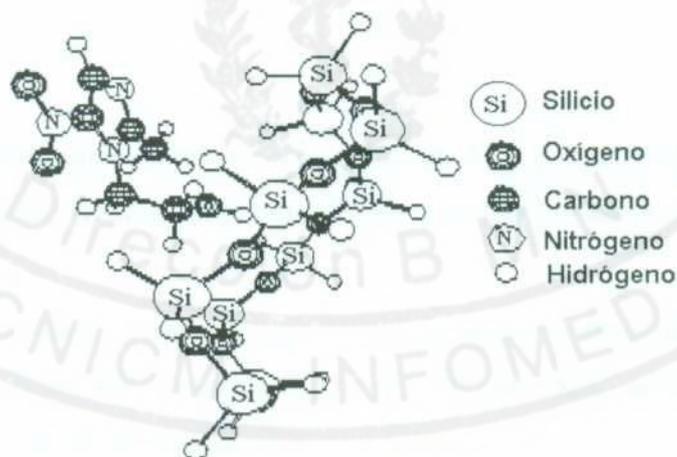


Figura A3.5 Molécula de metronidazol frente a la estructura A del modelo de 10 miembros, con el grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ de frente al modelo. Nótese que la figura muestra una vista lateral del modelo.

A diferencia del M8R, en el modelo de ventana de 10 miembros el valor de la entalpía de adsorción no es proporcional al número de enlaces por puente de hidrógeno presentes en el sistema. Esto pudiera explicarse si tenemos en cuenta que estamos en presencia de un modelo más ancho, lo que dificulta que la molécula de metronidazol quede cerca de los laterales del

modelo, dificultándose de este modo la interacción con oxígeno de ambos lados. Por lo tanto, en este modelo está presente una interacción diferente. Por ejemplo, en la estructura A, con el valor de entalpia de adsorción más negativa y sin ningún enlace por puente de hidrógeno, la interacción que prevalece en el sistema es la interacción coulombiana entre la molécula de metronidazol y el potencial negativo de la estructura.

En las estructuras con dos cationes de compensación, no se observó interacciones del tipo puente de hidrógeno. La presencia de estos cationes en el modelo, dificulta la aproximación de la molécula de metronidazol a la estructura.

Los valores de entalpia de adsorción obtenidos en este modelo son de menor valor que los reportados en el M8R, lo que sugiere la posibilidad de despreciar cualquier interacción química y considerar sólo una adsorción física de la molécula de metronidazol en la estructura. En ningún caso el grupo $-NO_2$ de la molécula de metronidazol interacciona con la estructura de clinoptilolita, lo cual indica que el grupo biológicamente activo del metronidazol no está afectado por la interacción con clinoptilolita. El mismo resultado se obtuvo para el M8R.

Conclusiones

- Los resultados señalan una adsorción física, débil, de ASA y metronidazol en los modelos de clinoptilolita estudiados, aunque en el caso del metronidazol están presentes interacciones por puente de hidrógeno.
- En los modelos de ventana es mayor la adsorción en las estructuras ácidas y puro silicio que en las estructuras sódicas. En el modelo de canales, el valor de la entalpia de adsorción en las estructuras ácidas y sódicas es muy similar.
- Los grupos funcionales con más átomos de hidrógeno son los que más interaccionan con los modelos de clinoptilolita. Ellos son el grupo éster y el anillo aromático del ASA y los grupos $-CH_2-CH_2-OH$ y $-CH_3$ del metronidazol.
- En ningún caso, los grupos biológicamente activos de los fármacos interactúan con los modelos de clinoptilolita.

La mayoría de estas conclusiones refuerzan los resultados experimentales reportados en el capítulo 4 de la presente tesis, con relación a la naturaleza de las interacciones.

Anexo A4: Listado de las publicaciones y participación en eventos de la autora, y proyectos de investigación, relacionados con la tesis A4.1 Artículos publicados que avalan la tesis:

1. **Rivera, A.**, Farias, T., Ruíz-Salvador, A. R., de Ménorval, L.C. (2003): Preliminary characterization of host systems based on natural clinoptilolite, *Microporous and Mesoporous Materials*, 61, 249-259.
2. **Rivera, A.**, Rodríguez-Albelo, L.M., Rodríguez-Fuentes, G., Altshuler, E. (2001): Interaction studies between aspirin and purified natural clinoptilolite. *Studies in Surface Science and Catalysis*, Elsevier Science, Amsterdam, 135, 32-P-07.
3. **Rivera, A.**, Rodríguez-Fuentes, G., Altshuler, E. (2000): Time evolution of a natural clinoptilolite in aqueous medium: Conductivity and pH experiments, *Microporous and Mesoporous Materials*, 40, 173-179.
4. **Rivera, A.**, Rodríguez-Fuentes, G., Altshuler, E. (1998): Characterization and neutralizing properties of a natural zeolite/Na₂CO₃ composite material, *Microporous and Mesoporous Materials*, 24, 51-58.
5. **Rivera, A.**, Rodríguez, G., Reguera, E., Torres, E., Machado, F. (1997): Characterisation of active principles derived from natural clinoptilolite modified with sodium carbonate, in *Program and Abstracts in Zeolite'97, 5th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites*, Naples, Italy, pp. 255-257. (Extended abstract).

A4.2 Manuscrito en preparación que avala la tesis

- 1 **Rivera, A.**, Farias, T.: Drug delivery systems based on natural clinoptilolite-surfactans composites, aceptado en 14th International Zeolite Conference, South Africa, April 2004.

A4.3 Artículos publicados relacionados con la tesis:

- 1 Farias, T., Ruiz-Salvador, A. R., **Rivera, A.** (2003): Interaction studies between drugs and a purified natural clinoptilolite, *Microporous and Mesoporous Materials*, 61, 117-125.
- 2 Ruiz-Salvador, A. R., de la Torre, J., **Rivera, A.**, Lewis, D. W. (2002): Carbonate inclusion in clinoptilolite: a computer modeling study, in: P. Misaelides (Eds.), *Zeolite'02: 6th International Conference on the Occurrence, Properties and Utilization of Natural Zeolites*, Thessaloniki, Greece, pp. 319-320. (Book of Abstracts).
- 3 Lam, A., **Rivera, A.** (2001): Channel model for the Theoretical study of aspirin adsorption on clinoptilolite. Water influence. *Studies in Surface Science and Catalysis*, Elsevier Science, Amsterdam, 135, 32-P-08.
- 4 Lam, A., **Rivera, A.**, Rodríguez-Fuentes, G. (2001): Theoretical study of metronidazole adsorption on clinoptilolite. *Microporous and Mesoporous Materials*, 49, 157-162.
- 5 Lam, A., Sierra, L.R., Rojas, G., **Rivera, A.**, Rodríguez, G., Motero, L. (1998): Theoretical study of the physical adsorption of aspirin on natural clinoptilolite, *Microporous and Mesoporous Materials*, 23, 247-252.

A4.4 Otras publicaciones de la autora relacionadas con el tema

- 1 Linares, C. F., Goldwasser, M. R., Machado, F., **Rivera, A.**, Rodríguez-Fuentes, G., Barrault, J. (2000): Advantages of base exchanged natural clinoptilolite as a catalyst for the Knoevenagel reaction, *Microporous and Mesoporous Materials*, 41, 69-77.
- 2 Garfías, E., **Rivera, A.**, Rodríguez-Fuentes, G., Romero, M.A. (1998): Morphological- Microanalytical Study of a Na₂CO₃-Containing Natural Clinoptilolite. *In Proceedings of the International Conference on Electronic Microscopy 14*, Cancún, México, Volume II, p. 543.
- 3 Lam, A., Sierra, L. R., **Rivera, A.**, Rodríguez, G. (1997): Theoretical study of aspirin

adsorption in natural zeolites, in *Program and Abstracts, Zeolite'97, 5th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites*, Naples, Italy, pages 54-56. (Extended abstract).

- 4 Tacoronte, J. E., Cabrera, M. T., Rodríguez, G., **Rivera**, A., Amaya, H., Zaido, A. (1997): Use of Cuban natural zeolite on sterification and oxidation processes, in *Program and Abstracts in Zeolite'9, 5th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites*, Naples, Italy, pages 277-278. (Extended abstract).
- 5 Rodríguez, G., Iraizoz, A., Barrios, M. A., **Rivera**, A., Concepción, B., Torres, J.C., Simón, R., Perdomo, I., Zaldivar, V., Ruiz, A.R., Mir, M., Lam, B., Gener, M., Cedré, B. (1997): *Pharmacological action of modified clinoptilolite*, in *Program and Abstracts in Zeolite'9, 5th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites*, Naples, Italy, pages 258-270.(Extended abstract).

A4.5 Principales eventos científicos donde han sido presentados los resultados

- Zeolite '02, 6th International Conference on the Occurrence, Properties and Utilization of Natural Zeolites, Grecia, 2002.
- 13th International Conference on Zeolites, International Zeolite Association, Francia, 2001.
- 12th International Conference on Zeolites, Baltimore, USA, 1998.
- III Congreso Internacional, Sociedad de Química, Habana, Cuba, 1998.
- Primer Taller Nacional de Materiales Compuestos, Composites'98, Habana, Cuba, 1998.
- V Taller Iberoamericano de Tamicos Moleculares. Venezuela, 1997.
- Zeolite'97, 5th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites, Italy, 1997.
- Primer taller de Modelación Molecular y Aplicaciones Habana'97.

A4.6 Proyectos de investigación relacionados con la tesis y el tema

Proyectos en ejecución

1. Study and characterization of new microporous materials with potential application in the development of drugs, Third World Academic of Science (TWAS, 2001), **Jefe MSc. Aramis Rivera.**
2. Estudio y caracterización de nuevos materiales microporosos con potencial uso en el desarrollo de fármacos (Alma Mater UH, 2000) **Jefe MSc. Aramis Rivera.**
3. Caracterisation et developpement de zeolithes naturelles comme support de médicaments. (Proyecto Bilateral Cuba-Francia, 2002). Jefe Dr. Gerardo Rodríguez-Fuentes.
4. Modelación computacional de la estructura y reactividad de materiales microporosos y su interacción con moléculas de interés farmacéutico y petroquímico (Alma Mater 2002). Jefe Dra. Anabel Lam.
5. Análisis de “high throughput screening” en el desarrollo de compósitos orgánicos e inorgánicos (Alma Mater, 2002) Jefe Dr. A. Rabdel Ruiz Salvador.
6. Sólidos porosos para separar mezclas de gases (Alma Mater, 2002). Jefe M.Sc. Jorge Balmaseda.

Proyecto presentado a concurso (en espera de respuesta)

Microporous Inorganic Solids as Support for Sustained Slow Release of Pharmaceutical, Wellcome Trust (aprox. 240 mil USD), **Jefe MSc. Aramis Rivera**, Co-Jefe A. Rabdel Ruiz Salvador.

Agradecimientos

Está claro que para nada mi fuerte es la poesía, ni las bellas palabras, y es por ello que prefiero ser un tanto natural y directa, y no tan exquisita, a la hora de agradecerle a todos aquellos que me ayudaron en las diferentes etapas de este largo trabajo, que es la tesis de doctorado. El orden en que se presentan los agradecimientos no es sinónimo de preferencia ni nada que se le parezca.

Quiero comenzar agradeciéndole a mis tutores por su confianza, apoyo y colaboración. A Gerardo agradezco, en especial, por su paciencia y por abrirme las puertas del laboratorio hace ya algún tiempo.

A mis amigos del laboratorio de zeolitas, los cuales no sólo me apoyaron espiritualmente, sino que me ayudaron desde el punto de vista profesional. En particular, quiero agradecer a mi amigo Rabel por sus valiosos consejos y discusión de resultados, que si bien en muchas ocasiones no había manera de que nos pusiéramos de acuerdo, también puedo decir que es lo natural cuando sin remedio un experimental y un teórico intentan ponerse de acuerdo. No puedo dejar de mencionar a Tania, que además de ser la alumna de maestría, también fue la colega en la escritura y discusión de resultados, y la amiga durante las tantas horas de trabajo nocturnas en el laboratorio. Y en el caso de la amiga Anabel, teórica con quien primero colaboré, quiero darle las gracias a pesar de las majaderías mutuas por su apoyo sincero en aquellos momentos en los que estaba un tanto sola, y tenía que sacar trabajo en tiempo real. A la Mavita, Inocente, Maritza, Eduardo, Omitzu y Beatriz por su amistad y cariño, y ayuda cuando los necesité.

A mi amiga Gelsys por su amistad incondicional, que aunque estamos n-tiempo sin tirarnos una llamadita, y aparentemente no preocuparnos la una por la otra, ambas sabemos que siempre estamos ahí para cualquier eventualidad.

Al laboratorio de Análisis Estructural, en especial a Ariel y Roque por su amistad, ayuda y amabilidad con relación a los difractogramas de las diferentes muestras aquí presentadas.

Al laboratorio de Superconductividad en pleno, en especial a Sergio García por su amistad y por tirarme los más disímiles cabos, al igual que a Alfo y al Clarito. A Emilio, por “destrabar” el equipo de análisis térmico en un raptó de ingenio.

A Gerlyn por su continua disposición para echar una mano con los infrarrojos.

A los amigos del laboratorio de análisis químico del IMRE, Juanito, Boza, Manolete, Anaisa, Beatriz, Rosita, Pomares, Sheila y Mercy, por los consejos y ayuda con los análisis por A.A y ICP.

A Joelis por las más variadas molestias ocasionadas por la aquí presente.

Al Laboratorio de Magnetismo, especialmente a Sergio Díaz, Ariel y Gustavo.

A los oponentes de la predefensa, Hilda María y Edilso, por sus críticas y comentarios, que sin lugar a dudas resultó en una muy acertada mejora del manuscrito. En particular, quiero darle las gracias a Hilda María por su extensa, pero paciente y excelente revisión del manuscrito.

A los colegas del CIDEM, a Nicté, Reynaldo, Alfredo, Ester y Néstor por su amistad y gran ayuda cuando no tenía quien me echara una mano con las mediciones por Ultra- Violeta.

A Irela, María Aurora, Tony, Ofelia, Mirta, y al claustro de profesores del IFAL, por su amistad, y por contribuir a mi formación profesional.

De igual manera quiero mencionar el soporte científico-material brindado por los colegas del CNRS, en especial en la persona del amigo Ménorval.

Al amigo Dewi por su continua disposición en ayudar en lo que fuera necesario.

A Olga María por su amable disposición siempre que necesité que me ayudara y orientara con el papeleo burocrático.

A Nancy por su continua ayuda en las diferentes etapas burocráticas, que no son pocas, pollas que debemos pasar antes de llegar aquí.

A Luis Mariano, por su hospitalidad en el edificio de Física: su casa.

A Ernesto Turiño, quien ya no está entre nosotros ¿quién podría no agradecerle?.

Bueno, ahora viene la parte filial del asunto:

A Mercedes, mi suegra, por el continuo apoyo, por cubrir la retaguardia para que yo pudiera seguir y llegar.

A mi buena y adorable madre, a mi padre, a mi hermana, y a mi sobrino, por su amor, cariño, paciencia, que para nada fue poca, y por el tremendo apoyo emocional en momentos duros cuando todo parecía medio perdido.

Por último, y sin llegar a un resblandecimiento total de cerebro por razones sentimentales, me gustaría decirle a Ernesto que es muy importante en mi vida, no sólo en lo personal, sino también en lo profesional por haber contribuido sobremanera a mi formación y desarrollo.

A todos, muchas eradas.



Aramis.