

Productos Naturales

Universidad de La Habana. Instituto de Farmacia y Alimentos

EVALUACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DE EXTRACCIÓN DE CINCO PRESENTE EN UNA ZEOLITA ACTIVADA

Mercedes Machúa Veitía,¹ Hilda M. González San Miguel,² Aurelio Boza Carbonel,³ Tsujako Keiko Uyema⁴ y Mayelín Díaz González⁵

RESUMEN

Los productos activos zeolíticos (PAZ) están enriquecidos con un catión que en nuestro caso determina su acción antimicrobiana. Se establecieron las condiciones para la extracción de este elemento, considerando las características intrínsecas de esta materia prima y sus formas terminadas tabletas y cremas. Se realizan diferentes tratamientos a las muestras optimizando las condiciones de trabajo. La determinación del contenido de cinc se realiza por fluorescencia de rayos X y espectrofotometría de absorción atómica. Se estableció el ataque triácido con H_2SO_4 , HNO_3 (2:3) y HCl como óptimo para el tratamiento de cremas y tabletas, mientras que el principio activo (PAZ) se trató con intercambio iónico.

Descriptores DeCS: CEOLITAS/uso terapéutico; ESPECTROMETRIA POR RAYOS X/métodos; ESPECTROFOTOMETRIA POR ABSORCION ATOMICA/métodos; INTERCAMBIO IONICO.

La utilización de la zeolita natural en el tratamiento de diversas enfermedades constituye en estos momentos un campo de especial interés porque permite la introducción de principios activos naturales en la Industria Farmacéutica (Perdomo I. Desarrollo de medicamentos antimicrobianos a partir de un producto activo zeolítico.

Tesis en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Cuba. 1998).

Dadas las evidencias tecnológicas y preclínicas se ha evaluado la posible utilización de este medicamento dentro de la terapéutica cubana. Para llegar a éste es

¹ **Master en Ciencias. Aspirante Investigadora.**

² **Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Auxiliar.**

³ **Licenciado en Química. Investigador Agregado.**

⁴ **Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Reserva Científica.**

⁵ **Técnica en Química.**

necesario el desarrollo de técnicas de análisis para el control de calidad de estas formulaciones, y como paso previo, se impone el tratamiento de la materia prima y sus productos terminados.

En el desarrollo del presente trabajo se consideraron los factores que pueden modificar el intercambio iónico como, el tamaño de partícula de zeolita, temperatura, tipo de catión intercambiable, tiempo de intercambio, procedimiento de trabajo empleado (Rodríguez G. Propiedad físico-química y aplicaciones industriales de la clinoptilita natural. Tesis en opción al grado científico de Doctor. CNIC. Cuba, 1988).

A partir de estos elementos se establecen las condiciones óptimas para el tratamiento de materia prima, así como tabletas y cremas que contienen producto activo zeolítico. La efectividad de los tratamientos fue evaluada mediante la determinación de cinc por fluorescencia de rayos X (FRX) y espectrofotometría de absorción atómica (EEA).

MÉTODOS

Reactivos. Todos los reactivos utilizados fueron calidad analítica p.a. Se prepararon soluciones de concentración 0,5 mol/L de cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de amonio y ácido clorhídrico.

Equipos. Se emplearon espectrofotómetro de absorción atómica con llama Pye Unicam SP 9-800 Phillips y espectrofotómetro secuencial de rayos X VRA-30 Carl Zeisslena.

Optimización del tiempo de intercambio. Se realiza un reflujo por el procedimiento clásico. Una muestra de 250 mg de PAZ-materia prima se colocan en un balón de reflujo de 150 mL al cual se le adicionan 80 mL de solución de cloruro de potasio 0,5 mol/L. Este procedimiento se

desarrolla simultáneamente en 5 aparatos de reflujo, los cuales se retiran en una secuencia de 30 min, 1, 2, 4 y 8 h. Se trasvasa el contenido a un volumétrico de 100 mL y se enrasa a volumen con soluciones de cloruro de potasio 0,5 mol/L. Se filtra y se toman 2 mL de esta solución, llevándose a un volumétrico de 100 mL. Se enrasa con agua destilada y se determina el contenido de zinc por EAA.

Optimización del tiempo de solución intercambiadora. Se realiza el reflujo con soluciones de cloruro de potasio, cloruro de amonio, cloruro de sodio y ácido clorhídrico durante 4 h.

Se efectúa el intercambio con solución de cloruro de potasio mediante reflujo clásico y extracción continua por el método de Soxhlet. Además se realiza un reflujo renovado que consiste en cambiar la solución de intercambio en la mitad del tiempo total. Paralelamente se aplica un ataque triácido basado en el tratamiento de la muestra con 12,5 mL de mezcla sulfonítrica.¹

En todos los casos se determina el contenido de cinc presente en la materia prima mediante EAA.

Tratamiento de las tabletas vaginales

Intercambio iónico. Las tabletas vaginales de zeolita contienen 120 mg de PAZ enriquecido con cinc. Se pesan con exactitud el polvo correspondiente a 250 mg de productos activos zeolíticos. Se realiza el reflujo clásico descrito para la materia prima y el contenido de cinc se determina por EAA. El residuo zeolítico obtenido se analiza por FRX.

Ataque triácido. Se aplica el tratamiento con mezcla sulfonítrica y luego se adiciona ácido clorhídrico. Se realiza la cuantificación de cinc por EAA y el residuo zeolítico de este tratamiento obtenido en la filtración, se analiza por FRX.

Residuo de ignición. Se emplean 5 g de PAZ y se incineran durante 4 h en una

mufla a 700 °C. Una porción de residuo se analiza por FRX, 250 mg se tratan mediante un reflujo clásico con solución de cloruro de potasio durante 4 h y se cuantifica el contenido de cinc por EAA.

Tratamiento a las cremas. La crema se trata mediante ataque triácido y con reflujo clásico. El reflujo clásico se aplica después de realizar un proceso de ruptura de la estabilidad de la forma farmacéutica para liberar el principio activo zeolítico.

RESULTADOS

En los resultados correspondientes al establecimiento del tiempo óptimo de intercambio en el tratamiento del PAZ materia prima, pudo observarse el 75,3 % de cinc intercambiado al transcurrir 1h, el 84,6 % de cinc al cabo de las 2 h, el 100 % transcurrió a las 4 h, así como el 107,6 % al completarse un ciclo de 8 h.

Las diferentes soluciones utilizadas para el desarrollo del intercambio iónico, por el método del reflujo clásico, muestran mejores resultados al aumentar el radio del catión; pudo apreciarse el 70,86 % de intercambio del catión simple cuando se realizó el reflujo con solución de cloruro de potasio 0,5 mol/L, el 48,06 % al utilizar una solución de cloruro de amonio 0,5 mol/L, el 26,44 % de intercambio del catión cinc al

emplear solución de cloruro de sodio, así como el 7,31 % cuando se usó solución de ácido clorhídrico 0,5 mol/L.

La evaluación de los diferentes procedimientos utilizados en el presente trabajo para liberar el cinc unido al preparado zeolítico, aportó el 60,86 % de cinc intercambiado cuando el reflujo que se utiliza es el denominado reflujo clásico, el 69,75 % de intercambio de cinc si es el reflujo renovado y no se logra intercambio si el procedimiento utilizado es la extracción continua con Soxhlet.

Puede observarse en la tabla 1 los resultados correspondientes al tratamiento aplicado a la materia prima por intercambio iónico y por ataque triácido, los que presentan cierta diferencia según el tratamiento que se haya aplicado.

De los diferentes tratamientos aplicados a las tabletas y cremas que contienen el producto activo zeolítico con cinc, fue el ataque triácido el que brindó resultados satisfactorios (tabla 2). Al efectuarse el análisis por FRX, al residuo obtenido después de los tratamientos por intercambio iónico y ataque triácido, se observó que en ambos casos permanece cierta cantidad de cinc retenido en la matriz zeolítica. En esta misma tabla se muestran los resultados logrados en el ataque triácido realizado a la crema de este PAZ.

TABLA 1. *Resultados de los tratamientos aplicados a la materia prima*

| Cont. de Zn(II) por AT anal. por EAA | Zn res. del AT anal. por FRX | % del cont. Zn (II) por AT anal. EAA | Cont. de Zn(II) por II anal. EAA | Zn (II) resid. anal. FRZ | % de Zn (II) del II anal. EAA |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 1,24 | 0,50 | 99,2 | 1,10 | 0,65 | 99,09 |
| 1,25 | 0,57 | 100 | 1,12 | 0,77 | 100,9 |
| 1,28 | 0,50 | 102,4 | 1,11 | 0,60 | 100 |
| 1,23 | 0,55 | 98,4 | 1,13 | 0,70 | 101,8 |
| 1,27 | 0,60 | 101,6 | 1,12 | 0,72 | 100,9 |
| 1,28 | 0,50 | 102,4 | 1,12 | 0,72 | 100,9 |
| 1,29 | 0,50 | 103,2 | 1,12 | - | 100,9 |
| 1,25 | 0,10 | 100 | 1,13 | - | 100,9 |
| 1,27 | - | 101,6 | 1,22 | - | 109,9 |
| 1,28 | - | 102,4 | 1,13 | - | 101,8 |

Leyenda: AT: ataque triácido; %: por ciento de zinc con relación al contenido de zinc total extraído según el tratamiento aplicado; II: intercambio iónico; cont: contenido; resd: residual; EAA: energía de absorción atómica; anal: analizado.

TABLA 2. Contenido de cinc en las tabletas, cremas y materia prima tratadas por ataque triácido y analizado por EAA

| No. de muestra | MP conc. Zn (n) | MP conc. Zn (%) | Tabletas Conc. Zn AT | Zn (II) res. del AT anal. FRX | Tabletas cont. de Zn (%) | Cont. Zn (II) en cremas AT | % de Zn (II) del AT cremas anal. EAA |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| 1 | 1,27 | 101,6 | 1,24 | 0,50 | 99,2 | 2,02 | 101 |
| 2 | 1,25 | 100 | 1,22 | 0,55 | 97,6 | 2,00 | 100 |
| 3 | 1,25 | 100 | 1,29 | 0,48 | 103,2 | 2,10 | 105 |
| 4 | 1,23 | 98,4 | 1,21 | 0,60 | 96,8 | 2,12 | 106 |
| 5 | 1,14 | 91,2 | 1,29 | 0,45 | 103,2 | 2,19 | 109,5 |
| 6 | 1,27 | 101,6 | 1,26 | 0,50 | 100,8 | 2,05 | 102,5 |
| 7 | 1,16 | 92,8 | 1,28 | 0,58 | 102,4 | 2,00 | 100 |
| 8 | 1,26 | 100,8 | 1,23 | - | 98,4 | 2,10 | 105 |
| 9 | 1,28 | 102,4 | 1,25 | - | 100 | 2,10 | 105 |
| 10 | 1,25 | 100 | 1,25 | - | 100 | 2,19 | 109,5 |

Leyenda: MP: materia prima; %: cantidad de Zn (II) intercambiado en relación con el Zn (II) total presente en la zeolita; AT: ataque triácido; conc: concentración; EAA: energía de absorción atómica; anal: analizado.

DISCUSIÓN

Los productos desarrollados en el laboratorio de zeolitas de la Universidad de La Habana presentan una actividad farmacológica específica por la presencia de cationes metálicos empleados en su preparación. En nuestro caso la determinación de cinc constituye el objeto de trabajo, y la optimización del tratamiento de las muestras conllevó la evaluación de diferentes procedimientos no habituales para el trabajo con esta materia prima.

Nos planteamos el tratamiento de la materia prima mediante el intercambio iónico con vistas a liberar el cation cinc; la literatura refleja que este intercambio puede realizarse con diferentes cationes y que la efectividad depende del radio del catión empleado, por tal motivo se evaluaron los resultados del intercambio iónico con diferentes soluciones.

Los resultados obtenidos coincidieron con los reportados en la literatura y se demostró que con el cloruro de potasio y cloruro de amonio se obtienen las mayores cifras de intercambio, lo cual coincide con el mayor radio atómico de los cationes. Se decidió continuar el estudio con la solución

de KCl por distinguirse en cuanto a la mayor liberalización de la matriz de zeolita.²

El tiempo utilizado para el intercambio iónico fue otro de los parámetros considerados en la optimización del tratamiento de la muestra.

El desarrollo de un reflujo clásico con solución de KCl como solución intercambiadora evidenció que al incrementarse el tiempo de tratamiento aumenta la cantidad de cinc liberado hasta llegar a un máximo con un tiempo de tratamiento de 4 h; tiempos mayores no incrementan notablemente la liberación de cinc basada en el principio del intercambio iónico. No se observa diferencias estadísticamente significativas al duplicar el tiempo de 4 h seleccionado como óptimo para el desarrollo de este trabajo.

Considerando que la forma de desarrollo del proceso de intercambio podía incidir en la cantidad de cinc liberado, se procedió al desarrollo de diferentes procedimientos de trabajo.

El reflujo renovado en el cual se utiliza una solución limpia de cationes de cinc en una segunda etapa de trabajo, incrementa la liberación de este catión con respecto a los valores obtenidos mediante el desarrollo

del reflujo por la vía clásica; sin embargo, este procedimiento no resulta totalmente seguro, pues conlleva un incremento del número de operaciones en el trabajo de laboratorio que pueden ocasionar la pérdida parcial del residuo zeolítico.

Otra variante evaluada fue la extracción continua por el método de Soxhlet; en este caso la muestra es colocada de la forma habitual para este procedimiento, pero cuando comienza el proceso de reflujo para desarrollar la extracción el catión permanece en el balón y no entra en contacto con el producto activo zeolítico, por lo cual no se efectúa el intercambio iónico esperado.

De estos 3 procedimientos basados en el intercambio iónico se prefiere el reflujo clásico por ofrecer resultados satisfactorios y al mismo tiempo constituye un procedimiento sencillo desde el punto de vista del trabajo analítico.

Otra vía de tratamiento evaluada se dirigió a la destrucción de la matriz zeolítica y la liberación mediante este procedimiento del catión cinc. El tratamiento con mezcla sulfonítrica y ácido clorhídrico permitió la liberación de una mayor cantidad de cinc que lo obtenido mediante el intercambio iónico, no obstante queda una pequeña porción de cinc que no es liberada, lo cual se pudo comprobar al aplicar el método de FRX al residuo obtenido después del tratamiento triácido (tabla 1).

Al analizar los resultados de intercambio iónico y compararlos con los obtenidos mediante tratamiento ataque triácido, se puede observar que el ataque destructivo de la muestra lleva una mayor liberación del cinc, pudiendo elegirse esta vía para trabajos posteriores con este PAZ.

Las formas farmacéuticas elaboradas con el principio activo zeolítico como agente terapéutico presentan los excipientes característicos en cada caso. Por este motivo fue necesario evaluar diferentes

tratamientos, independientemente de conocer el resultado obtenido para la materia prima.

En las tabletas se evaluaron los resultados de liberación de cinc mediante intercambio iónico y ataque triácido, y se estudió también el tratamiento con calor.

El procedimiento de intercambio iónico no ofreció resultados similares a los obtenidos en la materia prima. En este caso los excipientes interfieren en el proceso de intercambio y se pudo comprobar una mayor retención del catión cinc en la matriz zeolítica al evaluar el residuo mediante FRX. El tratamiento con calor provocó una modificación en la estructura cristalina de la zeolita, por lo que ofreció resultados no satisfactorios (Rodríguez G. Propiedad físico-química y aplicaciones industriales de la clinoptilolita natural. Tesis en opción al grado científico de Doctor. CNIC. Cuba, 1988).

El otro procedimiento evaluado fue el ataque con mezcla sulfonítrica y ácido clorhídrico. Este procesamiento mostró resultados similares a los encontrados en la materia prima zeolítica. Como consecuencia de dicho estudio se puede sugerir este último tratamiento para formas sólidas que contengan el PAZ.

En las cremas fue necesario incorporar un tratamiento adicional para lograr la liberación del PAZ antes de realizar el intercambio iónico del catión metálico.

Al igual que en otras formas fue necesario aplicar un procedimiento que permitiera romper la estabilidad de la forma terminada, hecho esto se aplicó el procedimiento de intercambio iónico. A pesar del tratamiento previo, los resultados del intercambio iónico no fueron satisfactorios. Si se consideran los valores de cinc determinados en el residuo con los cuantificados mediante intercambio iónico, es evidente que hay una fracción de cinc

"pérdida" que se corresponde con una porción eliminada en el lavado inicial de la muestra, lo cual constituye la causa de los bajos valores obtenidos al cuantificarlo, tanto en el menstuo como en el residuo sólido que reporta menos del 70 % de cinc intercambiado.

El ataque triácido muestra también resultados satisfactorios en el caso de las cremas que coinciden con los estudiados para la materia prima y la forma terminada tabletas.

El tratamiento por ataque triácido elimina las interferencias debidas a los excipientes, los cuales se destruyen frente al tratamiento aplicado. La matriz zeolítica responde de la forma que ya se analizó en materia prima y tabletas (tabla 2).

La extracción del cinc presente en el PAZ brinda resultados satisfactorios cuando se aplica el tratamiento con mezcla sulfonítrica seguido de la adición de ácido clorhídrico. Este tratamiento es efectivo para materia prima, tabletas y cremas que contienen la zeolita activada con cinc.

SUMMARY

Active zeolite products (AZP) are enriched with a cation that determines their antimicrobial effects. The extraction conditions were set taking inherent features of the raw material and its forms - tablets and creams - into account. Different treatment were applied to samples under optimized working conditions. Zinc conten was estimated by X - ray fluorescence and atomic absorption spectrophotometry. There - acid effect treatment with H_2DO_4 HNO (2:3) and HCL as an optimal method for treating tablets and creams was shown whereas the active principla (AZ) was treated with ion - exchange.

Subject headings: ZEOLITES/ therapeutic use, SPECTROMETRY, X - RAY EMISSION/ methods, SPECTROPHOTOMETRY, ATOMIC ABSORPTION/ /methods, ION EXCHANGES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñiz O. Espectrofotometría de absorción atómica. Su aplicación en la determinación de elementos metálicos en la agronomía. Ministerio de la Agricultura 1980;(3):25.
2. Semmens M, Seyford M. The selectivity of Clinoptilolite. Clinoptilolite for certain heavy metals, natural zeolites occurrence, properties, uses. Sand LB, Mumpton FA, Ed. Nueva York: Pergamon Press; 1978:517.

Recibido: 26 de noviembre de 1998. Aprobado: 8 de enero de 1999.

MSc. Mercedes Machúa Veitia. Universidad de La Habana. Instituto de Farmacia y Alimentos. Ave 23 No.21422 entre 214 y 222, La Coronela, municipio La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba.