



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**MULTI-DES
LICENCIATURA EN BIOTECNOLOGÍA**

**“Intercalación de moléculas bioactivas de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ en
hidroxisales Mg/Fe/Al”**

TESIS

para obtener el título de:

LICENCIADO EN BIOTECNOLOGÍA

presentada por:

KEVIN JAVIER VÁZQUEZ MENDOZA

Dirección de Tesis:

DR. ROBERTO GUERRA GONZÁLEZ

Co-Directora de Tesis:

M.C. MARTHA ANGÉLICA LEMUS SOLORIO

Morelia, Michoacán, Agosto de

2024

Agradecimientos

Quiero expresar mi gratitud a Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida y a toda mi familia por estar siempre presentes.

"Con profundo agradecimiento, quiero dirigirme a mis queridos padres, Eloísa Mendoza Sánchez y Javier Vázquez Romero, cuya inquebrantable dedicación y apoyo han sido pilares fundamentales a lo largo de mi vida. Reconozco que, sin su constante respaldo, el camino hacia el logro de mi carrera habría sido considerablemente más arduo e incierto. Vuestra fe inquebrantable en mis sueños, por más audaces que parecieran, ha sido un faro en los momentos de duda y desafío. Es difícil encontrar las palabras adecuadas para expresar la gratitud que albergo hacia ustedes; es un sentimiento que permanecerá arraigado en lo más profundo de mi ser. Sus enseñanzas han sido mi brújula moral, guiándome con sabiduría y amor a lo largo de cada sendero que he recorrido. De ustedes he heredado el coraje y la determinación de perseverar y destacar, sin importar las adversidades que se presenten en el camino. Gracias a su ejemplo, he aprendido que incluso en los momentos más oscuros, siempre existe la posibilidad de encontrar la luz y seguir adelante. Mis amados padres, les agradezco desde lo más profundo de mi corazón por todo lo que han hecho y continúan haciendo por mí. Su amor incondicional y sacrificio nunca pasarán desapercibidos ni serán olvidados. ¡Gracias, papá y mamá, por ser mis héroes y mi inspiración eterna!"

"Quiero dedicar unas palabras llenas de gratitud y amor hacia mi querida hermana, Katya Vázquez Mendoza. Su apoyo incondicional y su amor han sido el sostén más sólido en mi vida. No hay relación que pueda igualar la fuerza y el respaldo mutuo que compartimos como hermanos. Desde lo más profundo de mi corazón, agradezco cada momento en el que ella ha estado a mi lado, comprendiendo mis alegrías y mis penas incluso antes de que las exprese. Su presencia ha iluminado mis días más oscuros y ha multiplicado mis momentos de felicidad. Durante todos estos años, su cariño y comprensión han sido pilares fundamentales en mi existencia, convirtiéndola en mi persona favorita en este vasto mundo. No encuentro las palabras suficientes para expresar la inmensidad de mi gratitud por tenerla como mi hermana, confidente y amiga."

Manifiesto mi más grande y sincero agradecimiento a mi asesor, el Dr. Roberto Guerra González y a mi co asesora la

M.C. Martha Angélica Lemus Solorio, quienes con su dirección, conocimiento, enseñanza y apoyo en todo momento han contribuido en el desarrollo de este trabajo.

Las amistades que se forjan a lo largo de la carrera universitaria son las que definen nuestra experiencia académica, transformándola en algo que se ama o se detesta. Son esos compañeros de jornada, como Vanessa, Andrea, Yasmin, Isela, Lucía, Emily, quienes nos demuestran que los desafíos diarios a lo largo de los nueve semestres se vuelven más llevaderos cuando se comparten. Ellos no solo son amigos, sino también maestros de vida, que, con su apoyo y compañerismo, hacen que cada obstáculo parezca más pequeño y

cada éxito, un logro compartido. Juntos, aprendemos que la colaboración y el apoyo mutuo son esenciales para superar las pruebas académicas y personales, creando recuerdos que perdurarán mucho más allá de la graduación.

Hay personas que la vida te pone como apoyo, que siguen ahí a pesar de todo y sobreviven risas, llantos y estrés. Están para ti incondicionalmente, te ven en tu peor momento y te levantan. Esas personas se vuelven familia. Mucho de lo logrado se lo debo a mis amigos de toda la vida: Josue, Juan Carlos, Brandon y Jon. Gracias por estar conmigo estos 12 años que tengo de conocerlos.

A Josué, por ser siempre la voz de la razón, por su calma ante todo y el apoyo constante en los momentos más difíciles. A Juan Carlos, por las risas interminables y por recordarme siempre la importancia de disfrutar el camino. A Brandon, por su lealtad inquebrantable y por estar siempre dispuesto a ayudar sin importar la situación. Y a Jon, por su sabiduría y por ser una fuente de inspiración constante.

No podría haber llegado hasta aquí sin ustedes. Su amistad ha sido un pilar fundamental en mi vida y en este logro. Gracias por cada momento compartido, por cada consejo, y por cada muestra de cariño. Este triunfo también es suyo

A mi primo Osmar, por todo el apoyo incondicional desde el momento en que lo conocí. No solo ha sido alguien en quien confiar, sino también una fuente constante de sabios consejos. Siempre ha estado ahí para apoyarme y ofrecerme una mano cuando más lo he necesitado. Gracias por ser un primo excepcional, por las risas y las lágrimas compartidas, y por ser un pilar fundamental en mi vida.

A todos ustedes, mi mayor reconocimiento y gratitud



ÍNDICE

<i>AGRADECIMIENTOS</i>	2
ÍNDICE.....	II
ÍNDICE DE TABLAS	V
Í.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
INDICE DE FIGURAS.....	VI
13.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
15.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
17.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
20.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
21.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
22.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
23.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
24.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TERMINOS.....	VIII
NOTACIÓN.....	X
1. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEÓRICO.....	11
2.1.Quinolonas.....	13



2.2. Ácido nalidíxico.....	15
2.2.1. Ácido nalidíxico	16
2.2. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.....	16
2.3. <i>Métodos de Caracterización</i>	16
2.3.1. Difracción de Rayos-X	16
2.3.2. Espectroscopia de infrarrojo (FTIR).....	18
2.4. Materiales Híbridos	19
2.5. Hidroxisales	19
2.5.1. Estabilidad Química	23
2.6 Variacion de moléculas de las hidroxisales	23
2.7. Métodos de síntesis	24
2.7.1 Método de coprecipitación.....	25
A baja saturación de sales metálicas.....	25
2.7.2 Método de coprecipitación a alta sobresaturación de sales metálicas.....	25
2.7.3 Método de coprecipitación homogénea con urea.	25
2.8. Efecto memoria de las hidroxisales	26
2.9. Intercambio iónico	26
2.10.Aplicaciones de las hidroxisales	28
Inhibición Bacteriana De hidroxisales	30
2.11. Bacterias	31
2.11.1. <i>E. coli</i>	32
2.12. Biocompatibilidad	33
3. ANTECEDENTES.....	34
4. JUSTIFICACIÓN.....	38
5. HIPÓTESIS.....	39
6. OBJETIVO GENERAL	39
6.1 Objetivos específicos	39
7. METODOLOGÍA	40
7.1. Síntesis de las hidroxisales.....	40
3.3. <i>Procedimiento para la síntesis de las hidroxisales.</i>	40



3.4. Caracterización	41
8. RESULTADOS.....	43
4.1. <i>Análisis estructural de los materiales previo al proceso de adsorción</i>	43
<i>Difracción por Rayos X (DRX)</i>	48
.....	44
9. ANALISIS DE RESULTADOS.....	61
10. CONCLUSIONES.....	62
11. RECOMENDACIONES.....	63
12. REFERENCIAS.....	64
ANEXOS.....	70
CRONOGRAMA.....	71

**ÍNDICE DE TABLAS**

		Página
Tabla 1	<i>Notación de iones y moléculas usados.</i>	iv
Tabla 2	<i>Generaciones de las quinolonas. Quinolonas tipo de quinolonas y vía de administración del fármaco.</i>	14
Tabla 3	<i>Hidroxisales con diferentes moléculas de interés interlamina.</i>	23
Tabla 4	<i>Hidroxisales con diferentes fármacos usados y hidroxisales con diferente molécula interlamina.</i>	24
Tabla 5	<i>Ángulos de 2θ de los planos (003) y (110).</i>	43
Tabla 6	<i>Parámetros cristalográficos de los óxidos mixtos laminares sintetizados.</i>	45
Tabla 7	<i>Datos de la regresión lineal de la curva de calibración de NAL.</i>	46
Tabla 8	<i>Porcentaje de remoción de la molécula de Ácido nalidíxico con material óptimo de composición Mg/Fe/Al ($T=20^{\circ}\text{C}$; $\text{pH}=6-7$; concentración de NAL: 50 g/L).</i>	47
Tabla 9	<i>Regiones características de los enlaces presentes en los materiales OML.</i>	50
Tabla 10	<i>CMI de diferentes antibióticos a diferentes concentraciones.</i>	53
Tabla 11	<i>CMBs de diferentes antibióticos a diferentes concentraciones.</i>	53
Tabla 12	<i>Colonias de E. coli que sobrevivieron frente a los fármacos. E: ensayo.</i>	55
Tabla 13	<i>Efecto inhibitorio de las hidroxisales -NAD-Mem para la E. coli. E:Ensayo</i>	57
Tabla 14	<i>Muestras de E. coli por triplicado en R1 E: Ensayo</i>	58
Tabla 15	<i>Efecto inhibitorio de las hidroxisales -NAD-Mem (R2) contra la E. coli.</i>	59

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1	<i>Tasas de resistencia a los antibióticos por cultivo de microorganismos Gram-negativos pertenecientes al grupo ESKAPE en un hospital de atención secundaria en México.</i>	12
Figura 2	<i>Mapa del mundo donde la bacteria E.coli es resistente a las fluoroquinolonas (OneHealthTrust (formerly Center for Disease Dynamics, Economics & Policy)</i>	14
Figura 3	<i>Imagen ilustrativa de administración vía oral (quinolonas)(Elaboración propia)</i>	15
Figura 4	<i>Estructura química del anión del Ácido nalidíxico y estructura 3D. Elaboración propia</i>	16
Figura 5	<i>Difracción de Rayos-X producida por un cristal.</i>	17
Figura 6	<i>Patrón de Difracción de un Material óxido mixto laminar (JCPDS) [80].</i>	18
Figura 7	<i>Vibración de las moleculares Valtierra, (2003).</i>	18
Figura 8	<i>Representación gráfica de las estructuras laminares.</i>	21
Figura 9	<i>Representación estructural de hidroxisales.</i>	22
Figura 10	<i>Esquema para la descomposición de la urea en solución acuosa.</i>	26
Figura 11	<i>Los aniones polivalentes como el carbonato tienen mayor densidad de carga y dificultan las reacciones de intercambio iónico.</i>	28
Figura 12	<i>Resumen de las aplicaciones de las hidroxisales. (Elaboración propia 2023)</i>	29
Figura 13	<i>Representación de los hidroxisales actividad microbiana (Elaboración propia 2024)</i>	31
Figura 14	<i>Clases de Bacterias. (Elaboración propia 2023)</i>	32
Figura 15	<i>Escherichia coli (Gamma proteobacteria: Escherichia)(Elaboración Propia Copilot IA 2024)</i>	33
Figura 16	<i>Síntesis de los materiales óxidos mixtos laminares.</i>	41
Figura 17	<i>Preparación de los materiales de composición Mg/Fe/Al.</i>	41
Figura 18	<i>Representación de los parámetros (a), (c) y d_{003}.</i>	44
Figura 19	<i>Curva de calibración de ácido nalidíxico en las longitudes de onda 334 nm;</i>	46
Figura 20	<i>Difracción de rayos X de los OML-Mg/Al, OML-Mg/Al posterior al proceso de adsorción y del NAD.</i>	48
Figura 21	<i>Molécula de NAD OML-Mg/Fe/Al donde se muestra la posición de la molécula en el espacio interlaminares (Elaboración propia 2024).</i>	49



Figura 22	<i>Espectros de FTIR de OML-Mg/Fe/Al; OML-Mg/Fe/Al-NAD (posterior al proceso de adsorción) y de la molécula de NAD.</i>	52
Figura 23	<i>Efecto inhibitorio de los hidroxisales -NAD-Mem (R1) contra la E. coli.</i>	54
Figura 24	<i>Colonias de E. coli que sobrevivieron frente a los fármacos</i>	56
Figura 25	<i>Efecto inhibitorio de los hidroxisales -NAD-Mem para la E. coli.</i>	58
Figura 26	<i>Gráfica donde se aprecia el efecto inhibitorio de los hidroxisales -NAD-Mem (R2) contra la E. coli.</i>	59



TERMINOS

Ácido nalidíxico: antibiótico del grupo de las quinolonas, activa en contra de Gram negativas.

Ácido pipemídico: Fármaco sintético, derivado de las quinolinas, que interfiere con la polimerización del DNA de casi todas las bacterias gramnegativas que causan infecciones en vías urinarias.

ADN-polimerasa: La polimerasa es una enzima capaz de transcribir o replicar ácidos nucleicos, que resultan cruciales en la división celular (ADN polimerasa) y en la transcripción del ADN (ARN polimerasa).

Agua decarbonatada: eliminación de sales minerales del agua, es decir aniones y cationes, completamente libre de sólidos disueltos totales.

Alcalina: Adjetivo empleado para definir determinados elementos o compuestos químicos capaces de neutralizar los ácidos y sus efectos

Aluminosilicatos: es un mineral que contiene óxido de aluminio (Al_2O_3) y sílice (SiO_2).

Análisis termogravimétrico: técnica de análisis en la que se mide la masa (pérdida o ganancia) de una muestra cuando ésta se somete a un programa controlado de temperatura.

Arcillas: es una roca sedimentaria descompuesta constituida por agregados de silicatos de aluminio hidratados procedentes de la descomposición de rocas que contienen feldespato.

Biofase: lugar biológico en el que el fármaco ejerce su acción

Biomateriales: cualquier sustancia que ha sido diseñada para interactuar con los sistemas biológicos con un propósito médico, ya sea terapéutico (tratamiento, suplementos, reparación o reemplazo de una función tisular del cuerpo) o de diagnóstico.

Brucita: mineral hidróxido de magnesio, por lo tanto, de la clase de los llamados minerales óxidos.

Carga electrostática: propiedad de la materia responsable de los fenómenos electrostáticos, cuyos efectos aparecen en forma de atracciones y repulsiones entre los cuerpos que la poseen.

Catión trivalente: Un catión es un ion de carga positiva, y trivalente en el caso del catión significa que pierde 3 electrones.

Cepas: Conjunto de microorganismos derivados de las múltiples divisiones de una célula inicial.



Cinética de disolución: se define como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfaz líquido-sólido, la temperatura y la composición del solvente.

Coprecipitación: proceso por el cual una especie que normalmente es soluble se separa de la disolución durante la formación de un precipitado.

Cristalinidad: Propiedad de un compuesto macromolecular que consiste en una disposición regular de las macromoléculas entre sí.

Descomposición térmica: reacción en la que un compuesto se separa en al menos otros dos cuando se somete a un aumento de temperatura.

Desorción: fenómeno por el cual una sustancia se libera desde o a través de una superficie.

Ecotóxicos: producto químico peligroso con capacidad para ser absorbido por cualquiera de los elementos de un ecosistema y para, por pequeña que sea la cantidad presente, alterar los equilibrios biológicos del mismo.

Escherichia coli: bacteria habitual en el intestino del ser humano y de otros animales de sangre caliente.

Estabilidad térmica: capacidad de un material para resistir un cambio (en su forma física o de tamaño) conforme cambia su temperatura.

Farmacopea: Libro oficial de medicamentos, propio de cada estado, que recoge las sustancias medicinales de uso más común o corriente, así como las normas oficiales y obligatorias de la manera de combinarlas y prepararlas.

Farmacocinética: Estudia la acción de un fármaco en el organismo humano.

Farmacodinámica: Es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de este sobre un organismo.

Hidrotalcita: es un compuesto químico octaédrico a base de magnesio comercializado con el nombre de Baytalcid y Gastrum e indicado en medicina como medicamento antiácido para el alivio de la acidez estomacal consecuencia de irritación gástrica, gastritis aguda o crónica, úlcera péptica o duodenal.

Intercalación: inclusión reversible de una molécula (o grupo) entre otras dos moléculas

Intercambio aniónico: intercambio de iones entre dos electrolitos o entre una disolución de electrolitos y un complejo.

Interfaz: límite entre dos regiones espaciales ocupadas por materia diferente, o por materia en diferentes estados físicos. En el equilibrio térmico

Isomorfo: Igualdad de forma.



Métodos electroquímicos: Métodos basados en la medida de una magnitud eléctrica básica: intensidad de corriente, potencia, resistencia (o conductancia) y carga.

Nanocompuestos: materiales formados por dos o más fases donde al menos una de estas fases tiene una de sus tres dimensiones en escala nanométrica.

Nucleación: comienzo de un cambio de estado en una región pequeña pero estable.

Respuesta farmacológica: fenotipo complejo en el que también están implicados genes que participan en la secuencia de circunstancias que van desde el momento en que el fármaco interacciona con su receptor hasta la aparición de los efectos terapéuticos o tóxicos

Sustancias activas: Ingrediente activo o molécula que se incluye en un determinado medicamento y que confiere a este último propiedades para tratar o prevenir una o varias enfermedades específicas.

Quinolonas: grupo de antibióticos sintéticos de amplio espectro, es decir, que son eficaces contra una gran variedad de bacterias. Se utilizan para tratar infecciones bacterianas en diferentes partes del cuerpo, como las del tracto urinario, respiratorio, gastrointestinal y de la piel.

NOTACIÓN

Tabla1. Notación de iones y moléculas usados.

NOMBRE	NOTACIÓN
Aluminio	Al
Arsénico	As
Azufre	S
Calcio	Ca
Carbono	C
Cloruro de calcio	CaCl ₂
Cloruro de hierro	FeCl ₃
Cloruro de zinc	ZnCl ₂
Cobalto	Co
Cobre	Cu
Cromato de potasio	K ₂ CrO ₄
Cromo	Cr
Dióxido de carbono	CO ₂
Hidróxido de aluminio	Al (OH) ₃



Hidróxido de potasio	KOH
Hidróxido de sodio	NaOH
Hidróxido de zinc	Zn (OH)₂
Hierro	Fe
Ión carbonato	CO₃²⁻
Ión nitrato	NO₃⁻
Ión perclorato	ClO₄⁻
Ión sulfato	SO₄²⁻
Magnesio	Mg
Níquel	Ni
Nitrato de amonio	NH₄NO₃
Óxido de hierro	Fe₂O₃
Óxido de zinc	ZnO
Oxígeno	O
Plomo	Pb
Potasio	K
Sodio	Na
Sulfato de aluminio	Al₂(SO₄)₃
Sulfato de cobre	CuSO₄
Sulfato de magnesio	MgSO₄
Sulfato de níquel	NiSO₄
Zinc	Zn
Zirconio	Zr

RESUMEN

En el presente estudio, se explorará el potencial bactericida contra *Escherichia coli*. de una variedad de materiales híbridos orgánico/inorgánico (mHO/I). Los mHO/I que se investigarán consistirán en la combinación de un hidróxido doble laminar inorgánico, también conocido como compuestos tipo hidrotalcita, con moléculas orgánicas que poseen actividad antibacterial. Estas moléculas orgánicas serán alojadas dentro de los sólidos inorgánicos, creando así una estructura híbrida. Se llevará a cabo un estudio detallado de diferentes materiales híbridos, que se originarán a partir de compuestos tipo hidrotalcita como MgAl, ZnAl y MgFeAl. Estos compuestos contendrán especies orgánicas derivadas de la cefalexina sódica y de los ácidos nalidíxico y pipemídico. La intercalación de los distintos aniones en la estructura de los compuestos tipo hidrotalcita se realizará utilizando uno de los varios métodos existentes para este propósito. Estos métodos incluyen la coprecipitación de los compuestos tipo hidrotalcita en presencia de la molécula orgánica de interés. La caracterización de los materiales híbridos se llevará a cabo utilizando una serie de técnicas analíticas. Estas incluirán la difracción de rayos X, espectroscopias de infrarrojo (IR) y de resonancia magnética nuclear de sólidos. En particular, se analizarán los núcleos de ^{27}Al y ^{13}C . Además, se realizará un análisis termogravimétrico para estudiar las propiedades térmicas de los materiales. Finalmente, la evaluación de la actividad antibacterial de estos materiales híbridos se realizará en cultivos de *Escherichia coli*. Este paso es crucial para determinar la eficacia de los materiales en la inhibición del crecimiento bacteriano.

Palabras Clave: Antibacterial, *Escherichia coli*, Materiales híbridos.

ABSTRACT

In this study, we will focus on the preparation and evaluation of a variety of organic/inorganic hybrid materials, with the aim of exploring their potential as bactericidal agents against the types of bacteria: *Escherichia coli*. The hybrid materials to be investigated will consist of the combination of an inorganic double hydroxide laminate, also known as hydrotalcite-type compounds, with organic molecules that possess antibacterial activity. These organic molecules will be housed within the inorganic solids, thus creating a hybrid structure. A detailed study of different hybrid materials will be carried out, originating from hydrotalcite-type compounds such as MgAl, ZnAl, and MgFeAl. These compounds will contain organic species derived from sodium cephalixin and from nalidixic and pipemidic acids. The intercalation of the different anions into the structure of the hydrotalcite-type compounds will be carried out using one of several existing methods for this purpose. These methods include the coprecipitation of the hydrotalcite-type compounds in the presence of the organic molecule of interest, or through the use of the memory effect. The characterization of the hybrid materials will be carried out using a series of analytical techniques. These will include X-ray diffraction, infrared (IR) spectroscopies, and solid-state nuclear



magnetic resonance. In particular, the nuclei of ^{27}Al and ^{13}C will be analyzed. In addition, a thermogravimetric analysis will be performed to study the thermal properties of the materials. Finally, the evaluation of the antibacterial activity of these hybrid materials will be carried out in cultures of *Escherichia coli*. This step is crucial to determine the effectiveness of the materials in inhibiting bacterial growth.

Keywords: Antibacterial, *Escherichia coli*, Hybrid materials.



1. INTRODUCCIÓN

Hay varias desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos. Éstos se distribuyen en el organismo según sus propiedades físicas, tales como la solubilidad, coeficiente de partición y carga. En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar gran variedad de sitios en los cuales puede que se encuentren fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva, y por tanto, con efectos secundarios negativos. Actualmente existen dos métodos para mejorar la acción de los fármacos [1]:

- a. **Liberación controlada**; que trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo. Se trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las dosificaciones convencionales), y
- b. **Liberación dirigida hacia lugares específicos**; que trata de asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido, y al mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo.

Hoy en día existe una demanda incesante para lograr avances en el campo de la liberación controlada de moléculas biológica o químicamente activas y que son sensibles al ambiente. La incorporación o inmovilización de moléculas con actividad biológica dentro de matrices inorgánicas laminares permite su aislamiento del ambiente mejorando a la vez su estabilidad y almacenamiento a largo plazo. De esta forma, la estabilización de moléculas activas en materiales inorgánicos biocompatibles constituye una ruta interesante para la preparación de materiales híbridos que posean tanto las ventajas de las propiedades del material inorgánico receptor como las del orgánico huésped, en un mismo material. La posterior liberación de las especies activas, si es que esta se desea, se lleva a cabo por procesos sencillos de interacciones bipolares o de intercambio aniónico con iones presentes en el medio con el cual el material híbrido se pone en contacto. Aparte del problema del almacenamiento y estabilidad de las especies activas podemos encontrar uno más ligado al proceso de liberación de las mismas. Un sistema de liberación ineficiente puede resultar en altas concentraciones del fármaco donde no se necesita causando posibles efectos secundarios; o bien en una rápida caída de la concentración del fármaco por debajo de los niveles deseados. Estos problemas pueden encontrar solución si se diseñan nuevos sistemas de administración y liberación controlada de los principios activos. Estos sistemas deberán proporcionar perfiles cinéticos en los cuales la concentración de la molécula permanezca en los niveles de concentración adecuados y durante un periodo de tiempo adecuado [2].

Las hidroxisales se han utilizado con éxito en experimentos de remediación ambiental. Aplicaciones concretas se dan en la remoción organismos, como bacterias (*E. coli*) y virus de cepas indicadoras en aguas sintéticas, así como de carga biológica



de aguas eutróficas [3]; aniones, específicamente fluoruros y ioduros [4]; metales pesados, como Cu (II) [5], Pb (II) [6], Cr (VI) [7], As (V) [8] y plaguicidas ácidos como el 2,4-D, MCPA y picloram y nitrofenólicos, como DNP y DNOC [9]. Es importante mencionar la alta afinidad de las hidroxisales por retener el ión carbonato y que esto dificulta las posteriores reacciones de funcionalización e intercalación. Sin embargo, esta característica ha sido explotada para utilizarlos como agentes secuestradores de CO_2 , gas de efecto invernadero. El hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio (ambos laminares) y las hidroxisales derivados de ellos han sido estudiados como secuestradores de CO_2 . Los trabajos pioneros mineralizaron el CO_2 en estas matrices laminares, transformándolo en carbonatos de calcio o magnesio [10,11]. Posteriormente, otros trabajos estudiaron la regeneración de las láminas hidroxiladas y la liberación del CO_2 . Un adsorbente de CO_2 , basado en estos hidróxidos puede retener hasta 3 moles de CO_2 por kg. Las hidroxisales también pueden secuestrar CO_2 y desorberlo a de $400^\circ C$ [12].

Durante varias décadas, se han explorado y creado tecnologías para disminuir la presencia de compuestos químicos contaminantes en desechos líquidos o flujos acuáticos. Entre las numerosas técnicas disponibles, la inmovilización de contaminantes, o su transición de una fase líquida a sólida, es frecuentemente adoptada. El tránsito entre estas fases puede ser estimulado por distintos fenómenos fisicoquímicos. Los procesos que intervienen son tan diversos como la adsorción, la disolución y precipitación, la coprecipitación, la oclusión y el intercambio iónico. Las tácticas empleadas hasta ahora se han enfocado principalmente en la adsorción o en la precipitación y arrastre. Sin embargo, la selección de los sustratos a utilizar varía según el tipo de contaminante y sus propiedades químicas, estructurales y texturales, lo que ofrece un amplio espectro de opciones, y por ello, estos sistemas siguen bajo investigación. Además de las múltiples opciones de inmovilización, tanto aniones como cationes pueden ser asegurados mediante reacciones de intercambio iónico con sustratos idóneos. A pesar de esto, este procedimiento no se ha implementado ampliamente a escala industrial debido al alto costo de las resinas de intercambio sintético. En contraste, el empleo de intercambiadores inorgánicos se vislumbra como una opción alentadora. La mayor parte de la información existente se enfoca en el intercambio de cationes en arcillas naturales, principalmente por su influencia en la movilidad y biodisponibilidad de cationes, sean estos contaminantes o no, en suelos y cuerpos de agua subterráneos. Complementando la función de las arcillas, las estructuras tipo hidroxisales ofrecen la capacidad de intercambiar aniones presentes en sus espacios interlaminares. Las hidroxisales pueden ser sintetizados fácilmente, en una variedad de composiciones y a un costo reducido. Si se seleccionan adecuadamente los componentes del hidroxisales, se obtiene un intercambiador aniónico de naturaleza inorgánica. [13].

Pese a que la capacidad de las hidroxisales de intercambiar aniones es conocida desde hace décadas, pocos son los trabajos que se centran en su estudio, y de todos ellos, solo algunos discuten la aplicación de dichos procesos en algún problema real [14]. Resulta interesante entonces, evaluar los factores que controlan la inmovilización de aniones eco tóxicos en hidroxisales de Mg-Al sintéticos, y explorar la posible aplicación de estos sólidos como agentes de retención en tratamientos de



efluentes o procesos de remediación. El empleo de hidroxisales como agentes de inmovilización de aniones requiere, además, conocer su estabilidad bajo las condiciones de operación en las que se lo planea usar. Curiosamente, la estabilidad termodinámica y cinética de estas fases es prácticamente desconocida. Si bien se sabe que estas fases pueden prepararse por coprecipitación, lo que implica que, en ciertas condiciones, son más insolubles que los hidróxidos que las componen, sus productos de solubilidad son aún una incógnita. Sólo existe un trabajo en este respecto [15]. Tampoco se conoce nada acerca de su cinética de disolución. Algunos autores sólo mencionan que han observado la lixiviación del catión más soluble [16]. Otros sugieren que este proceso es más lento que la disolución del hidróxido puro [17]. Otros simplemente ignoran esta posibilidad, y someten las hidroxisales a condiciones en las que la disolución puede ser total [18].



2. MARCO TEÓRICO

En la actualidad, los progresos significativos en medicina han llevado a que casi nadie esté del todo saludable, y gradualmente, individuos previamente sanos se están convirtiendo en pacientes. En el pasado, el sector farmacéutico enfrentaba desafíos vinculados con la creación de medicamentos, sin darle importancia a los efectos colaterales que su uso podría ocasionar. Con el tiempo, se ha prestado la debida atención a las repercusiones asociadas con la utilización de medicamentos.

Es posible que ocurran interacciones entre medicamentos que luchan por un receptor común o que influyen en el mismo sistema corporal. Dichas interacciones pueden suceder cuando un medicamento modifica la absorción, distribución o eliminación de otro, ya que puede incrementar o reducir la concentración del fármaco en el sitio de acción. Las interacciones medicamentosas son una de las principales razones de reacciones negativas. Al administrar dos medicamentos simultáneamente a un paciente, estos pueden funcionar de forma autónoma o bien interactuar. Esta interacción tiene el potencial de intensificar o atenuar los efectos de los medicamentos involucrados y provocar toxicidad no anticipada.

Hoy en día, la tendencia general es mejorar la eficacia de la terapia medicamentosa asegurando que los medicamentos se administren exactamente en el lugar preciso, obteniendo así el efecto farmacológico esperado sin causar perjuicios (*Colin R. Gardner, 1985*).

Por lo tanto, para que el tratamiento con medicamentos sea efectivo, es esencial que el medicamento alcance su blanco sin afectar otros órganos o tejidos y que se absorba la cantidad adecuada del mismo en el cuerpo. El término utilizado para describir el conjunto de condiciones que optimizan el uso de los medicamentos es 'sistema de liberación controlada'; este se fundamenta en el desarrollo de nuevos sistemas que mejoren la administración, transporte y liberación del agente activo en el sitio correcto. Parte de la estrategia contemporánea incluye la creación de novedosos métodos de administración y liberación utilizando materiales híbridos, los cuales son matrices biocompatibles donde se encapsulan los medicamentos.

De acuerdo con la NOM-001-SSA1-2020, las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM) son aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas, es diferente al de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. Estas formas de liberación modificada pueden clasificarse atendiendo a su objetivo, es decir, si pretenden controlar la velocidad de liberación o el lugar. Así distinguiremos entre sistemas temporales o espaciales. En el primer caso, aquellas que controlan la velocidad de liberación, pueden a su vez clasificar en formas farmacéuticas de liberación retardada, prolongada, sostenida y pulsátil ^[19].

De acuerdo con (Davila-Lopez et.al. 2024) La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud global debido a la morbilidad, mortalidad y costos de atención médica. El uso indebido de antimicrobianos es la principal causa de la resistencia a los



antimicrobianos. El objetivo de este estudio fue reportar la resistencia a los antimicrobianos y el consumo de antibióticos en un hospital de atención secundaria en México. Métodos: Dentro de un estudio transversal, se recopilaron datos sobre la resistencia a los antimicrobianos en patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*) y el consumo de antibióticos desde 2020 hasta 2022.

Culture	Microorganisms	Isolations (n)	Antimicrobial Drug Resistance (%)											
			AMP	AMK	CAZ	CIP	CRO	FEP	IMP	MEM	SAM	TZP	ETP	SXT
Bronchial secretions	<i>A. baumannii</i>	60	ND	93	95	93	ND	93	93	92	95	97	ND	92
	<i>A. baumannii calcoaceticus</i>	11	ND	82	82	82	ND	82	82	82	91	82	ND	82
	<i>E. coli</i>	18	78	0	72	83	78	72	17	6	67	22	17	44
	<i>K. pneumoniae</i>	14	93	7	36	36	36	14	14	64	64	29	14	36
	<i>P. aeruginosa</i>	19	ND	32	63	53	ND	68	68	68	ND	63	ND	ND
Central blood	<i>A. baumannii</i>	25	ND	96	100	96	ND	96	96	96	96	92	ND	92
	<i>A. baumannii calcoaceticus</i>	2	ND	50	50	50	ND	50	50	50	50	50	ND	50
	<i>A. baumannii lwoffi</i>	1	ND	100	100	100	ND	100	100	100	0	0	ND	100
	<i>E. coli</i>	26	81	0	54	77	73	69	0	0	81	15	0	42
	<i>K. pneumoniae</i>	15	93	0	47	87	80	60	7	0	80	27	13	67
Peripheral blood	<i>P. aeruginosa</i>	15	ND	27	40	33	ND	40	53	53	ND	40	ND	ND
	<i>A. baumannii</i>	17	ND	76	82	76	ND	76	76	76	94	82	ND	71
	<i>A. baumannii calcoaceticus</i>	1	ND	100	100	100	ND	100	100	100	100	100	ND	100
	<i>E. coli</i>	19	84	0	68	84	74	68	5	11	89	26	11	42
	<i>K. pneumoniae</i>	4	100	0	100	100	100	100	0	0	100	50	0	100
Abscesses and other secretions	<i>P. aeruginosa</i>	6	ND	50	83	50	ND	67	83	67	ND	83	ND	ND
	<i>A. baumannii</i>	19	ND	95	95	95	ND	95	95	95	100	95	ND	95
	<i>A. baumannii calcoaceticus</i>	2	ND	100	100	100	ND	100	100	100	100	100	ND	100
	<i>E. coli</i>	107	93	1	59	89	81	72	15	14	95	31	17	67
	<i>K. pneumoniae</i>	5	100	0	80	80	80	80	20	20	100	20	20	60
Urine samples	<i>P. aeruginosa</i>	18	ND	44	56	61	ND	56	50	56	ND	56	ND	ND
	<i>A. baumannii</i>	23	ND	96	100	100	ND	100	96	96	100	96	ND	91
	<i>A. baumannii calcoaceticus</i>	7	ND	100	100	100	ND	100	100	100	100	100	ND	100
	<i>A. baumannii lwoffi</i>	2	ND	50	100	100	ND	100	100	50	100	100	ND	50
	<i>E. coli</i>	282	89	4	65	89	75	71	11	10	87	27	13	63
	<i>K. pneumoniae</i>	19	100	5	68	68	68	68	11	16	79	58	21	68
	<i>P. aeruginosa</i>	19	ND	68	74	79	ND	74	68	68	ND	79	ND	ND

Figura1. Tasas de resistencia a los antibióticos por cultivo de microorganismos Gram-negativos pertenecientes al grupo ESKAPE en un hospital de atención secundaria en México.

- Formas de liberación retardada:** son aquellas en las que la liberación del principio activo se retrasa, ya que se libera en un momento distinto al de la administración, pero sin prolongar el efecto terapéutico [20].
- Formas de liberación prolongada:** son aquellas en las que el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir efecto terapéutico y posteriormente lo hace de forma más lenta, manteniendo la concentración eficaz, con lo que se consigue alargar el efecto terapéutico [20].



- c. **Formas de liberación sostenida** en las que el principio activo se libera a una velocidad constante, para evitar las fluctuaciones de los niveles plasmáticos de principio activo [20].
- d. **Formas de liberación pulsátil** en las que la liberación se produce en distintas fases. En los últimos años el desarrollo de este tipo de formas farmacéuticas se ha visto incrementado, ya que aportan ventajas clínicas para el paciente [21].

Entre éstas podemos destacar:

- a. Reducción del número de dosis del medicamento. El aumento del intervalo posológico mejora en muchos casos la adherencia de los pacientes al tratamiento prescrito. Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo [22].
- b. Reducción de las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, con ello se pretende minimizar los efectos adversos asociados a concentraciones tóxicas, así como evitar la pérdida de eficacia por niveles subterapéuticos de fármaco. - Mayor control del lugar de liberación del fármaco.
- c. Evitar la degradación del fármaco en el organismo.

En segundo lugar, encontraremos los sistemas espaciales, los cuales buscan la vectorización del fármaco al lugar de acción. Estos sistemas estarán formados por la sustancia activa y el transportador, como es el caso de los hidrogeles. En comparación con los sistemas convencionales, los beneficios terapéuticos que aportan son:

- Reducción de los efectos no deseados.
- Aumento de la eficacia de los principios activos.
- Prevención de la biodegradación del fármaco durante su distribución.
- Acceso a biofase o lugar donde el fármaco ejerce su acción.

Estas características junto con los avances biomédicos, ha hecho posible que en los últimos años se hayan desarrollado investigaciones dirigidas al estudio de nuevos sistemas de liberación modificada basados en polímeros inteligentes y sistemas poliméricos de targeting [22].

2.1. Quinolonas

Las quinolonas son una clase de antibióticos sintéticos que actúan como agentes bactericidas al interferir con la replicación y transcripción del ADN bacteriano. Estos fármacos son conocidos por su amplio espectro de actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, así como contra algunos microorganismos atípicos. Estructuralmente, las quinolonas presentan un núcleo bicíclico heteroaromático compuesto por un anillo de piridona- β ácido carboxílico y un anillo aromático. Se reconocen dos grupos principales de quinolonas: las 4-quinolonas y las 6-fluoroquinolonas. Las 4-quinolonas incluyen compuestos como el ácido nalidíxico, mientras que las 6-fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina y levofloxacina, son

derivados fluorados que han demostrado una mayor actividad antimicrobiana y mejor penetración tisular. (Sepúlveda, 2008).

No obstante, se ha observado que algunas bacterias han desarrollado resistencia, especialmente contra las fluoroquinolonas. (Figura 2.)

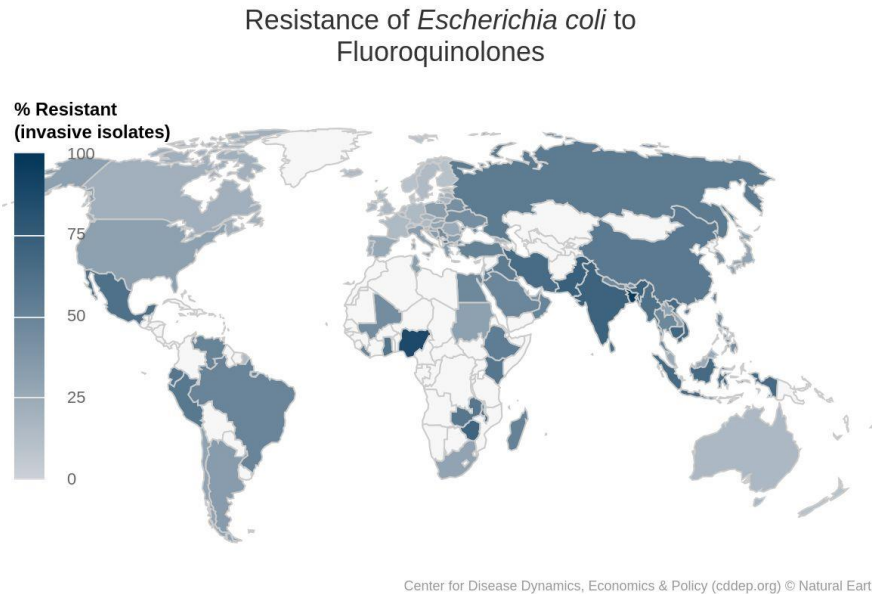


Figura 2. Mapa del mundo donde la bacteria *E.coli* es resistente a las fluoroquinolonas (OneHealthTrust (formerly Center for Disease Dynamics, Economics & Policy))

Las quinolonas se han desarrollado en diferentes generaciones, cada una con características distintivas en cuanto a espectro de actividad, resistencia bacteriana, farmacocinética y seguridad.

Tabla 2. Generaciones de las quinolonas. Quinolonas tipo de quinolonas y vía de administración del fármaco.

Quinolonas			
1a Generación	2a Generación	3a Generación	4a Generación
Ácido nalidixico (oral)	Ciprofloxacina (oral, parenteral)	Levofloxacina (oral, parenteral)	Balofloxacina 8(oral)
Ácido oxolínico (oral)	Enoxacina (oral)	Esparfloxacina (oral)	Clinafloxacina (parenteral)
Ácido pipemídico (oral)	Fleroxacina (oral, parenteral)	Tosufloxacina (oral)	Gatifloxacina (oral, parenteral)
Ácido piromídico (oral)	Lomefloxacina (oral)		Gemifloxacina (oral)
Cinoxacina (oral)	Norfloxacina (oral)		Moxifloxacina (oral, parenteral)
Flumequina (oral)	Ofloxacina (oral, parenteral)		Pazufloxacina (oral, parenteral)
	Pefloxacina (oral, parenteral)		Sitafloxacina (parenteral)

	Rufloxacin (oral)	Trovafloxacin (oral, parenteral)
--	-------------------	----------------------------------

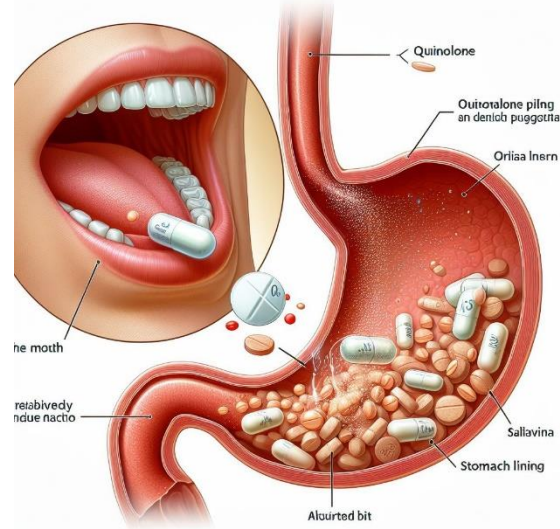


Figura 3. Imagen ilustrativa de administración vía oral (quinolonas)(Elaboración propia)

2.2. Ácido nalidíxico

El ácido nalidíxico (*NAD*) es un agente antimicrobiano perteneciente a la primera generación de las quinolonas, Dado que se concentra en la orina produciéndose concentraciones en plasma muy bajas, el ácido nalidíxico (Figura 4) sólo se utiliza en el tratamiento de las infecciones urinarias producidas por bacterias gram-negativas susceptibles (*D.C. Hooper et al., 1995; V.T. Andriole et al., 1988*). Entre los gérmenes que suelen ser sensibles al ácido nalidíxico se encuentran las *Enterobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* y *Salmonella sp.* Las *Pseudomonas* son indefectiblemente resistentes a este fármaco.

Como mecanismo de acción, el ácido nalidíxico interfiere con la ADN-polimerasa bacteriana, interfiriendo con la síntesis de ADN. La resistencia al ácido nalidíxico se suele desarrollar con bastante rapidez.

El ácido nalidíxico cuya fórmula molecular es $C_{12}H_{12}N_2O_3$, es conocido químicamente como ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-[1,8] naftiridina-3-carboxílico.



Figura 4. Estructura química del anión del Ácido nalidíxico y estructura 3D. Elaboración propia

2.2.1. Ácido nalidíxico

Como mecanismo de acción, el Ácido nalidíxico (NAL) interfiere con la ADN-polimerasa bacteriana, interfiriendo con la síntesis de ADN. La resistencia al ácido nalidíxico se suele desarrollar con bastante rapidez. El ácido nalidíxico cuya fórmula molecular es $C_{12}H_{12}N_2O_3$, es conocido químicamente como ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-[1,8] naftiridina-3-carboxílico.

2.2. Farmacocinética y farmacodinamia

Se absorben bien tras administración oral, siendo su biodisponibilidad de buena a excelente, en casi todos los casos superiores al 50% y en algunos cercana al 100%. En las de administración oral e intravenosa, los niveles en suero tras administración oral son parecidos a los que se alcanzan tras administración intravenosa, lo que tiene como ventaja la posibilidad de uso en terapia secuencial. Las concentraciones máximas en suero son bajas en el caso del ácido nalidíxico, ácido pipemídico y ofloxacino, y de 2-7mg/l para las de tercera y cuarta generación. La unión a proteínas plasmáticas es baja, en general entre el 20y el 40%, y se unen principalmente a albúmina.

2.3. Métodos de Caracterización

2.3.1. Difracción de Rayos-X

En el año de 1912 Max Von utilizó por primera vez la técnica de difracción de Rayos-X, demostrando que los cristales difractan los Rayos-X (DRX), con la forma en que ocurre la difracción, podemos conocer la estructura del material (Nagasaki et. al., 2005). Hoy en día esta técnica no sólo se emplea para conocer estructuras cristalinas, también es utilizada para la identificación de compuestos en sólidos cristalinos.

Un cristal es un sólido compuesto por átomos ordenados en un arreglo periódico en tres dimensiones (Nagasaki et. al., 2005). Cuando los Rayos-X golpean a un átomo



de un cristal, los Rayos-X se dispersan en todas direcciones, anulándose con las de otros átomos del mismo material, sin embargo, si los Rayos-X chocan en ángulos específicos en ciertos planos cristalográficos, no se anulan entre sí, debido a que no se dispersan en todas direcciones (Newman y Jones, 1998). Entonces tenemos que existen ciertas condiciones para que exista una difracción de un haz de Rayos-X. El espacio entre las capas de átomos debe aproximarse a la longitud de onda de la radiación, los centros de dispersión deben estar distribuidos en el espacio de una forma regular. Estas condiciones están dadas por la ecuación de Bragg:

$$\sin \theta = \frac{\lambda}{2d} \quad (\text{Ec. 38})$$

Dónde:

- **n:** Orden de Reflexión de rayos-X
- **λ :** Longitud de onda de la radiación
- **d:** Espacio entre los planos cristalográficos.
- **θ :** Ángulo de incidencia del haz

El fenómeno de la difracción de Rayos-X (DRX) sobre una superficie cristalina se rige por la ley de Bragg, cuando un haz de Rayos-X incide sobre la superficie de un cristal, una fracción del haz se difracta por los átomos de la superficie formando un ángulo, mientras que la porción restante penetra en la segunda capa de átomos, nuevamente una fracción del haz se difracta en un ángulo determinado y el resto del haz penetra en la siguiente capa de átomos. En la siguiente (Figura 5) se muestra la difracción de Rayos-X producida por un cristal.

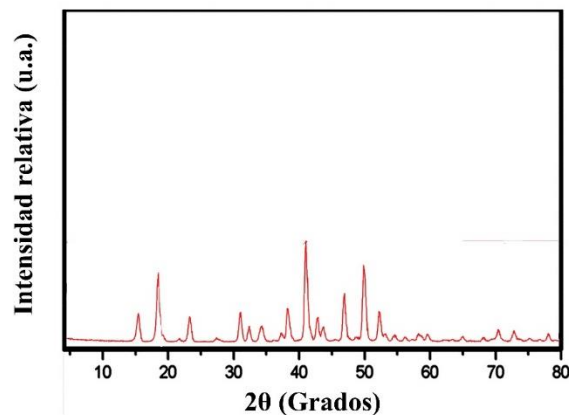


Figura 5. Difracción de Rayos-X producida por un cristal.

Los resultados de la técnica de difracción de Rayos-X se representan por medio de difractogramas, estos son específicos para cada material. La identificación de los compuestos se realiza por medio de un patrón, en los cuales se muestran los planos

correspondientes a las difracciones de mayor intensidad [78]. La Figura 6 se muestra su patrón de difracción característico de un material óxido mixto laminar.

Los compuestos tipo hidrotalcita presentan picos en planos característicos, los cuales suelen ser picos finos y simétricos en los planos (003), (006) y picos anchos y asimétricos en los planos (009), (015) y (018); picos finos y simétricos en planos (110) y (113) (Saenz et. al., 2002), el patrón de difracción del mineral natural del hidróxido doble laminar se reporta en la tarjeta JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards): 22-0700 (Scheckel et. al., 2000).

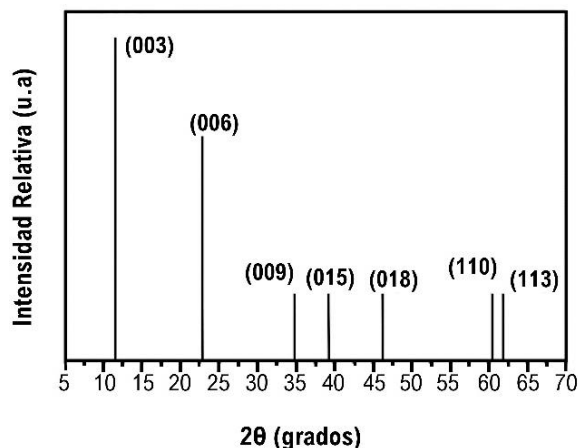


Figura 6. Patrón de Difracción de un Material óxido mixto laminar (JCPDS) [80].

2.3.2. Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)

La espectroscopia de infrarrojo es una técnica basada en las frecuencias que presentan los enlaces químicos de los compuestos, estas frecuencias son vibraciones específicas que corresponde a los niveles de energía de la molécula. Las frecuencias se basan en la forma de la energía superficial, la geometría molecular y acoplamiento de las vibraciones (Scheckel et. al. 2000). Existen dos categorías básicas de vibraciones; vibraciones de tensión, conformadas por estiramientos simétricos y asimétricos, y vibraciones de reflexión, que incluyen las vibraciones de tijeras, oscilación, aleteo y torsión, como se muestran en la Figura 7.

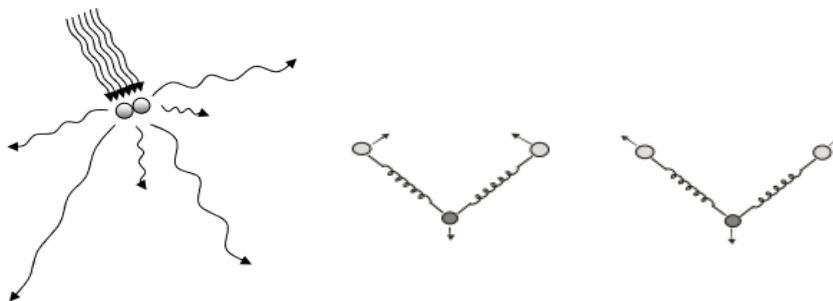


Figura 7. Vibración de las *moleculares Valtierra*, (2003).



Una molécula absorbe energía de un haz de luz infrarroja cuando dicha energía, incidente sea igual a la necesaria para generar una transición de vibración en la molécula. Los enlaces absorben radiación infrarroja a diferentes longitudes de onda, estas dependen en gran parte del momento dipolo durante las vibraciones y rotaciones. Los enlaces no polares presentan absorciones débiles, mientras que los enlaces polares presentan absorciones más intensas (Navarro,2005)

La región del espectro infrarrojo se encuentra entre 12800 y 10 cm^{-1} , la región más utilizada se le conoce como infrarrojo medio, la cual se encuentra entre 4000 y 200 cm^{-1} , es en esta región donde se determinan estructuras de compuestos orgánicos.

2.4. Materiales Híbridos

La combinación de materiales de distinta naturaleza (orgánica e inorgánica) da lugar a los llamados Materiales Híbridos, con propiedades muy superiores a la de sus constituyentes. Se organizan en niveles discretos, dando lugar a materiales con una estructura jerárquica a escala molecular, nanoscópica, microscópica y macroscópica.

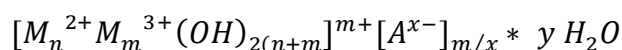
Estos materiales tienen la capacidad de actuar como matrices inorgánicas receptoras de moléculas orgánicas de interés biológico y dar lugar a la formación de materiales híbridos interesantes (*J. Oh et al., 2009; S.-J. Ryu et al., 2010*).

Dentro de la variedad de matrices inorgánicas laminares con características biocompatibles podemos encontrar a las hidroxisales comúnmente llamados materiales tipo hidrotalcita, que son materiales fáciles de sintetizar en el laboratorio y poseen una textura nano-organizada.

2.5. Hidroxisales

Las hidroxisales son estructuras sintéticas formadas por láminas de hidróxidos metálicos cargadas positivamente que son estabilizadas con aniones interlaminares (Figura 8). La presencia de grupos hidroxilo en las superficies de sus láminas y los aniones intercambiables los hace compuestos ideales para preparar productos de funcionalización o hibridación con moléculas orgánicas permitiendo la obtención de nuevos materiales en escala nanométrica que cubren una gama amplia de aplicaciones.

Pueden representarse con la formula general (*S. Miyata, 1980*):



Donde:

M1 y M2: Cationes metálicos divalentes (Mg^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , etc.) y trivalentes (Al^{3+} , Fe^{3+} , etc.), respectivamente.

x: Relación molar entre M1 y M2 ($0 < x < 1$).

A: Aniones inorgánicos (CO_3^{2-} , NO_3^- , Cl^- , etc.) o moléculas orgánicas.



m: Número de moléculas de agua de hidratación.

Las hidroxisales, también conocidos como arcillas aniónicas o materiales tipo hidrotalcita, son una clase de compuestos inorgánicos con una estructura única y propiedades versátiles que los convierten en materiales de gran interés en diversos campos científicos y tecnológicos.

Definición y estructura:

Las hidroxisales se caracterizan por su estructura laminar, formada por capas bidimensionales de cationes metálicos divalentes y trivalentes dispuestos octaédricamente y unidos entre sí por grupos hidroxilo (OH⁻). Entre estas láminas se alojan aniones inorgánicos o moléculas orgánicas, que compensan la carga positiva de los cationes metálicos.

Propiedades: Las propiedades de las hidroxisales están estrechamente relacionadas con su estructura laminar y composición química. Entre las propiedades más importantes se encuentran:

Capacidad de intercambio aniónico: Las hidroxisales pueden intercambiar fácilmente aniones interlaminares por otros aniones presentes en el medio circundante. Esta propiedad los hace útiles en aplicaciones como la adsorción de contaminantes, la catálisis y la liberación controlada de fármacos.

Biocompatibilidad: Las hidroxisales son generalmente biocompatibles, lo que significa que no son tóxicos para las células vivas. Esta propiedad los convierte en candidatos prometedores para aplicaciones biomédicas, como la entrega de fármacos y la ingeniería de tejidos.

Nanomateriales: Las hidroxisales se pueden sintetizar en forma de nanopartículas, lo que aumenta aún más su superficie específica y potencial de aplicación.

Aplicaciones: Las hidroxisales tienen una amplia gama de aplicaciones potenciales en diversos campos, incluyendo:

Adsorción de contaminantes: Las hidroxisales se pueden utilizar para eliminar contaminantes inorgánicos y orgánicos del agua y el suelo.

Catálisis: Las hidroxisales se pueden utilizar como catalizadores para reacciones químicas, como la descomposición de contaminantes o la síntesis de compuestos orgánicos.

Liberación controlada de fármacos: Las hidroxisales se pueden utilizar para encapsular y liberar fármacos de forma controlada, lo que puede mejorar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios.

Biomateriales: Las hidroxisales se pueden utilizar para desarrollar biomateriales para aplicaciones como la ingeniería de tejidos, la regeneración ósea y la entrega de fármacos.

Materiales nanoelectrónicos: Las hidroxisales se pueden utilizar para desarrollar materiales nanoelectrónicos con propiedades únicas, como la conductividad eléctrica y la superconductividad.

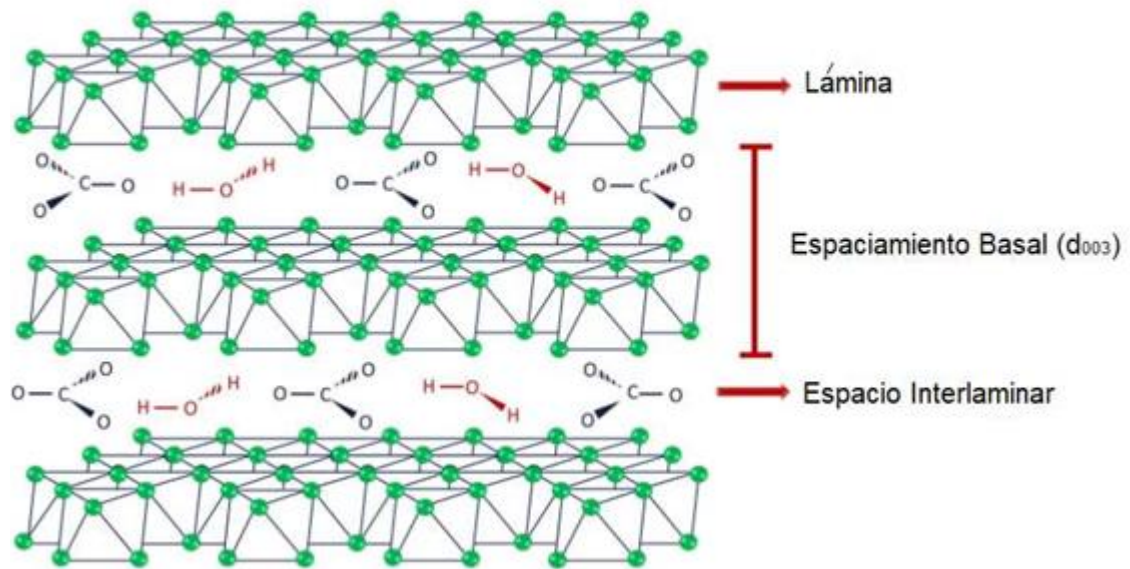


Figura 8. Representación gráfica de las estructuras laminares.

Las arcillas son minerales inorgánicos menores a 2µm, compuestos principalmente por aluminosilicatos y con una estructura cristalina laminar [23]. Estas láminas pueden superponerse creando una estructura novedosa que posee una unión química robusta en dos dimensiones (los ejes cristalográficos a y b), mientras que en la tercera dimensión (eje cristalográfico c) las interacciones son más débiles. [24]. Esto les otorga propiedades físicas y químicas distintivas, como la capacidad de adsorber iones en su superficie. Las arcillas laminares se clasifican según su capacidad de intercambio iónico y la carga neta de sus láminas metálicas. Aunque son raras, hay arcillas que no tienen capacidad de intercambio iónico (arcillas neutras). Si la superficie de la lámina tiene una carga neta negativa, se encontrarán cationes en la zona interlaminares para equilibrar la carga (arcillas catiónicas). De manera similar, las láminas con carga positiva albergarán aniones para mantener el equilibrio de cargas del mineral (arcillas aniónicas). Las arcillas aniónicas tienen una estructura cristalina hexagonal u octaédrica, compuestas por láminas de cationes metálicos cargados positivamente, cuyas superficies están cubiertas por grupos hidroxilo, aniones y moléculas de agua. [25]. La hidrotalcita es el mineral más representativo entre ellas. Es una arcilla natural resultante de las variaciones isomórficas de capas tipo brucita [Mg(OH)₂] cuando se sustituyen cationes Mg²⁺ por cationes Al³⁺. Estructura Desde la

perspectiva de la química de materiales, la estructura de las hidroxisales se describe a partir de la estructura del hidróxido de magnesio, $Mg(OH)_2$, comúnmente llamado brucita. De acuerdo con el segundo postulado de Pauling^[27], cada catión Mg^{2+} comparte sus cargas con seis aniones por los que aporta $+2/6 = +1/3$ de carga; mientras que cada OH coordinado con tres centros de magnesio aportaría $-1/3 = -1/3$, lo que resulta en una carga electrostática total $(+1/3 - 1/3 = 0)$ neutra^[28]. Las hidroxisales son el resultado de la sustitución isomórfica de una fracción de los cationes magnesio por un catión trivalente (M^{3+}), generando así un residuo de carga positiva en las láminas, la cual se compensa con la presencia adicional de aniones interlaminares (Figura 9). Los cationes utilizados para la síntesis de hidroxisales no están limitados a cationes di y trivalentes. También es posible utilizar cationes monovalentes^[28], como el caso del Li^+ y tetravalentes^[29,30], como Ti^{4+} , Zr^{4+} y Si^{4+} , pero se obtienen estructuras con láminas menos gruesas comparadas con una hidroxisal conteniendo Mg/Al ^[23,33]. El tamaño de los radios catiónicos M^{2+} y M^{3+} es un parámetro importante en la síntesis de las hidroxisales. Generalmente, las sustituciones isomórficas son regidas por consideraciones del tamaño iónico y contienen metales con radios catiónicos semejantes^[35], aunque esto no es necesariamente una regla. La estructura de las hidroxisales es lo suficientemente flexible para permitir cualquier catión M^{3+} con una variación en radio iónico de $0,67\text{Å}$ (Al^{3+}) a $0,93\text{Å}$ (In^{3+})¹⁶ y se tornan inestables cuando el radio iónico de M^{2+} es menor a $0,6\text{Å}$ ¹⁷. Para M^{2+} , un catión grande como Ca^{2+} transforma el arreglo tipo hidrotalcita en hidrocalumita (aluminato de calcio).

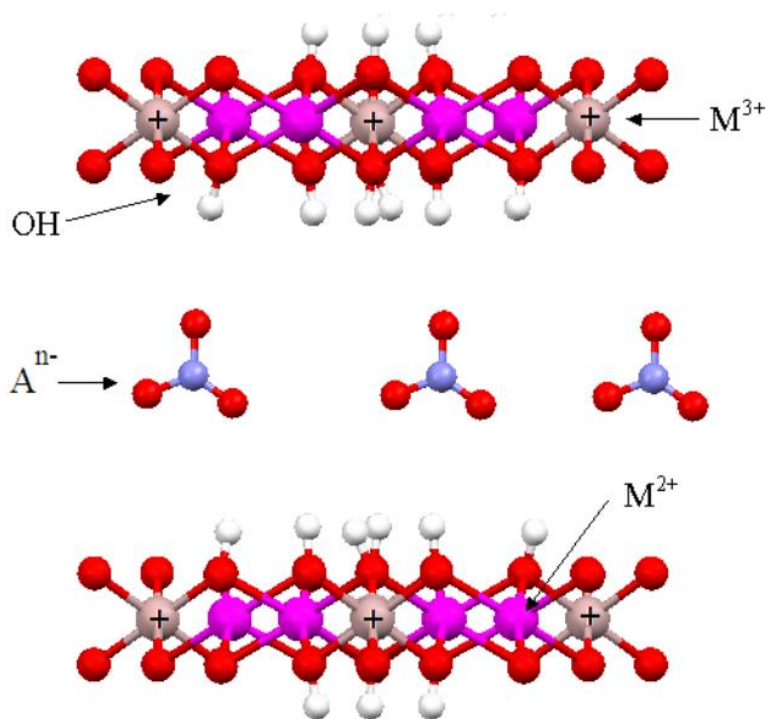


Figura 9. Representación estructural de hidroxisales.



La presencia de los cationes M^{3+} genera los residuos de carga (+) que se estabiliza con los aniones interlaminares An^{-} como el NO_3^{-} .

2.5.1. Estabilidad Química

La estabilidad química es de gran importancia para muchas aplicaciones prácticas de las hidroxisales. Desde el punto de vista geoquímico, la estabilidad de las hidroxisales se evalúa en términos de la solubilidad en agua [36]. La estabilidad incrementa en el orden $Mg^{2+} < Mn^{2+} < Co^{2+} \approx Ni^{2+} < Zn^{2+}$ para cationes divalentes, y $Al^{3+} < Fe^{3+}$ para cationes trivalentes. Esta tendencia concuerda con los valores de pKps para los hidróxidos metálicos correspondientes, ya que el pKps de $Mg(OH)_2$ es menor que el de $Zn(OH)_2$. Por lo tanto, una solución acuosa de una hidroxisal conteniendo Mg resulta más alcalina que una solución de uno con Zn. Soluciones acuosas saturadas de hidroxisales de composición Mg/Al-Cl y Zn/Al-Cl, en atmósferas de Ar, poseen valores de pH de 8.91 y 6.97, respectivamente [37]. La estabilidad térmica de las hidroxisales ha sido investigada de manera intensa, debido a que los productos de la descomposición térmica resultan de gran interés para aplicaciones en el área de catálisis [38]. Aún con la diversidad en composición de metales, la mayoría exhiben un comportamiento similar que ocurre en tres etapas principales:

- deshidratación con la liberación del agua interlaminar;
- descomposición química, que incluye la pérdida de los grupos hidróxido unidos a los cationes laminares y descomposición de los aniones interlaminares, formando una mezcla de óxidos;
- cristalización de los óxidos [39,40]. Valente et al. 39 encontraron que la estabilidad térmica incrementa en el orden: $Co/Al < Zn/Al \approx Cu/Al < Mg/Fe \approx Ni/Al < Mg/Al \approx Mg/Cr$. La temperatura de descomposición más alta es de $400^{\circ}C$ aproximadamente para las hidroxisales con Mg/Al y Mg/Cr; y la más baja encontrada es de $220^{\circ}C$ para una hidroxisal con Co/Al. La descomposición térmica en los óxidos correspondientes es afectada moderadamente por la naturaleza de los iones y moléculas interlaminares. Se ha comprobado que algunos aniones vuelven más estables a las hidroxisales en la fase de deshidratación, mientras que algunas moléculas orgánicas llevan a cabo procesos de expansión o contracción de las láminas en esta misma fase.

2.6 Variación de moléculas de las hidroxisales

Las hidroxisales pueden poseer diferentes tipos de molécula interlaminar. Como se puede apreciar en la siguiente tabla.

Tabla3. Hidroxisales con diferentes moléculas de interés interlaminar.

Autores	Referencia	Composición de las hidroxisales	Molécula interlaminar
Martínez, D. y Carbajal, G.G.	Av. Quim. (2012)	MgAl- hidroxisales	CO_3^{2-}
Ruiz-Morales, J.C., et al.	SciELO Perú (2015)	MgAl- hidroxisales	NO_3^{-}



Leiva, L., et al.	Redalyc (2017)	MgAl-Ni- hidroxisales	Cl ⁻
Zhang, P., et al.	Chem. Commun. (2016)	ZnAl- hidroxisales	Citrato ³⁻
Wang, X., et al.	ACS Nano (2017)	CoFe- hidroxisales	Dodecibencenosulfonato de sodio
Lu, G., et al.	Chem. Soc. Rev. (2018)	NiMn- hidroxisales	Glucosa

Las hidroxisales por su diversidad que poseen para uso y por la variedad que poseen se pueden usar también adicionando fármacos en los hidroxisales. Tal como se ve en la Tabla 4

Tabla4. *Hidroxisales con diferentes fármacos usados y hidroxisales con diferente molécula interlamina.*

Hidróxido Doble Laminar	Fármaco	pH	Temperatura (°C)	Referencia
Mg-Al- hidroxisales	Diclofenaco	7.4	37	R. Xu (2014)
Zn-Al- hidroxisales	Amoxicilina	5.5	37	R. Xu (2014)
Co-Al- hidroxisales	Ibuprofeno	6.8	37	Y. Chen (2013)
Ni-Al- hidroxisales	Metformina	6.5	37	H. Chen (2015)
Mg-Fe- hidroxisales	Doxiciclina	7	37	R. Xu (2014)
Mg-Al- hidroxisales	Ácido Fólico	8	37	Grrillo,R (2019)

2.7. Métodos de síntesis

Existen numerosos métodos por los cuales se pueden preparar hidróxidos dobles laminares (A. de Roy et al., 2004). Entre los principales se encuentran los métodos electroquímicos, de precipitación a pH constante (S. Miyata, 1980), de precipitación a pH variable, de precipitación en emulsión (J. He et al., 2004), sol-gel (T. López et al., 1997) y de cristalización hidrotérmica usando radiación de microondas (P. Benito et al., 2009; P. Benito, M. Herrero et al., 2008; G. Fetter et al., 1997) o no, entre otros. En este trabajo solamente se describirán los métodos de coprecipitación a baja y a alta sobresaturación, así como la coprecipitación homogénea por descomposición de urea. Esta elección es debida a que estos métodos son los más adecuados para la síntesis de grandes cantidades de materiales y son los más comunes.



2.7.1 Método de coprecipitación

A baja saturación de sales metálicas.

En general, las precipitaciones a baja sobresaturación se realizan por adición lenta de una solución que contiene una mezcla de sales de cationes divalentes y trivalentes a un recipiente que contiene agua. Una segunda solución alcalina, que contiene los aniones que se desean tener en la región interlaminar, se añade simultáneamente al recipiente a una velocidad tal que permita mantener el pH constante en un valor seleccionado para que conduzca a la coprecipitación del hidroxisales.

En general, este método de baja sobresaturación da lugar a precipitados con mayor cristalinidad que los obtenidos en condiciones de alta sobresaturación, ya que en este caso la velocidad de crecimiento del cristal es superior a su velocidad de nucleación (*J.A.D. Jianyi Shen et al., 1994*).

2.7.2 Método de coprecipitación a alta sobresaturación de sales metálicas.

Se parte de 2 soluciones; una que contiene los cationes M^{2+} y M^{3+} y otra, de características alcalinas, que también contiene a los aniones que se desean tener en el espacio interlaminar. La solución que contiene los cationes se agrega sobre la solución básica o viceversa. En este caso la velocidad de nucleación de los cristales es mayor a su velocidad de crecimiento por lo que se producen materiales con menor cristalinidad. De igual forma, debido a que se observa un cambio continuo en el pH de la solución, la formación de impurezas de tipo $M(OH)_2$ o $M(OH)_3$ es común. En este método no hay control de pH (*J. He, M. Wei et al., 2006*).

2.7.3 Método de coprecipitación homogénea con urea.

Los cationes Zn^{2+} y Al^{3+} precipitan en forma de hidroxisales gracias a la hidrólisis de urea a 90 °C a partir de una solución de nitratos de Zn y Al durante 10 h. Para evitar la intercalación del CO_3^{2-} que proviene de la hidrólisis de la urea se introduce un exceso de NH_4NO_3 que proporciona iones NO_3^- en la solución (Figura 10).

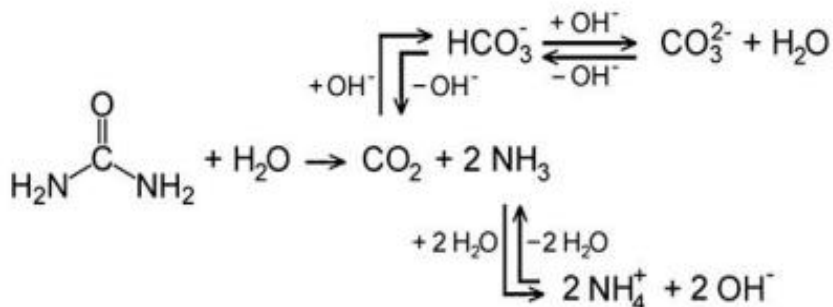


Figura 10. Esquema para la descomposición de la urea en solución acuosa.

El sólido de ZnAl-NO_3 (ion nitrato) fue sintetizado por el método de hidrólisis de urea, para evitar la intercalación del CO_2 , en forma de CO_3^{2-} , que proviene de la hidrólisis de la urea, se introduce un exceso de NH_4NO_3 (nitrato de amonio) que proporciona iones NO_3^- en la solución (A. Inayat et al., 2011).

2.8. Efecto memoria de las hidroxisales

La evolución estructural de una hidroxisal en función de la temperatura del tratamiento térmico es la siguiente:

- A temperaturas menores a $150\text{ }^\circ\text{C}$ se observa una pérdida de moléculas de agua adsorbidas físicamente sin que exista modificación de la estructura laminar.
- Entre 300 y $500\text{ }^\circ\text{C}$ tiene lugar la deshidroxilación de las láminas que trae consigo el colapso del arreglo laminar.

En todos los estados, excepto cuando la hidroxisal se somete a temperaturas superiores a $600\text{ }^\circ\text{C}$ y se ha formado la fase perovskita, si el sólido se pone en contacto con una solución que contenga aniones, éste recobrará su estructura laminar original. La capacidad de reconstruir la estructura laminar recibe el nombre de efecto memoria. Esta propiedad es muy útil cuando se quiere intercalar un anión diferente al original, sobre todo en el caso de aniones orgánicos de gran tamaño (A.L. McKenzie et al., 1992).

2.9. Intercambio iónico

Esta afinidad tiene una influencia directa sobre las propiedades del intercambio aniónico de los hidroxisales. Los aniones divalentes son más afines con el espacio interlaminar (S. Miyata, 1983) que los cationes monovalentes; es decir, es fácil reemplazar aniones monovalentes inicialmente presentes en la región interlaminar por aniones divalentes. De igual forma, es más fácil intercambiar aniones NO_3^- que aniones Cl^- .



Aniones divalentes: $CO_3^{-2} > SO_4^{-2}$

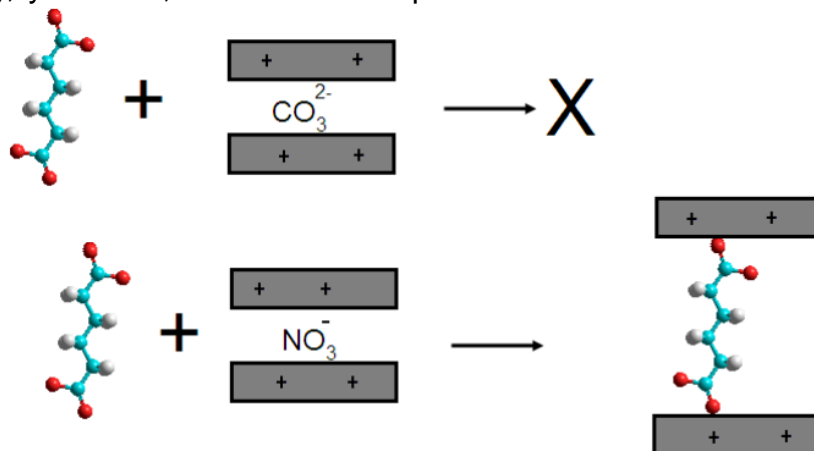
Aniones monovalentes: $OH^{-1} > F^{-1} > Cl^{-1} > Br^{-1} > NO_3^{-1} > I^{-1}$

De esta forma, en muchos procesos de intercambio aniónico se utilizan hidroxisales en su forma hidroxisal- NO_3 y se evita la presencia del CO_2 atmosférico porque este se absorbe fácilmente y forma iones CO_3^{2-} que, por su gran afinidad con las hidroxisales.

El intercambio iónico es el principal método para cambiar los aniones entre las láminas de las hidroxisales. Este proceso implica una sustitución isomórfica del contenido interlaminar, ajustando el espacio según el tamaño del nuevo anión, y puede revertirse con tratamientos específicos. [42]. Las propiedades de intercambio iónico para aniones inorgánicos simples están bien documentadas. El orden de preferencia por aniones inorgánicos sencillos (o capacidad para ser retenidos entre las láminas) en orden creciente es el siguiente [43]: $NO_3^- < Br^- < Cl^- < F^- < OH^- < MoO_4^{2-} < SO_4^{2-} < CrO_4^{2-} < HAsO_4^{2-} < HPO_4^{2-} < CO_3^{2-}$. Entonces, el utilizar hidroxisales con nitrato como anión precursor otorga mejores resultados de intercambio, gracias a la facilidad con la que puede ser desplazado de la región interlaminar. Por ejemplo, el ion nitrato de una hidroxisal Mg/Al en relación molar 2:1 se puede intercambiar al 100% por iones cloruro o sulfato en una cantidad correspondiente a 46mg de nitrato por gramo de hidroxisales o 46mg SO_4^{2-} por gramo de hidroxisal [44]. Esta capacidad de intercambio se ha explotado para aplicaciones ambientales, como la remoción de iones fosfato con hidroxisales con Mg/Fe en relación molar 3:1 que es capaz de retener 0,17mg PO_4^{2-} por gramo de hidroxisal [45]. Ambas técnicas (coprecipitación e intercambio iónico) son muy sencillas y presentan gran eficiencia en la incorporación de especies interlaminares. La capacidad de intercambio iónico es afectada por las especies iónicas en la interfase, la carga laminar y el radio catiónico. Sin embargo, no se ha encontrado dependencia en la composición de las especies iónicas, cristalinidad, morfología o tamaño de partícula sobre esta propiedad [48]. El intercambio iónico en las hidroxisales es un proceso sencillo que implica poner en contacto a las hidroxisales con una solución concentrada del nuevo anión. Para lograr un proceso exitoso, es crucial que el anión a intercalar en la región interlaminar tenga una mayor afinidad hacia las láminas metálicas que los aniones presentes en las sales metálicas precursoras. Esto evita la competencia y la contaminación si se incorporan a la estructura. A pesar de ello, la contaminación con el ion carbonato sigue siendo un problema común en la síntesis de hidroxisales, incluso cuando no se utilizan sales metálicas que contengan dicho anión. [47].

La intercalación y funcionalización de las hidroxisales son términos que con frecuencia se utilizan para hacer referencia a la introducción (principalmente) de especies orgánicas entre las láminas. Un proceso de intercalación consiste en la introducción de iones o moléculas sin carga [49] entre las láminas de una hidroxisal. Para la intercalación de iones que desplazan a los ya existentes, como se muestra en la Figura 11, se utiliza el intercambio iónico. La coprecipitación es un método eficaz para lograr la intercalación en un solo paso, facilitando la incorporación de moléculas orgánicas y reduciendo el tiempo de experimentación. Además, permite retener moléculas más grandes entre las láminas, como las poliméricas. Sin embargo, para

intercalar moléculas de gran tamaño mediante intercambio iónico, se requiere que las hidroxisales estén en contacto con la solución durante periodos prolongados (más de 2 días), y aun así, la intercalación puede resultar ineficiente o imposible en algunos



casos.

Figura 11. Los aniones polivalentes como el carbonato tienen mayor densidad de carga y dificultan las reacciones de intercambio iónico.

Aniones monovalentes como el nitrato son fácilmente retirados del espacio interlamilar.

Respecto a los aniones hidratados del espacio interlamilar, éstos se pueden intercambiar para formar hidroxisales con nuevas composiciones y consecuentemente, con diferentes propiedades. Los nuevos aniones pueden ser orgánicos o inorgánicos y su selección dependerá de la propiedad requerida. De esta manera, para aplicaciones biomédicas, se pueden colocar aniones que sean fármacos anticancerígenos, antibióticos, antiinflamatorios, anticoagulantes y antihipertensivos [50-53]; para aplicaciones catalíticas u optoelectrónicas se pueden insertar iones organometálicos [54,55]; o en la síntesis de nuevos materiales, se pueden intercalar monómeros que posteriormente se polimericen en el nanométrico espacio interlamilar [56]. La propiedad de intercambio también puede ser aplicada bidireccionalmente para que el anión interlamilar sea liberado a un medio específico o para que un anión en el medio sea capturado por las partículas de hidroxisales.

2.10. Aplicaciones de las hidroxisales

Las hidroxisales tienen diversas aplicaciones debido a sus propiedades únicas, tales como capacidad de intercambio iónico, propiedades superficiales y capacidad para intercalar diversas moléculas, de las que destacan. Se puede observar la Figura 12 una manera breve de sus aplicaciones.

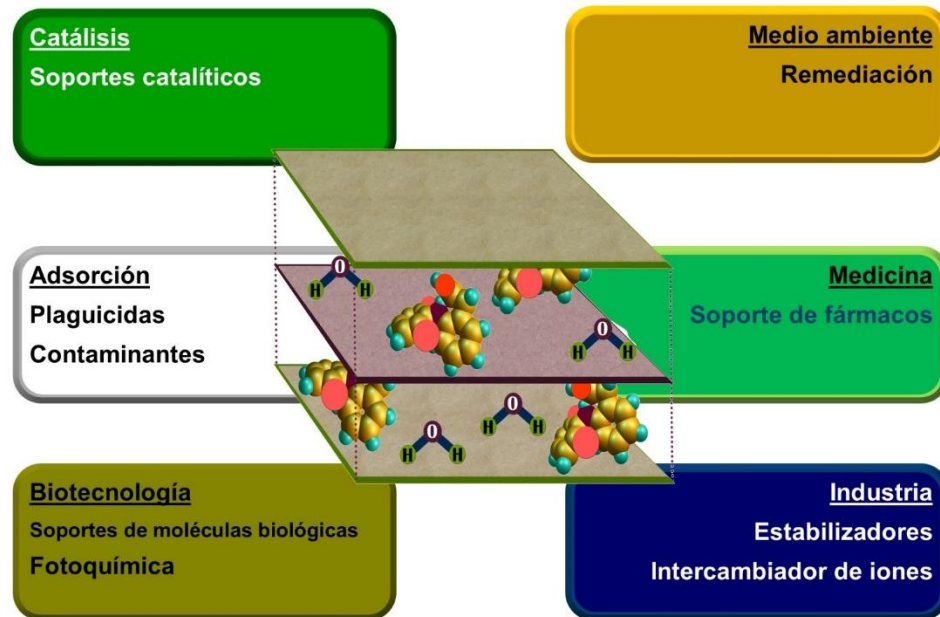


Figura12. Resumen de las aplicaciones de las hidroxisales. (Elaboración propia 2023)

Algunas otras aplicaciones se ven:

- **Sistemas de Liberación de Fármacos:** Las hidroxisales pueden utilizarse como vehículos para la liberación controlada de fármacos, enzimas y otras biomoléculas. Su estructura laminar permite la intercalación de estas moléculas, lo que conduce a una liberación sostenida y dirigida del fármaco. (Ladewig, K., Xu, Z. P., & Lu, G. Q. M. (2009).
- **Remediación Ambiental:** Las hidroxisales pueden actuar como adsorbentes eficaces e intercambiadores iónicos para la eliminación de contaminantes del agua y el suelo, como metales pesados, tintes y contaminantes orgánicos. (Huang, Y., Li, S., Yang, J., Xu, H., Li, F., & Luo, X. (2021).
- **Catálisis:** Las hidroxisales pueden usarse como catalizadores o soportes catalíticos en varias reacciones orgánicas e inorgánicas, como hidrogenación, oxidación y polimerización. (Zou, J., Wang, R., Guo, Y., Zhang, Y., Xu, R., & Ji, S. (2021).
- **Retardantes de Llama:** Los hidroxisales pueden usarse como retardantes de llama en polímeros debido a su capacidad para liberar agua y dióxido de carbono cuando se calientan, reduciendo la cantidad de combustible disponible para la combustión. (Yang, W., Ma, H., Yuan, B., Fang, Y., Zhu, P., & Laachachi, A. (2018).
- **Almacenamiento de Energía:** Las hidroxisales pueden utilizarse como materiales de electrodo en baterías y supercondensadores debido a su



alta área superficial específica y excelentes propiedades de intercambio iónico. (Zhao, Y., Chu, X., Wang, Y., Wang, H., Li, H., Yang, H., & Zhang, Q. (2021).

- **Adsorbentes e Intercambiadores Iónicos:** Las hidroxisales pueden usarse como adsorbentes e intercambiadores iónicos para la separación y purificación de varios iones y moléculas debido a su alta capacidad de intercambio aniónico y propiedades superficiales (Yang, H., Xu, Z., Fan, M., Gupta, R., Slimane, R. B., Bland, A. E., & Wright, I. (2008).

Inhibición Bacteriana De hidroxisales

Los hidroxisales han captado un interés significativo como potenciales agentes antibacterianos debido a sus propiedades estructurales únicas, versatilidad para incorporar diversas especies activas y mecanismos multifacéticos de acción contra patógenos bacterianos como se ve en la figura 13. La actividad antibacteriana de las hidroxisales se puede atribuir a varios factores clave. Wang, Q., & O'Hare, D. (2012).

- **Liberación controlada de agentes antibacterianos:** Las hidroxisales pueden actuar como portadores eficaces para la liberación controlada y sostenida de diversos agentes antibacterianos, como antibióticos, péptidos antimicrobianos y compuestos biocidas. Estas moléculas invitadas pueden intercalarse dentro de las galerías intermedias de hidroxisales, lo que facilita un perfil de liberación prolongado y ajustable. Este mecanismo de liberación controlada puede mejorar la eficacia terapéutica de los agentes antibacterianos, reducir el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana y minimizar los posibles efectos secundarios asociados con dosis iniciales altas. Wang, Q., & O'Hare, D. (2012).
- **Interacción directa con las membranas celulares bacterianas:** Las láminas de hidroxisales cargadas positivamente pueden interactuar con membranas celulares bacterianas cargadas negativamente a través de interacciones electrostáticas, lo que provoca la ruptura de la membrana, la fuga del contenido celular y, en última instancia, la muerte celular. Este mecanismo es más eficaz para las bacterias Gram negativas, que tienen una membrana externa con mayor densidad de carga negativa. (Krishna, 2018)
- **Generación de especies reactivas de oxígeno (ROS);** Ciertos metales como el zinc, el cobre y la plata presentes en la hidroxisales pueden tener propiedades antibacterianas que facilitan la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), como los radicales hidroxilos, el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. Estas ROS pueden causar estrés oxidativo, daño a los componentes celulares y, en última instancia, muerte celular bacteriana. (Krishna, 2018)
- **Efecto sinérgico con agentes antibacterianos:** La hidroxisales se puede combinar con diversos agentes antibacterianos como nanopartículas de plata, compuestos de amonio cuaternario o agentes antibacterianos naturales como el aceite esencial para lograr un efecto sinérgico y aumentar su eficacia antibacteriana. Esta combinación puede



ampliar el espectro de actividad, aumentar la potencia y posiblemente superar los mecanismos de resistencia bacteriana. (Samyn, 2021)

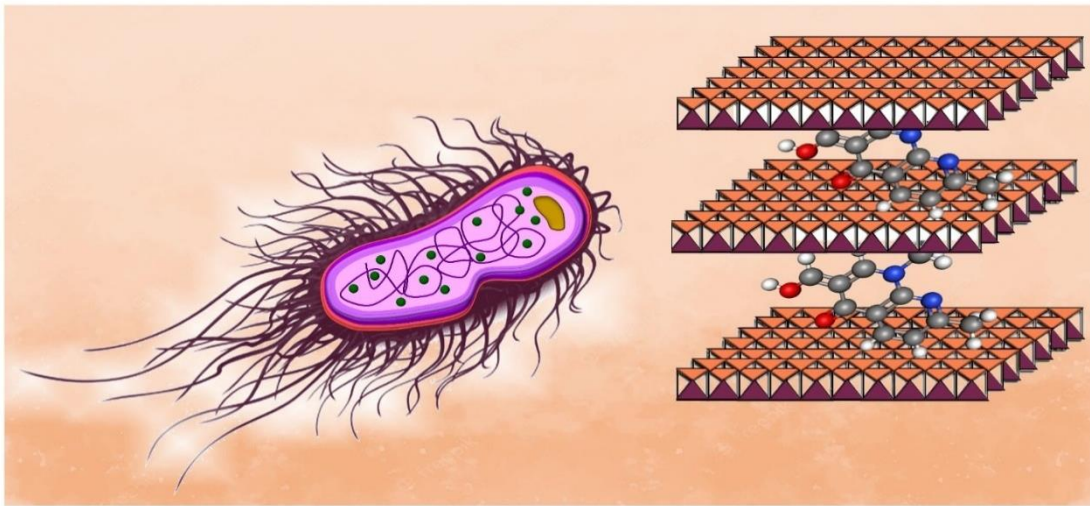


Figura13. Representación de los hidroxisales actividad microbiana
(Elaboración propia2024)

2.11. Bacterias

Las bacterias son organismos unicelulares microscópicos, sin núcleo ni clorofila, que pueden presentarse desnudas o con una cápsula, aisladas o en grupos y que pueden tener cilios o flagelos (Figura 14.). La mayoría de las bacterias pueden clasificarse en tres categorías de acuerdo a su respuesta al oxígeno^[57].

- a. **Aerobias:** crecen en la presencia de oxígeno y lo requiere para su continuo crecimiento y existencia.
- b. **Anaerobias:** crecen sin la presencia de oxígeno
- c. **Facultativas:** generalmente crecen en presencia de oxígeno, aunque puede hacerlo sin él. Por su forma y por el aspecto que adoptan cuando se reúnen en grupo se pueden clasificar en ^[57]:

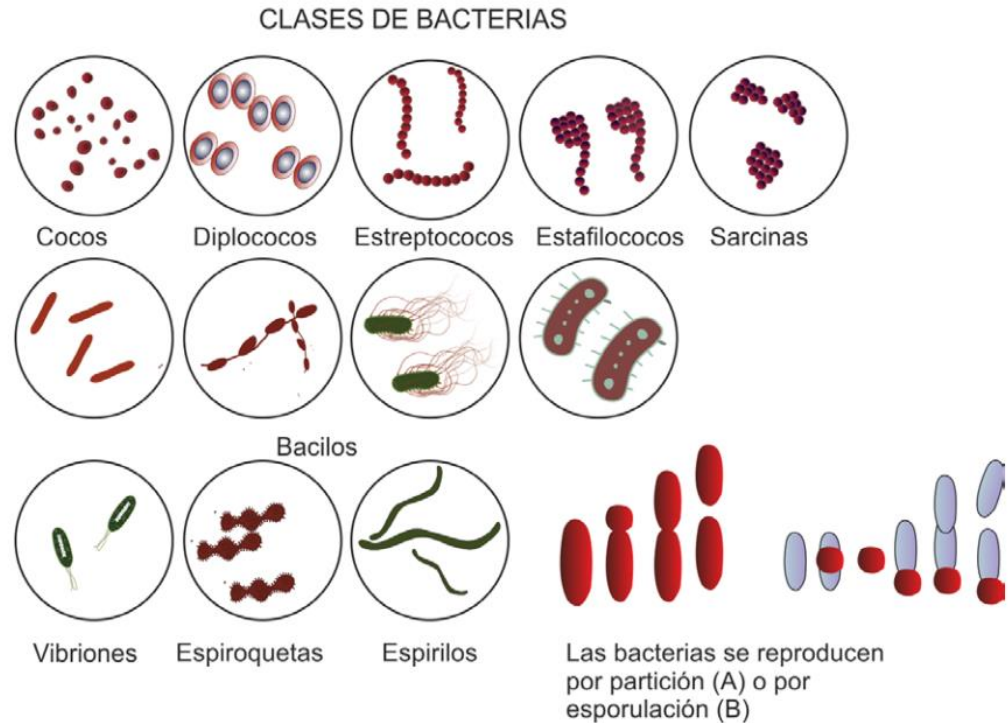


Figura 14. Clases de Bacterias. (Elaboración propia 2023)

Las bacterias son microorganismos que poseen las siguientes características:

- a. No contienen peptidoglicano en la pared celular.
- b. Los lípidos en la membrana citoplásmica son moléculas hidrocarbonadas (no contienen ácidos grasos) que están unidas al glicerol.
- c. Existe intrones y no tienen núcleo verdadero ni mitocondrias.

2.11.1. *E. coli*

Es un bacilo Gram negativo, móvil, facultativo, no esporulado y desde el punto de vista bioquímico se caracteriza por la capacidad de sus miembros para reducir los nitratos a nitritos y para fermentar ácido y gas a partir de la glucosa, arabinosa y otros azúcares; no requiere aumento de la cantidad de cloruro de sodio para crecer, y es negativo a la oxidasa. Forma colonias circulares, convexas y lisas con bordes definidos. Produce de manera típica, pruebas positivas a indol, rojo de metilo, descarboxilasa de la lisina y fermentación del manitol. Se le clasifica en más de 170 subgrupos O (según las características antigénicas de la pared celular) y en serotipos por la combinación de antígenos O somático, H flagelar y K de superficie. *E. coli* puede ser causa de enfermedad, pero las infecciones entéricas no son causadas por las cepas que habitan normalmente el intestino, sino por líneas especialmente patógenas. La *E. coli* productora de diarrea es aquella con características de virulencia que le permiten lesionar las células intestinales y alterar la función del intestino [58-59]. El *E. coli* fue identificada por primera vez en 1885 por el pediatra alemán Theodore *Escherich* (Figura 15), denominándola bacteria *coli comune* para indicar su presencia



en el intestino de personas sanas. Es así como *E. coli* se ha estudiado en los últimos poco más de 100 años y se le ha considerado la forma de vida más libre y perfecta sobre la tierra [59].

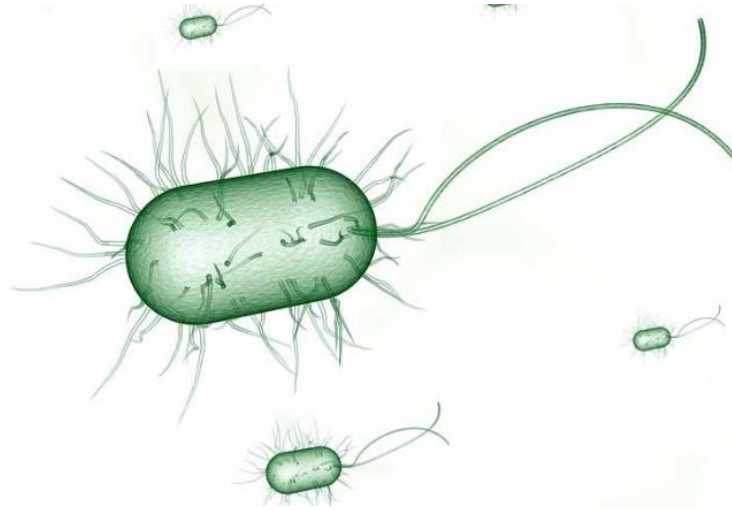


Figura 15. *Escherichia coli* (*Gamma proteobacteria: Escherichia*)(Elaboración Propia Copilot IA 2024)

2.12. Biocompatibilidad

La concepción inicial de un material biocompatible (J. Black, 1981) fue actualizada para abarcar aquellos materiales que interactúan mínimamente con su entorno, considerando la dificultad de hallar un biomaterial completamente inerte. Esto es aplicable siempre y cuando la reacción fisiológica al biomaterial se mantenga en márgenes aceptables. Así, la biocompatibilidad se define como la habilidad de un material para generar una respuesta adecuada cuando se introduce como elemento ajeno en un ser vivo para un uso determinado.

La biocompatibilidad de un implante material o dispositivo es un proceso dinámico de doble vía que incluye tanto los efectos del cuerpo sobre el material implantado como los efectos del material implantado (o sus productos de degradación) sobre el cuerpo. Bajo esta perspectiva, es crucial evaluar todas las interacciones y peligros relacionados con la inserción de elementos foráneos en el cuerpo, lo que implica el análisis de las reacciones tanto a nivel local como sistémico. Por ello, se han instaurado protocolos estandarizados para la valoración de biomateriales. Se sugiere la utilización de materiales estándares, que son preparados y caracterizados en condiciones controladas, para asegurar que las respuestas biológicas sean consistentes (Ward, Hu, Tsuchiyama, O'Connor, Klevgard, Duffy, 1981).



3. ANTECEDENTES

Al inicio del siglo XX, las enfermedades infecciosas eran una causa común de muerte. Aunque se ha avanzado en su control, reduciendo la mortalidad, siguen siendo un problema grave en países en desarrollo. Enfermedades como la malaria, tuberculosis, cólera, gripe, neumonía y gastroenteritis siguen cobrando vidas. Los microorganismos son peligrosos para personas con sistemas inmunes debilitados, complicaciones de infecciones oportunistas o infecciones por patógenos resistentes. El control de enfermedades infecciosas sigue siendo crucial, destacando logros como la erradicación de la viruela. El conocimiento de estructuras celulares y procesos moleculares ha permitido controlar enfermedades y desarrollar antimicrobianos. Aunque algunos microorganismos causan enfermedades, la mayoría son inofensivos o beneficiosos para el ser humano, influyendo positivamente en diversas áreas de la vida humana.^[62] Afectan no solo a la salud humana y su bienestar, sino también participan o desarrollan procesos valiosos para la sociedad en agricultura, alimentación, energía y medio ambiente, biotecnología, etc.

De la cohabitación con bacterias se puede mencionar la diversidad bacteriana que los humanos albergan. Muchos estudios están dirigidos a analizar el tipo de bacterias presentes para ayudar a conocer si los cambios microbianos pueden causar o prevenir una enfermedad. Así, en un trabajo con 51 voluntarios se ha descrito que en la palma de las manos humanas viven más de 150 cepas o filotipos de bacterias, habiéndose encontrado en el total del estudio más de 4.700 cepas bacterianas diferentes. De todas ellas, sólo cinco se encontraban en alguna de las manos de todos los participantes en el estudio; la diversidad era enorme entre las dos manos de un mismo individuo, tan sólo compartiendo de media un 17% de cepas de bacterias ^[63]. Entre individuos, y dentro de un mismo individuo, hay una variedad a través de los hábitats corporales (la boca, la piel y el intestino) y a través del tiempo ^[64].

En los últimos años la síntesis de nuevos materiales ha recibido una atención considerable; en particular los nanocompuestos ^[65], los portadores de ADN, de péptidos y proteínas; en general se trata normalmente de productos bioactivos. Dentro de los nanocompuestos de interés pueden considerarse a los coloides, geles, copolímeros, medios porosos inorgánicos entre los que destacan los materiales laminares de la familia de las arcillas. De estos últimos existe en gran variedad y pueden ofrecer características fisicoquímicas bien definidas como el área superficial específica, la porosidad y, tanto el ordenamiento laminar, como el espacio interlaminar. Gracias a este último, estos materiales tienen la capacidad de actuar como matrices inorgánicas receptoras de moléculas orgánicas de interés biológico y dar lugar a la formación de interesantes materiales híbridos, en ocasiones de orden nanométrico ^[66].

Dentro de la variedad de matrices inorgánicas biocompatibles podemos encontrar a las hidroxisales comúnmente llamados materiales tipo hidrotalcita, que son materiales baratos, fáciles de sintetizar y poseen una textura nano-organizada. Éstos han sido estudiados principalmente en cuestiones biomédicas porque ofrecen



una lenta y adecuada liberación ^[67].

Un hidroxisales, acrónimo derivado del inglés “Layer Double Hydroxide” ó LDH, es un hidróxido de estructura laminar, compuesto por dos, o más, cationes distintos, dispuestos en capas brucíticas; la sustitución isomórfica del catión divalente mayoritario por un catión trivalente genera un exceso de carga positiva que es compensado por la incorporación de aniones en el espacio interlaminar. Debido a que dichos aniones se encuentran unidos electrostáticamente a las láminas hidroxiladas, resultan ser fácilmente intercambiables por otros aniones presentes en solución. La historia de estos sólidos se remonta al siglo XIX. Cerca de 1842, es hallado en Suecia un hidroxocarbonato de Magnesio y Aluminio mineral al que denominaron hidrotalcita. Por esos días fue descubierto un mineral análogo, que en lugar de Aluminio contiene Hierro, al que denominaron piroaurita. Posteriormente, los miembros de esta familia de compuestos naturales isoestructurales comenzaron a ampliarse. La primera fórmula exacta de la hidrotalcita, $Mg_6Al_2(OH)_{16}(CO_3)_2 \cdot 4H_2O$, fue reportada por el profesor E. Manasse ^[68], quien supuso que los carbonatos son esenciales para la existencia de este tipo de estructura. Años después, basándose en estudios de rayos X, Aminoff y Broome reconocieron la existencia de dos tipos hidrotalcita ^[69], una de simetría romboédrica y la otra de simetría hexagonal, a la que denominaron manessita, en honor a Manesse. En 1942 Freitknecht ^[70] sintetizó una extensa serie compuestos Hidrotalcíticos a los que denomina “doppelschichtstrukturen” (estructuras de doble lámina), y les asigna la siguiente representación: $4 Mg(OH)_2 \cdot 3 Al(OH)_3$ Freitknecht sostenía que la estructura consistía en laminas del hidróxido de un catión intercaladas con láminas del otro. Recién Allmann^[71] y Taylor^[72] en los años sesenta, sobre la base de experiencias de difracción de monocristal, reportan la estructura correcta. Paralelamente, ya en 1924 se reportaban trabajos, que tal vez sin saberlo claramente, utilizaban estructuras de tipo hidrotalcíticas en aplicaciones catalíticas ^[73]. Al principio de la década del setenta surgen las primeras patentes relacionadas con estos compuestos ^[74]. En la actualidad, un enorme porcentaje de las publicaciones sobre el tema corresponde a estudios netamente vinculados con la catálisis heterogénea y a la síntesis de compuestos de intercalación. A continuación, veremos aspectos generales de la estructura, así como los casos de hidroxisales naturales o sintéticos más comunes. Más adelante, se discuten los métodos de obtención, y se presentan algunas aplicaciones en ciencia de materiales.

Cabe señalar que estos materiales se volvieron interesantes para la administración y liberación controlada de fármacos a partir de que Choi y colaboradores lograran la intercalación de DNA en la región interlaminar de una hidrotalcita MgAl ^[75].

El primer método se basa en la propiedad de efecto memoria, el cual está basado en un proceso de destrucción/reconstrucción de la estructura laminar del hidroxisales provocado por un tratamiento térmico durante el cual ocurren los siguientes procesos: a temperaturas menores a 150 °C se observa una pérdida de moléculas de agua adsorbidas físicamente sin que exista modificación de la estructura laminar. Entre 300 y 500 °C tiene lugar la deshidroxilación de las láminas de hidróxido y la pérdida de los aniones interlaminares. Esto último trae consigo el colapso del arreglo laminar, provocando la aparición de una solución sólida de



Mg(Al)O llamada óxido mixto si la temperatura no excede los 600 °C. Si este óxido mixto se pone en contacto con una solución que contenga aniones, éste recobrará su estructura laminar original y en la región interlaminar residirán los aniones contenidos en la solución. Esta capacidad de los hidroxisales de reconstruir la estructura laminar recibe el nombre de efecto memoria. Esta propiedad es muy útil cuando se quiere intercalar un anión diferente al original, sobre todo en el caso de aniones orgánicos de gran tamaño [54-56].

El segundo método es el intercambio iónico. Los aniones alojados en el espacio interlaminar se pueden intercambiar con relativa facilidad. Miyata reportó una escala de afinidad para la intercalación de los aniones [52], aniones divalentes: $\text{CO}_3^{2-} > \text{SO}_4^{2-}$, aniones monovalentes: $\text{OH}^- > \text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{I}^-$. Basados en esta afinidad, se pueden encontrar dos formas de llevar a cabo el intercambio, la primera es partiendo de una hidroxisal con algún anión con poca afinidad, se coloca en una solución que contenga el anión orgánico a un pH adecuado, logrando el desplazamiento del anión poco afín [53]. Dada la gran afinidad de las hidroxisales por el anión carbonato, si el anión inicialmente presente en el material es justamente éste, será muy difícil poder intercambiarlo por otra especie. Por ello, para este tipo de procesos se prefiere diseñar una síntesis del material de manera que contenga inicialmente un anión poco afín con éste para así poder desplazarlo fácilmente. Sin embargo, si el sólido inicial contiene iones carbonato en su región interlaminar, sí es posible desplazar los iones carbonato, pero no por intercambio iónico como tal, sino por titulación de éstos con una solución de HCl, de esta manera, después del proceso, los iones Cl^- residirán en la región interlaminar. Para estos procesos de intercambio se prefiere que los aniones iniciales sean nitratos o, en su defecto, cloruros, posteriormente se intercambia directamente el anión orgánico teniendo especial precaución en excluir del proceso al CO_2 ambiente que, por afinidad, puede intercalarse en forma de carbonato, por ello, en ocasiones, es necesario mantener una atmósfera inerte [53].

Un tercer método está basado en el momento de la síntesis de las hidroxisales por coprecipitación. Los iones metálicos M^{2+} y M^{3+} se precipitan con una solución básica en presencia de un exceso del anión orgánico a intercalar y manteniendo un pH adecuado [46]. Naturalmente, en muchas ocasiones se debe mantener una atmósfera inerte.

Finalmente, por alguno de estos métodos descritos anteriormente, es posible preparar materiales híbridos basados en una matriz inorgánica laminar proporcionada por las hidroxisales y moléculas orgánicas de interés desde el punto de vista biológico. Los diferentes materiales híbridos propuestos tienen la finalidad de evitar algunos efectos secundarios, o bien, disminuir o eliminar las adversas propiedades fisicoquímicas de algunos medicamentos, como el mal olor, su baja solubilidad, su alta volatilidad, la descomposición bajo irradiación, agua, oxígeno, etc.

En la literatura se reportan algunos trabajos relacionados con este tipo de materiales híbridos. Particularmente, se han intercalado antiinflamatorios no esteroidales, moléculas anti-radiación UV con aplicación como protectores solares,



antioxidantes y antibacteriales ^[44]. En este último caso las propiedades antibacteriales del material híbrido no fueron evaluadas.

No existe aplicación alguna en cuanto a la preparación de materiales híbridos a base de hidroxisales y moléculas antibacteriales con su respectiva evaluación, en particular en la inhibición de *Escherichia coli* (*E. coli*) y la *Salmonella typhi*. Sin embargo para estas bacterias se ha estudiado la inhibición con nanopartículas de plata soportadas en zeolitas^[49].

La *E. coli* y la *Salmonella typhi* son bacterias que se encuentran presentes en algunos medios nutritivos, principalmente provenientes de las aguas de riego. La *E. coli* puede causar algunas enfermedades en los humanos entre las que destacan la diarrea y la disentería; mientras que la *Salmonella typhi* es responsable de enfermedades sistémicas graves como la fiebre tifoidea. Estas bacterias pueden eliminarse por distintos antibacteriales cuyas eficiencias dependen de sus propiedades fisicoquímicas ^[39-41].



4. JUSTIFICACIÓN

La nanotecnología ha ofrecido grandes oportunidades para caracterizar, manipular y organizar la materia en forma sistemática en una escala nanométrica. La nanotecnología se considera un campo multidisciplinario en el que tienen cabida muchas áreas de la vida cotidiana como medicina, ingeniería, química, informática o mecánica, entre otras. Entre éstas destaca la nanofarmacia que se define como la ciencia y tecnología en escala nanométrica en la que participan dos componentes principales: el ingrediente activo y agente nanofarmacéutico, en la cual se pueden desarrollar nanoestructuras con la capacidad de dosificar los principios activos sin causar daños colaterales. Las características que deben de cumplir estos vehículos son baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y tiempo de vida media largo.

En el caso de la nanofarmacia, la eficacia de los principios activos depende de sus propiedades físicas y químicas intrínsecas, además de la capacidad de que se administren correctamente en el cuerpo. En este sentido, actualmente se busca superar las limitaciones de la terapéutica y reducir al mínimo los efectos secundarios tóxicos; para llevar a cabo una buena administración de fármacos. Así, se ha trabajado, por ejemplo, en el desarrollo de mecanismos que permitan aumentar el tiempo de vida media del fármaco en el plasma, aumentar la estabilidad del principio activo o maximizar su actividad terapéutica.

El objetivo ideal de los sistemas de administración y liberación controlada de moléculas activas biológicamente contempla dos aspectos importantes, la localización espacial y la liberación temporal o controlada de la molécula activa. La localización espacial se relaciona con el hecho que la molécula pueda alcanzar un órgano o tejido en específico. La liberación controlada se refiere al control de la velocidad de liberación de la especie activa en el lugar donde se requiere. Estos dos aspectos no siempre pueden alcanzarse por lo que aún, en numerosos casos, se necesitan avances en la investigación para poder proponer nuevos sistemas de administración y liberación controlada de moléculas activas. Para esto, siempre se tienen que tomar en consideración tanto al vehículo y la ruta de administración, como al objetivo (órgano o tejido) para proponer una estrategia que permita incrementar la eficiencia terapéutica y, en muchos casos, disminuir los efectos.



5. HIPÓTESIS

Es posible preparar materiales híbridos biológicamente activos a partir de hidróxidos dobles laminares de magnesio-aluminio y moléculas con actividad antimicrobiana como la ciprofloxacina para *E. coli*. El híbrido obtenido conservará las propiedades antibacterianas de la ciprofloxacina, la cual se liberará de manera controlada bajo condiciones fisiológicas específicas

6. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y caracterizar materiales híbridos biocompatibles inmovilizando moléculas con actividad antibacterial en matrices inorgánicas laminares a base de hidróxidos doble laminares y evaluar su actividad antibacterial contra la *Escherichia coli* (*E. coli*).

6.1 Objetivos específicos

- a. Efectuar la síntesis de los hidróxidos dobles laminares biocompatibles MgAl, MgAlFe de relación molar $M^{2+}/M^{3+} = 2$, por el método de coprecipitación de sales metálicas a baja sobresaturación o por el método de hidrólisis de urea, según el caso.
- b. Identificar las propiedades fisicoquímicas de los sólidos mediante técnicas de caracterización como la difracción de rayos-X, la espectroscopia de infrarrojo, el análisis termogravimétrico y la resonancia magnética nuclear (MAS RMN) de sólidos de los núcleos espectros ^{27}Al y ^{13}C .
- c. Obtener los materiales híbridos por intercalación de los aniones orgánicos provenientes de cefalexina sódica y de los ácidos nalidíxico y pipemídico en los hidróxidos dobles laminares.
- d. Estimar la interacción huésped-receptor en los materiales híbridos.
- e. Evaluar el desempeño de los materiales híbridos en la inhibición del crecimiento de cepas de *Escherichia coli*.



7. METODOLOGÍA

7.1. Síntesis de las hidroxisales

Los sólidos de MgAl-NO₃ y MgAlFe-NO₃ serán sintetizados por el método de coprecipitación a baja sobresaturación de sales metálicas reportado en la literatura [76]. De manera general, una solución de las sales metálicas (nitratos) de Mg y Al con la relación molar deseada y otra conteniendo la base KOH que realiza la precipitación, se agregan simultáneamente en a un matraz que contiene agua desionizada. Las velocidades de adición se regulan durante toda la adición de manera a mantener el pH constante. Con el propósito de homogeneizar los tamaños de cristal y permitir su crecimiento, al final de la adición el precipitado obtenido se añeja manteniéndolo en agitación vigorosa a 80 °C durante 18 h.

Los sólidos de ZnAl-NO₃ serán sintetizados por el método de urea [76]. Los cationes Zn²⁺ y Al³⁺ precipitan en forma de hidroxisales gracias a la hidrólisis de urea a 90 °C a partir de una solución de nitratos de Zn y Al durante 10 h. Para evitar la intercalación del CO₃²⁻ que proviene de la hidrólisis de la urea se introduce un exceso de NH₄NO₃ que proporciona iones NO₃⁻ en la solución.

7.2. Procedimiento para la síntesis de las hidroxisales.

El sólido de MgAlFe con ión CO₃ interlaminar, de relación molar Mg²⁺/ (Fe³⁺ + Al³⁺) = 3 y relación Al³⁺/Fe³⁺ de 3.6 fue sintetizado por el método de coprecipitación de sales metálicas en condiciones de alta sobresaturación. Para ello se prepararon 100 mL de una solución que contenía cantidades apropiadas de Mg (NO₃)₂·6H₂O, Al (NO₃)₃·9H₂O y Fe(NO₃)₃·9H₂O. La concentración total de iones en esta solución fue de 1M.

En un segundo paso, sobre la solución metálica se adicionó una solución que contenía K₂CO₃ y KOH, en una concentración total 2 M, hasta alcanzar un pH igual a 9. Posteriormente la suspensión color naranja/café obtenida se deja añejar a 80°C durante 18 h. El precipitado obtenido se lavó varias veces con agua desionizada caliente y libre de CO₂ y, en cada vez, las aguas de lavado se separaron del sólido por centrifugación.

Para finalizar la síntesis del sólido obtenido, se eliminó el exceso de humedad, con ayuda de una estufa a una temperatura de 120 °C durante 12 horas, obteniendo el material tipo hidrotalcita sintética. Las Figuras 16 y 17 especifican la síntesis y sales que conforman los óxidos mixtos laminares.

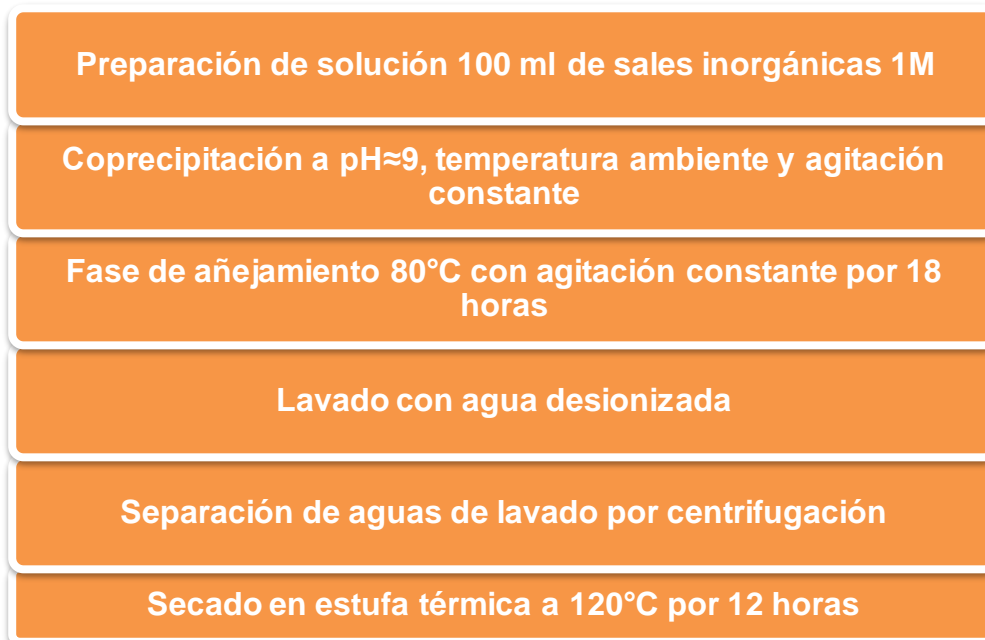


Figura 16. Síntesis de los materiales óxidos mixtos laminares.

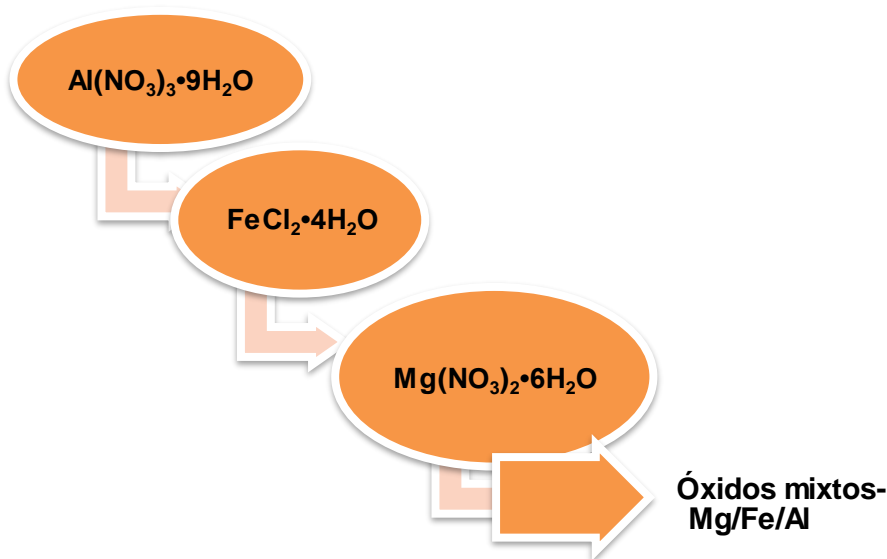


Figura 17. Preparación de los materiales de composición Mg/Fe/Al.

7.3. Caracterización

La caracterización permite conocer distintas propiedades que poseen los materiales, así como información de la estructura y composición de los materiales, aunque de manera general, se pueden determinar las propiedades fisicoquímicas.



Hoy en día existe una gran variedad de técnicas de caracterización y para el estudio de los materiales sintetizados se utilizarán técnicas, como lo son difracción de Rayos-X, espectroscopia de infrarrojo (FTIR), con los resultados obtenidos de estas dos técnicas se pudo establecer si existe una similitud en la estructura cristalina y en la estructura química comparadas con las referencias bibliográficas de los óxidos laminares y los materiales sintetizados, confirmando si los materiales sintetizados presentan estructura semejante a la de un material tipo hidrotalcita.

Para analizar el funcionamiento de los materiales tipo hidrotalcita como adsorbentes se debe monitorear el comportamiento de los materiales. En este trabajo se utilizará Ácido nalidíxico en solución acuosa para realizar la evaluación del material.

La curva de calibración de NAL, permite conocer la concentración de una solución de concentración desconocida de ese compuesto. Las curvas de calibración para el Ácido nalidíxico (NAL) se realizaron utilizando un espectrofotómetro UV-Vis Perkin Elmer Lambda 35, en las longitudes de onda de 258 nm y 334 nm[75] . Se prepararon diez soluciones de concentraciones conocidas (10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 500). De esta forma se graficó la concentración en la ordenada y la absorbancia en las abscisas.



8. RESULTADOS

Los resultados de los análisis por difracción de Rayos-X (DRX), análisis BET y análisis termogravimétrico (TGA) de los óxidos mixtos laminares Mg/Fe/Al se presentan en este capítulo, así como se presentarán los resultados de caracterización mediante espectroscopia de infrarrojo (FTIR) posterior al proceso de adsorción por lotes (discontinuo).

Posteriormente se muestra los resultados del análisis de adsorción de la molécula de NAL sobre los materiales híbridos, evaluando su afinidad para adsorber la molécula orgánica del Ácido Nalidíxico, la determinación de las condiciones de pH y temperatura que influyen en el proceso de adsorción y el estudio de las variables termodinámicas en la adsorción de la molécula bioactiva de interés.

8.1. Analisis estructural de los materiales previo al proceso de adsorción

En la Figura 4.1 se muestran los difracto gramas de Rayos-X del material sintetizados de composición Mg/Fe/Al, en donde se aprecia y confirma la obtención de compuestos tipo dobles laminares debido a que estos difracto gramas presentan las reflexiones características del patrón de difracción de la hidrotalcita (JCPDS 22-0700) mostrado anteriormente en la Figura 4.1. El patrón de difracción de rayos X de los óxidos mixtos laminares fue medido en un difractor θ - θ Bruker D-8 Advance con radiación $\text{CuK}\alpha$, un haz secundario monocromador de grafito y un detector de centelleo con un tamaño de paso de 0.02° entre 5 - $80^\circ 2\theta$.

En general, la muestra OML-Mg/Fe/Al, muestra picos más definidos que la muestra OML-Mg/Al, ya que analizando los picos de los planos (110) y (113) se puede determinar que el incluir Fe^{2+} como catión en la síntesis del material OML-Mg/Fe/Al, favorece la obtención de un material con mayor grado de cristalinidad, mientras que en el material OML-Mg/Al presenta picos menos definidos en los mismos planos.

En la tabla 5 se muestran los ángulos 2θ de los planos (003) y (110) con los cuales se determinan los valores de los parámetros cristalográficos.

Tabla 5. Ángulos de 2θ de los planos (003) y (110).

Plano	Óxidos mixtos laminares Mg/Fe/Al	Óxidos mixtos laminares Mg/Al
(003)	11.99	11.12
(110)	60.90	60.82

Observando el difractograma de la figura 4.1 y los valores reportados en la Tabla 4.1, se determina que existe un corrimiento del plano (003) hacia ángulos superiores en el material, este corrimiento se genera por la cantidad, carga, orientación y tamaño de los aniones que se encuentran entre las láminas del material. Estudios previos han reportado que un valor aproximado de 11.3 en el ángulo 2θ en el plano de reflexión d_{003} indica la presencia de iones de CO_3^{2-} y Cl^- en las zonas interlaminares de los

materiales óxidos mixtos laminares (Galindo et al, 2015). Para la síntesis del material de composición Mg/Fe/Al se empleó $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, esta sal aportó el anión Cl^- , y para evitar la presencia del anión Cl^- entre las láminas del material, durante el proceso de síntesis de la muestra de composición Mg/Fe/Al se recibieron las sales inorgánicas en una solución que contenía Na_2CO_3 . Tomando en consideración el estudio de (Frederick et al, 2014) que analiza los materiales tipo hidrotalcita sintética y enuncia presentan el siguiente orden de afinidad aniónica: $\text{CO}_3^{2-} > \text{SO}_4^{2-} > \text{OH}^- > \text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{I}^-$, podemos interpretar que entre las láminas del material óxidos mixtos laminares Mg/Fe/Al existe una considerable cantidad del anión CO_3^{2-} . Dado que se utilizaron sales de NO_3^- , es muy posible que los materiales contengan este anión, pero en menor cantidad con respecto al anión CO_3^{2-} .

Al emplear la Ley de Bragg podemos determinar las distancias interlaminares (d_{003}) de los materiales por medio del plano (003). Los estudios realizados en materiales mixtos laminares establecen que se puede definir los parámetros de red "a" y "c" con ayuda de los planos (110) y (003), respectivamente.

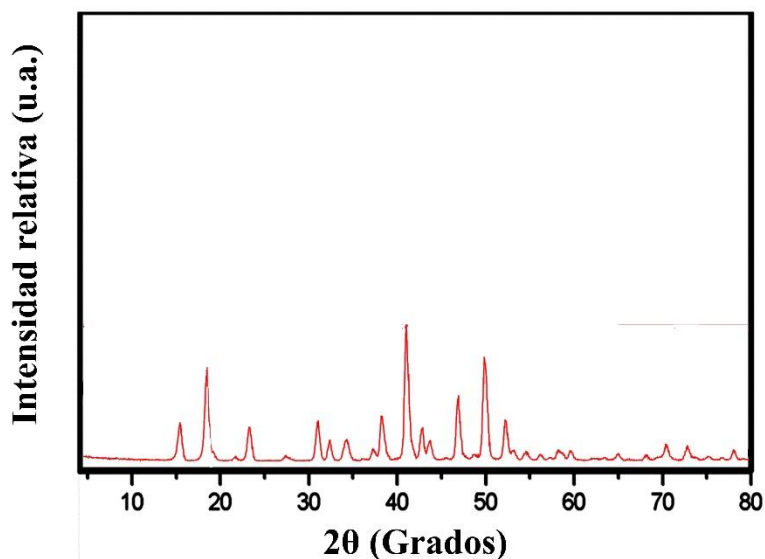


Figura 18. Representación de los parámetros (a), (c) y d_{003} .

El parámetro a se define como la distancia entre los cationes adyacentes presentes en la misma lámina, este parámetro se ve influenciado por la naturaleza del catión, radio iónico y de la relación entre cationes divalentes y trivalentes. El parámetro c es la distancia que existe en el espacio total del apilamiento de las láminas del material, corresponde a tres veces la distancia interlaminares (d_{003}) y esta depende del tamaño del anión y del grado de hidratación del material. La Figura 4.2 muestra de manera esquemática estos parámetros.

Estos parámetros cristalográficos se determinan por medio de las siguientes ecuaciones:



$$d_{003} = \frac{\lambda}{2 \cdot \sin \theta} \quad (\text{Ec. 46})$$

$$a = 2 \cdot d_{110} = \frac{\lambda}{\sin \theta} \quad (\text{Ec. 47})$$

$$c = 3 \cdot d_{003} \quad (\text{Ec. 48})$$

En la Tabla 6 se exhiben los valores de los parámetros cristalográficos, se observa que la distancia entre cationes adyacente es similar en ambos materiales, sin embargo existe una disminución de distancia interlaminar del material de composición Mg/Fe/Al con respecto al material OML-Mg/Al, esto se puede deber a dos factores, el contenido de hierro en la lámina tipo brucita, el cual aporta una mayor electronegatividad que provoca una mayor atracción a los aniones de compensación presentes y agua de hidratación presente en la zona interlaminar del material (Ramírez, 2017; Miyata, 1983). La variación en el parámetro a también es ocasionada por la presencia de hierro y la electronegatividad que este aporta, un desplazamiento hacia valores superiores indica que existe una mayor distancia entre cationes adyacentes.

Tabla 6. Parámetros cristalográficos de los óxidos mixtos laminares sintetizados.

Parámetros	Óxidos mixtos laminares-Mg/Fe/Al	Óxidos mixtos laminares-Mg/Al
d_{003} (Å)	7.37	7.92
a (Å)	3.05	3.06
c (Å)	22.14	23.85

La determinación del espacio interlaminar o altura de galería se puede calcular por la diferencia del espacio basal asociado a las reflexiones (00l), menos el espesor de la lámina catiónica descrita en la ecuación (49), cuya estructura y por lo tanto espesor dependen del arreglo adopten en el espacio.

Espacio interlaminar = Espacio basal-Espesor de lámina catiónica (Ec. 49)

En este sentido, dependiendo del tipo de estructura, la altura de galería debería corresponder al tamaño del anión que se encuentre en la región interlaminar cuando éste se encuentra orientado perpendicularmente a las láminas. En ocasiones esto no sucede debido a que los aniones adoptan una orientación no perpendicular o bien tienden a intercalarse en bicapas. Si la lámina catiónica se forma por octaedros unidos entre sí, entonces su espesor será el mismo al de la estructura de la brucita (4.8 Å).

El espectro del Ácido nalidíxico en la región del ultravioleta-visible presenta bandas de absorción en las longitudes de onda 257 nm y 315 nm (Tabla 7.), mientras que, en bases acuosas, se encuentran en las longitudes de onda 258 nm (longitud de



onda de máxima absorbancia (secretaría de Salud México, 2014)) y 334 nm (Eustace, 1986) cuya constante de disociación es de: 6.01 ± 0.05 (Babi et al n.d.).

Tabla 7. Datos de la regresión lineal de la curva de calibración de NAL.

Longitud de onda	334
Pendiente, m	0.0019
Constante de intersección, b	0.0049
Coefficiente de correlación de Pearson, R	0.9994

En la Figura 19 se muestran las regresiones lineales de una serie de diluciones para obtener una curva de calibración para el Ácido nalidíxico.

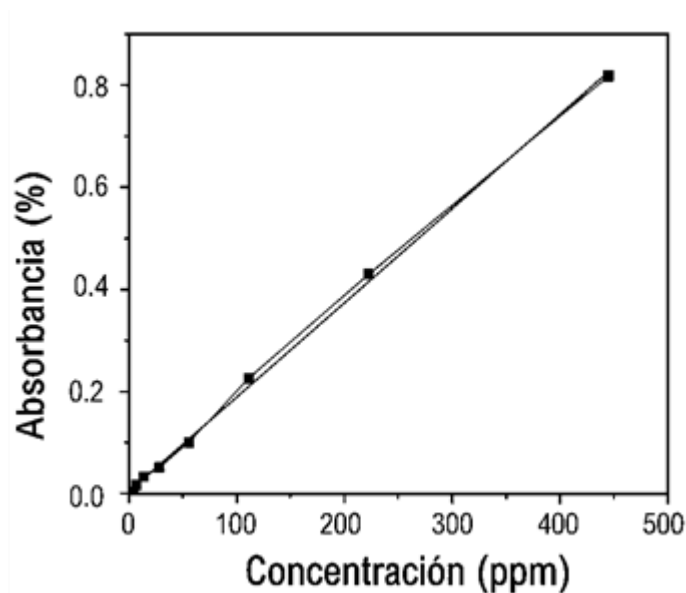


Figura 19. Curva de calibración de ácido nalidíxico en las longitudes de onda 334 nm.

Posteriormente a realizar la curva de calibración, se midió el porcentaje de remoción de la molécula de NAD con material óptimo de composición, teniendo una concentración de NAD de 50g/L a través del tiempo en un periodo desde el minuto 0 hasta el minuto 120 midiendo desde el minuto 15 al minuto 120 en intervalos de 5 minutos, como se puede apreciar en la tabla 8.

Tabla 8. Porcentaje de remoción de la molécula de Ácido nalidíxico con material óptimo de composición Mg/Fe/Al ($T=20^{\circ}\text{C}$; $\text{pH}= 6-7$; concentración de NAL: 50 g/L).



Tiempo (min)	%Intercalación de NAL ± Cv OML Mg/Fe/Al
0	0
15	36.88±0.78
20	40±0.25
25	42.75±0.54
30	44.36±0.36
35	46.31±0.99
40	47.13±0.24
45	47.5±0.18
50	48.19±0.84
55	48.31±0.57
60	48.39±0.64
65	48.49±0.26
70	48.64±0.24
75	48.83±0.68
80	48.96±0.60
85	49.15±0.88
90	49.34±0.75
95	49.54±0.34
100	50.20±0.88
105	50±1.02
110	50.08±1.05
115	50.13±0.88
120	50.15±0.44
Desviación estándar:	17.7788679

$$\% \text{ del Coeficiente de desviación estándar (Cv)} = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100 \quad (\text{Ec. 50})$$

Donde:

- SD: Desviación Estándar
- \bar{X} : Promedio

Debido a que el % del Coeficiente de desviación estándar es <2% indica una reproducibilidad aceptable a los parámetros y por ende resultados confiables.

Como resultado del proceso de adsorción, se puede observar en el difracto grama del OML Mg/Al-NAD (Figura 20), que la reflexión 003 asociada al espacio basal, se desplazó hacia bajos ángulos 2θ , indicando con esto que la región interlamina se ha expandido, como era de esperarse dado el tamaño de la molécula NAL. Adicionalmente, se puede constatar que no hay evidencia de reflexiones asociadas a

OML de partida, lo que indica que la adsorción por el intercambio de aniones fue completa. Evidentemente, este resultado es un indicio de la adsorción.

Se puede inferir, de acuerdo a los análisis de DRX, que la adsorción de la molécula bioactiva NAD o NAL en la región interlamina de OML Mg/Al es exitosa por el método de intercambio aniónico a temperatura ambiente.

8.2 Difracción por Rayos X (DRX)

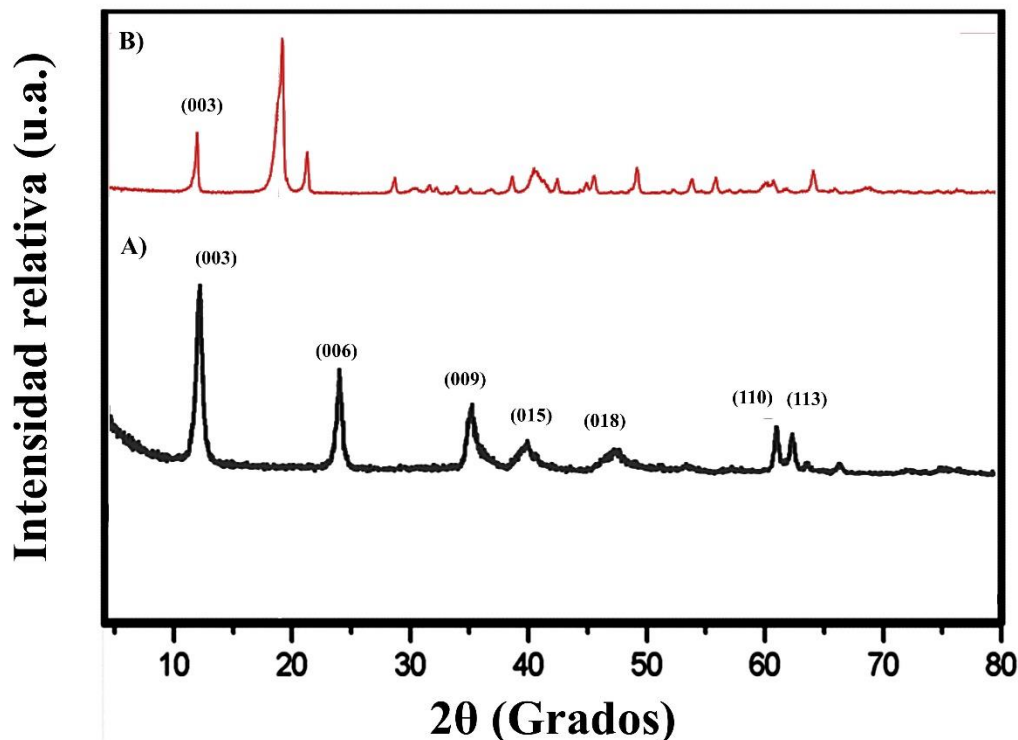


Figura 20. Difracción de rayos X de los OML-Mg/Al, OML-Mg/Al posterior al proceso de adsorción y del NAD.

En la figura 21 puede observarse, que los materiales posteriores a la adsorción no presentan las reflexiones características pertenecientes al Ácido Nalidíxico, lo que indica que esta molécula no está presente como impureza, sino en la región interlamina.

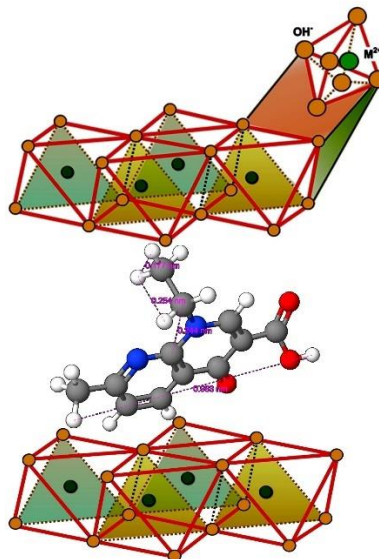


Figura 21. Molécula de NAD OML-Mg/Fe/Al donde se muestra la posición de la molécula en el espacio interlaminar (Elaboración propia2024).

En la figura, representa el OML-Mg/Fe/Al-NAD a temperatura ambiente cuyas reflexiones asociadas al espacio basal se encuentran desplazadas a ángulos en 2θ similares a las del OML Mg/Al-NAD, siendo de 8.17° en 2θ con un espacio basal de 10.85 \AA para (c) y un desplazamiento hacia ángulos menores 8.17° en 2θ para (d) con un espacio basal de 10.85 \AA y una altura interlaminar de 3.45 \AA para (c) y 3.46 \AA para (d). El aumento interlaminar corresponde a 10.8 \AA para ambos híbridos. Esto significa que se tiene una altura de galería de 3.45 \AA . Asumiendo un espesor de lámina de 4.8 \AA y dadas las dimensiones de NAD ($9.83 \times 7.35 \times 2.44$) esta altura interlaminar sugiere que la posición que adopta la molécula NAD o NAL dentro del espacio basal es a lo ancho, es decir paralelo a las láminas, en monocapa (Figura 21).

8.3. Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR)

Para el espectro de infrarrojo del NAD, se muestran bandas intensas a 1706 y 1615 cm^{-1} las cuales corresponden a vibraciones de estiramiento del grupo carboxílico y del anillo tipo piridona, respectivamente. Las bandas a 1442 y 1469 cm^{-1} corresponden a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C—C de los anillos aromáticos. Las vibraciones de deformación de los enlaces N-CH ocurren en las regiones de 805 , 972 , 1130 , 1254 y 1516 cm^{-1} . La banda a 1355 cm^{-1} pertenece al modo de vibración de estiramiento del enlace C=N. Finalmente, (Kaassis et al, 2016) menciona que las vibraciones de estiramiento de los enlaces C—H del grupo metilo y etilo ocurren en 2984 y 3044 cm^{-1} , respectivamente (Figura 22).

El espectro los OML-Mg/Al-NAD presentan la banda ancha correspondiente a las vibraciones de los enlaces O—H alrededor de los 3500 cm^{-1} , además de un visible



ensanchamiento de ésta, lo que sugiere la formación de puentes de hidrógeno entre el NAD. La banda intensa en los 1625 cm^{-1} se asocia a la vibración de los enlaces COO^- indicativo de la presencia del NAD. Se percibe una banda en 1452 cm^{-1} , la cual corresponde a la vibración del $\delta_{\text{as}}-\text{CH}_3$ (Rojo,200). Por otra parte, las dos vibraciones alrededor de $1230\text{--}1030\text{ cm}^{-1}$ en el espectro corresponde a la vibración del grupo de las aminas cíclicas. En la literatura (Rojo, 2000) menciona la banda mediana a 1452 cm^{-1} está asociada al modo de vibración tijereteo para $-\text{CH}_2-$ posiblemente adyacente al N^+ .

Se muestran los espectros de IR de los materiales OML-Mg/Al y OML-Mg/Fe/Al, estos espectros proporcionan información sobre la estructura química que poseen las muestras sintetizadas. Las bandas de los espectros correspondientes a los movimientos de estiramiento de los grupos (OH^-) en la lámina tipo brucita se encuentran alrededor de $3460\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$. Aproximadamente entre $1647\text{--}1644\text{ cm}^{-1}$ se encuentra una vibración de torción perteneciente al H_2O .

La región que va desde los 500 cm^{-1} hasta 1000 cm^{-1} , muestra las vibraciones características de los enlaces que forman los octaedros de las láminas tipo brucita (Mg-OH y Al-OH); aproximadamente en 950 cm^{-1} se encuentran los enlaces pertenecientes a los grupos Al-OH y cercano a los 600 cm^{-1} se encuentra la banda correspondiente al enlace Mg-OH. Algunos estudios reportan que los grupos Fe-OH presentan bandas en los rangos que van de 3450 a 3160 cm^{-1} (Biswick et al, 2010). Los nitratos NO_3^- se encuentran alrededor de la banda de 1380 cm^{-1} , mientras que los carbonatos presentes en los materiales OML presentan bandas entre 1370 cm^{-1} y $870\text{--}750\text{ cm}^{-1}$. En la Tabla 9 se resumen las regiones características de los enlaces presentes en los materiales.

Ambos materiales OML Mg/Al y Mg/Fe/Al poseen cierto contenido de NO_3^- provenientes de las sales empleadas en la síntesis de los materiales, se puede percibir una mayor definición y altura de las bandas asignadas al CO_3^{2-} presentes en el material OML-Mg/Fe/Al, lo que nos sugiere que presenta una mayor cantidad de este anión en la zona interlamina, esto debido al exceso de carbonato que se adicionó durante la síntesis de este material y a que los compuestos OML presentan una mayor afinidad hacia este anión.

Tabla 9. Regiones características de los enlaces presentes en los materiales OML.

Número de onda (cm^{-1})	Asignación de bandas
3400 - 3600	Estiramiento de OH^-
3450-3160	Fe-OH
3044	Estiramiento C—H metilo
2984	Estiramiento C—H etilo
1706	Estiramiento $-\text{COOH}$
1640	Puentes de Hidrógeno entre H_2O
1625	COO^-



1615	Anillo del grupo piridona
1469	Enlaces C—C de los anillos aromáticos
1452	δ as-CH ₃
1442	Enlaces C—C de los anillos aromáticos
1380	NO ₃ ⁻
1370	CO ₃ ⁻
1355	Estiramiento del enlace C=N
1080	Al-OH
1230-1030	Aminas cíclicas
870 - 750	C
500-1000	Mg-OH, Al-OH

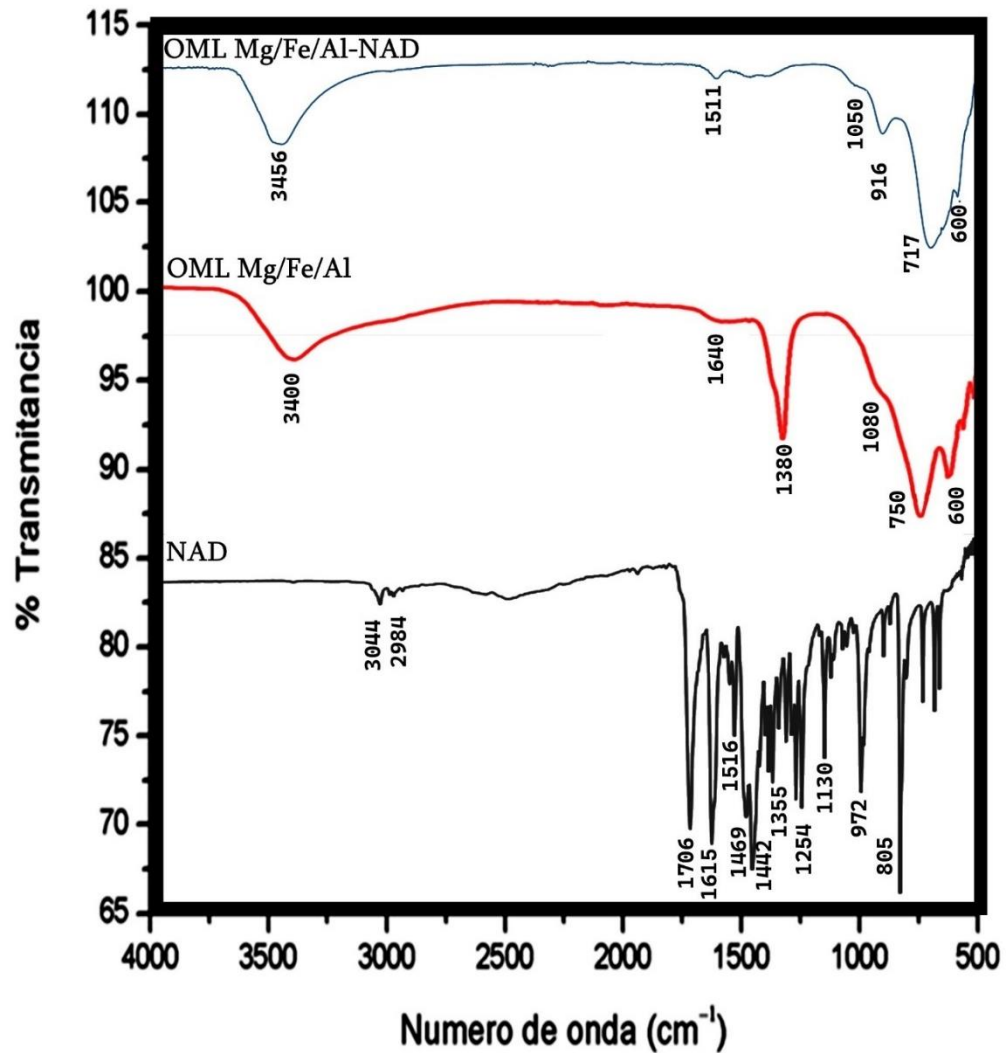




Figura 22. Espectros de FTIR de OML-Mg/Fe/Al; OML-Mg/Fe/Al-NAD (posterior al proceso de adsorción) y de la molécula de NAD.

Después poner a prueba los materiales en la adsorción de NAD, se puede observar que todas las bandas se mantienen, pero con una reducción de su intensidad. Teniendo en cuenta la reducción de la mayoría de las señales del espectro al llevarse a cabo el proceso de adsorción, se puede inferir que esto ocurre sobre los distintos grupos funcionales presentes en los Óxidos mixtos laminares. Los espectros FTIR de los OML mostraron cambios de los grupos funcionales donde se aprecia un incremento significativo asociado con las bandas de estiramiento de hidroxilo con enlaces de hidrógeno y H₂O en la superficie y en la capa intermedia

Al no presentar cambios significativos en el estado de las bandas y grupos funcionales existentes se descarta una quimisorción, es decir que exista una interacción química entre el adsorbato y adsorbente donde las moléculas o átomos del adsorbato se adhieren a la superficie del adsorbente llevando a cabo la formación de enlaces químicos que estar presentes se mostrarían en los espectros FTIR posteriores al sometimiento de los materiales a adsorción.

A diferencia de los espectros de IR obtenidos de las OML-Mg/Al-NAD en el material OML Mg/Fe/Al-NAD, en los segundos hay ausencia de las pequeñas bandas de absorción asociadas a los iones de carbonato absorbidos. Por otra parte las bandas localizadas entre los 500 y 1050 cm⁻¹, se atribuyen a la vibración de los enlaces M—O en las láminas.

8.4 CMI y CMBs del Ácido Nalidíxico.

Con la finalidad de comprobar que con el Ácido Nalidíxico tiene mejor efecto bactericida para la *E. Coli* respecto a otros fármacos, en realizaron pruebas de CMI y CMB a los fármacos más empleados para este propósito. En las tablas 10 y 11, se muestran los valores de las CMI y CMBs respectivamente de los fármacos como inhibidores de la *E. coli*, utilizando el método de diluciones y siembra en agar. La reproducibilidad se hizo por triplicado para cada cepa bacteriana. Los valores reportados son el promedio de las CMI y CMBs para cada prueba, en caldo y agar MH respectivamente.

Cada fila representa un fármaco en la tabla 10 se puede observa que el ácido nalidíxico es el que tiene una mejor respuesta para el CMI ya que este a con una menor concentración inhibe.

La turbidez en los tubos inoculados, permitió determinar la CMI después de las 24 horas de exposición de las bacterias frente a los diferentes materiales. La cuantificación de colonias bacterianas que crecieron en placas con agar MH, se realizó después de 18 y 24 horas de incubación a 37°C.

**Tabla 10.** CMI de diferentes antibióticos a diferentes concentraciones.

Concentración mínima Inhibitoria (mg/mL)						
Concentración	0.11	0.17	0.22	0.27	0.33	0.38
Fármaco 1	+	+	+	+	+	-
Fármaco 2	+	+	+	+	-	-
Fármaco 3	+	+	+	+	-	-
Fármaco 4	+	+	+	+	-	-
Fármaco 5	+	+	+	+	-	-
Fármaco 6	+	+	+	-	-	-
Ácido Nalidixico	+	+	+	-	-	-

Tabla 11. CMB de diferentes antibióticos a diferentes concentraciones.

CMB (mg/mL)						
0.11	0.17	0.22	0.27	0.33	0.38	
+	+	+	-	-	-	
+	+	+	+	-	-	
+	+	+	+	-	-	
+	+	+	+	-	-	
+	+	+	+	-	-	
+	+	+	-	-	-	
+	+	+	-	-	-	

Las muestras expuestas que no presentaron turbidez fueron sembradas en cajas petri con agar Müller-Hinton (Figura 23), observándose que el crecimiento de las bacterias fue nulo. Esto demuestra que los materiales tienen efecto bactericida para E. coli. Cabe señalar que se consideraron sistemas en donde no hubo crecimiento, aquellos tubos traslúcidos cuya turbidez era muy baja (menos de 50 NTU) o cercana a cero. Aquellos tubos con turbidez aparente y valores mayores a 50 NTU se consideraron sistemas con crecimiento microbiano.

Con este método descriptivo de ensayo turbidimétrico se pueden obtener algunas respuestas sobre el comportamiento de las bacterias, en presencia de los agentes bactericidas, tales como supresión en el nivel de crecimiento en la fase

estacionaria, disminución de la velocidad de crecimiento y la letalidad (Davidson and Parish, 1989).

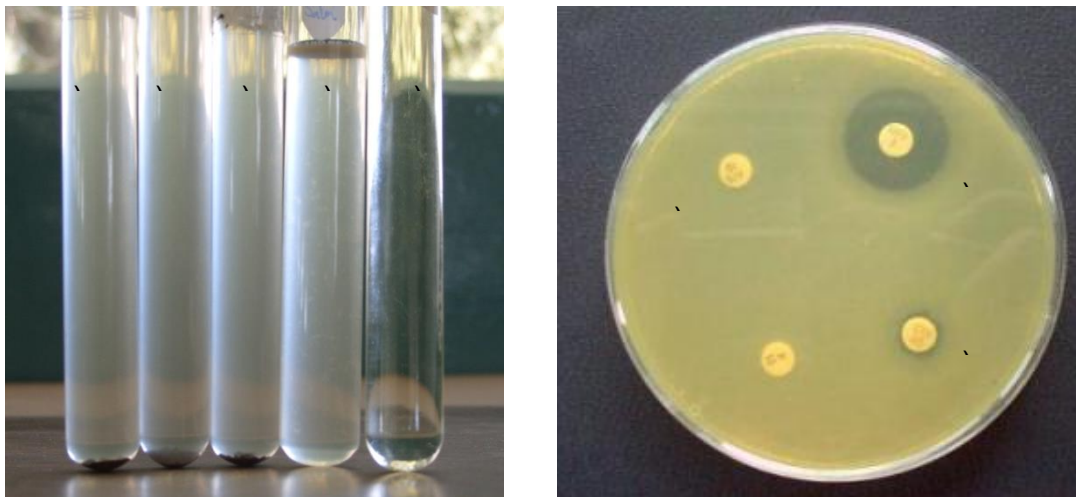


Figura 23. Antibiograma en medio líquido y sólido de *E. coli* frente a Cloxacilina Sódica, CMBs (mg/mL) de: a) 0.17, b) 0.22, c) 0.27, d) 0.33 y e) 0.38.

Las CMI y CMBs obtenidas por los dos métodos ensayados (microdilución en líquido y microdilución en agar) no presentaron diferencias significativas. La eficacia, reflejo un radio CMB/CMI menor a 1.2, indicando que los materiales son bactericidas.

8.4 Pruebas microbiológicas para evaluar tiempos de inhibición

Antes de evaluar el carácter bactericida de los materiales se realizaron los controles de calidad a las cepas de trabajo por micro diluciones. Los resultados de los controles de calidad (viabilidad y pureza) de *E. coli*, empleados en la evaluación bactericida, cumplieron con los criterios de aceptación al obtenerse valores de viabilidad del orden de 1×10^8 , de modo que los resultados de pureza cumplen con la condición de cultivos libres de contaminación microbiana.

En la tabla 12 e imagen 24, se reportan los valores promedio de colonias de *E. coli* que sobrevivieron en cada uno de los tres ensayos, para cada uno de los tiempos



de exposición a los diferentes fármacos evaluados como biocidas. El crecimiento microbiano y el conteo de colonias de las cepas de *E. coli* en presencia de los diferentes materiales bactericidas, se calcularon teniendo en cuenta el número de colonias iniciales en la suspensión de microorganismos inoculados y las colonias crecidas o eliminadas en el transcurso del tiempo de exposición.

Tabla 12. Colonias de *E. coli* que sobrevivieron frente a los fármacos. E: ensayo.

Tiempo (min)	<i>Escherichia coli</i>				
	E1	E2	E3	PROM	INCERTIDUMBRE
0	171	170	168	169	1
5	109	110	111	110	1
15	63	62	61	62	1
30	11	10	12	11	1
60	1	0	0	0	0
90	0	0	0	0	0
120	0	0	0	0	0

La valoración del efecto bactericida de los materiales se realizó al medir la viabilidad celular a los 0, 5, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la exposición e incubación de las bacterias con los distintos materiales. Las pruebas se realizaron por triplicado en placas con agar McConkey. Estas pruebas permitieron definir el momento en el que el agente biocida actúa sobre el ciclo de replicación bacteriano, de tal forma que cada fármaco presenta una gráfica diferente que va de acuerdo a su mecanismo de acción.

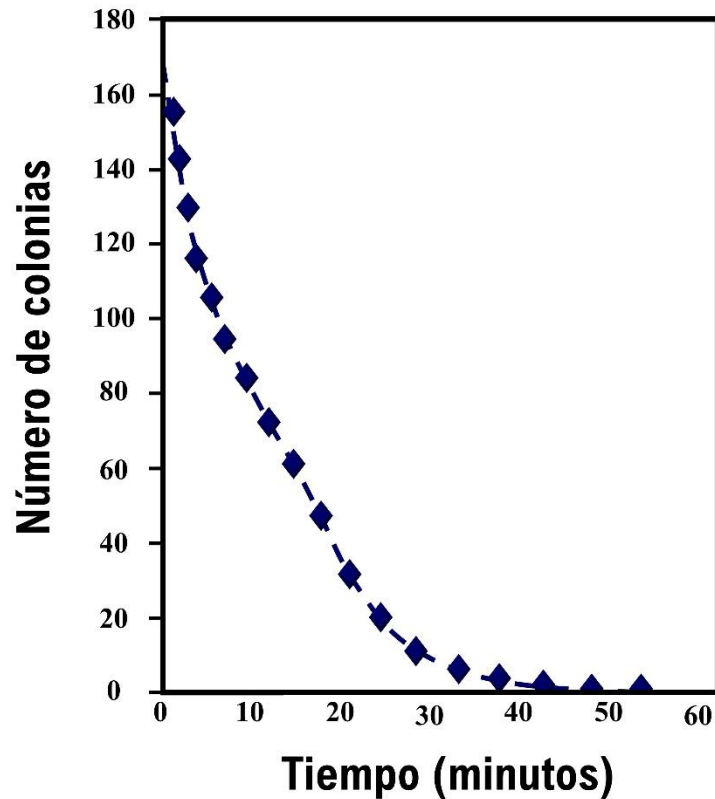


Imagen 24. Colonias de *E. coli* que sobrevivieron frente a los fármacos

Los resultados de las curvas corresponden a la media de los tres experimentos. La pauta de administración de los bactericidas está en función a la CMB promedio determinada para cada bacteria.

8.5 Pruebas de inhibición de los Materiales Híbridos

En las tablas IV.4 y gráfica IV.4 se muestran los resultados de las pruebas que se hicieron a diferentes antibióticos como inhibidores de *E. Coli*, en estas se observa que el NAD y el Ácido Pimemídico (PIP) fueron los que presentaron la eliminación de la bacteria a tiempos más cortos, sin embargo, el NAD es más económico que el PIP, por lo que se decidió realizar este trabajo con NAD.

Con el fin de hacer un comparativo con respecto a otra hidroxisales, se decidió preparar materiales híbridos con MgFeAl con la misma metodología de síntesis.

En la tabla 13 e imagen 25, se presenta la viabilidad de la bacteria *E. coli* expuestas a los materiales híbridos. La actividad de los materiales híbridos con NAD presentan un efecto bactericida en todo momento. Los resultados de los estudios



microbiológicos “*in vitro*” han mostrado que el ZnAl-NAD-Mem presentan mayor actividad bactericida comparable con la de MgFeAl-NAD-Mem.

Tabla 13. Efecto inhibitorio de las hidroxisales -NAD-Mem para la *E. coli*.
E:Ensayo

Tiempo (min)	<i>Escherichia coli</i>			
	E1	E2	E3	PROM
0	173	176	175	174
5	138	140	143	140
15	119	113	111	114
30	102	100	98	100
60	95	94	96	95
90	97	96	98	97
120	90	89	88	89

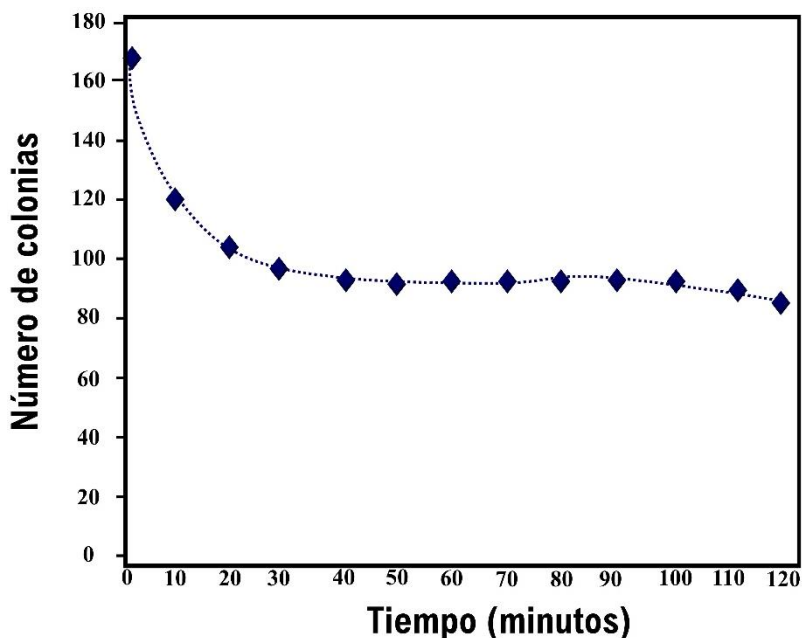


Imagen 25. Efecto inhibitorio de los hidroxisales -NAD-Mem para la *E. coli*.

Esta imagen presenta una gráfica donde se aprecia el número de colonias a través del tiempo, podemos apreciar el efecto de las hidroxisales que tiene para inhibir se realizó un conteo de colonias antes de iniciar con la adición de las hidroxisales por un periodo de 120 minutos realizando un conteo cada 10 minutos, mostrando una reducción de colonias en la bacteria de *E. coli*.



Los compuestos híbridos fueron sometidos a un proceso de recuperación en dos etapas distintas y posteriormente expuestos a cultivos bacterianos. Según los datos presentados en la tabla 14 y la imagen 25, se observa la supervivencia bacteriana tras la exposición a los compuestos híbridos reutilizados en su primer ciclo (R1). Se destaca que el compuesto ZnAl-NAD-Mem fue capaz de erradicar más del 95% de las bacterias en un lapso de 120 minutos, mientras que el compuesto MgFeAl-NAD-Mem demostró un efecto bacteriostático, inhibiendo el crecimiento bacteriano después de los primeros 30 minutos de contacto.

Tabla 14. Muestras de *E. coli* por triplicado en R1 E: Ensayo.

Tiempo (min)	<i>Escherichia coli</i> R1				
	E1	E2	E3	PROM	INCERTIDUMBRE
0	172	175	173	173	1
5	138	135	136	136	1
15	116	115	113	114	1
30	98	99	97	98	1
60	97	96	94	95	1
90	98	96	96	96	0
120	96	97	95	96	1

Es relevante mencionar que la eficacia de los materiales híbridos como el ZnAl-NAD-Mem en la eliminación de bacterias puede atribuirse a la presencia de iones metálicos que, al liberarse, pueden alterar funciones vitales de las bacterias, como la síntesis de proteínas o la integridad de la membrana celular. Por otro lado, el comportamiento bacteriostático del MgFeAl-NAD-Mem sugiere que este compuesto interfiere con procesos metabólicos bacterianos sin llegar a matar las células, lo que puede ser una estrategia valiosa para prevenir la resistencia bacteriana.

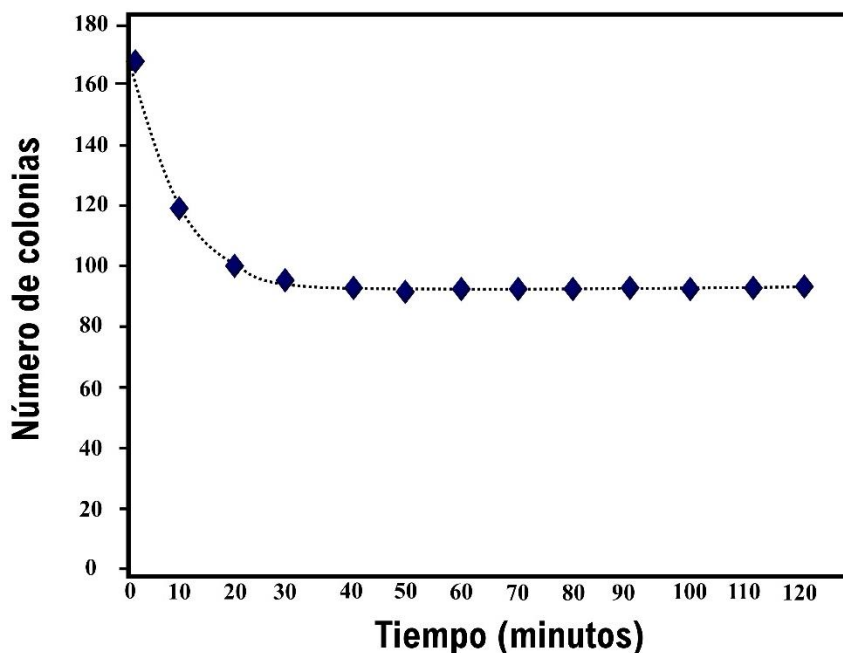




Imagen 25. Efecto inhibitorio de los hidroxisales -NAD-Mem (R1) contra la *E. coli*.

En la tabla 15 y la imagen 26, se muestra el número de colonias que sobrevivieron al exponerse por segunda ocasión la bacteria frente a los materiales híbridos reciclados (R1), donde se puede apreciar que ambos híbridos presentan un comportamiento bacteriostático. A diferencia del MgFeAl-NAD-Mem, el ZnAl-NAD-Mem presenta una leve disminución de las colonias desde el tiempo inicial a los 60 minutos, después de este tiempo se aprecia una tendencia a crecer el número de colonias, esto puede deberse a que fue liberado totalmente el fármaco.

Tabla 15. Efecto inhibitorio de los hidroxisales -NAD-Mem (R2) contra la *E. coli*.

Tiempo (min)	<i>Escherichia coli</i> R2				
	E1	E2	E3	PROM	INCERTIDUMBRE
0	173	169	171	171	2
5	161	162	172	165	4
15	158	157	157	157	0
30	154	155	153	154	1
60	152	151	153	152	1
90	156	158	155	156	1
120	167	169	172	169	2

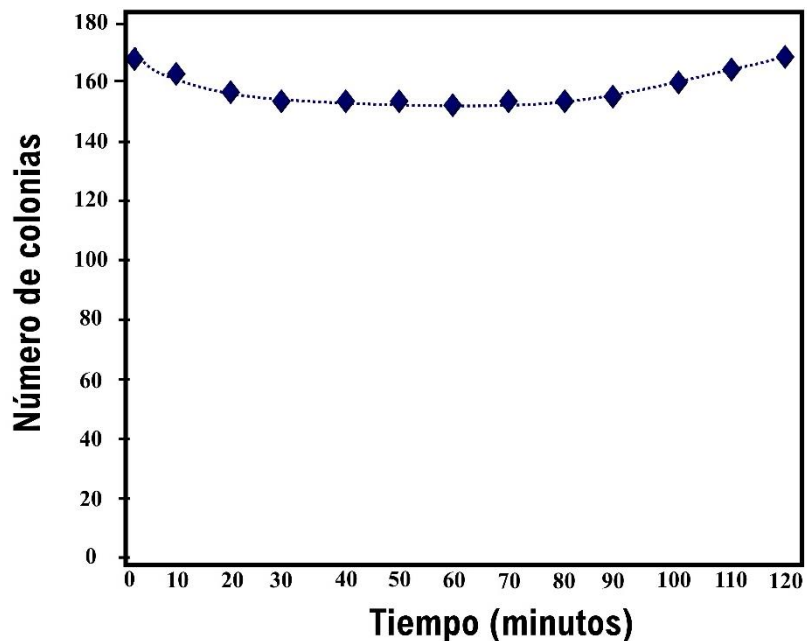
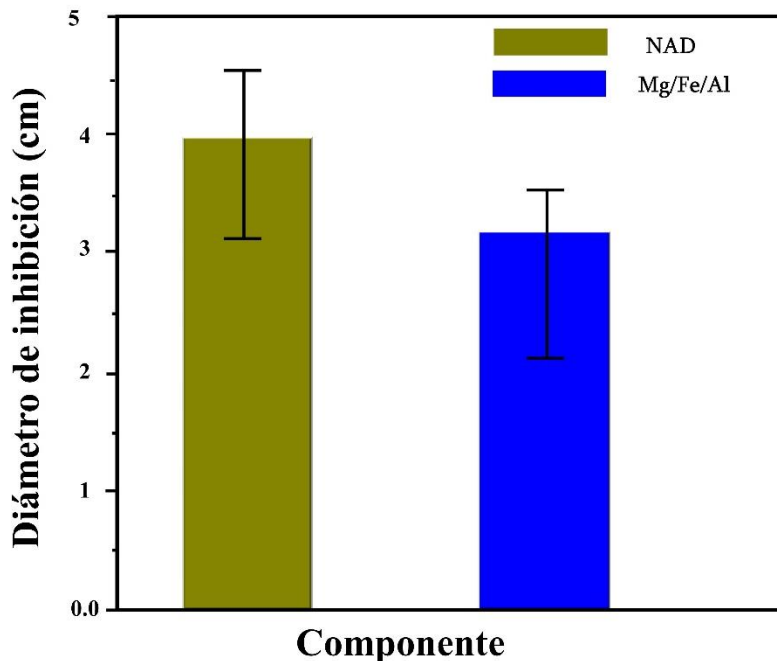


Imagen 26. Gráfica donde se aprecia el efecto inhibitorio de los hidroxisales - NAD-Mem (R2) contra la *E. coli*.



Previo a la evaluación de sensibilidad antimicrobiana por difusión para conocer la estabilidad de actividad de las MBA, se realizó un antibiograma preliminar con AN, ya que ambas MBA (AN y AP) pertenecen a la familia de las quinolonas, y un solo estudio permitiría conocer el efecto que ejercen la HSDL y el AS sobre los materiales híbridos y biohíbridos. 106 En la Figura 56 se muestra el resultado del diámetro de inhibición del AN; el híbrido FeZnNaI; HSDL FeZn-Cl; AN recubierto entéricamente con AS representado como AS/AN; biohíbrido de AS/FeZn-NaI; alginato de sodio obtenido directamente del frasco del reactivo representado como AS; perlas de HSDL recubiertas con AS representadas como AS/HSDL y agua de peptona tamponada como control, todos evaluados sobre un inóculo de *Salmonella Agona*, aunque se ha reportado también que esta MBA presenta actividad contra *Escherichia coli* [79], *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* [41]. En la Figura 56 se presenta un diagrama en forma de barras indicando el diámetro de inhibición de cada uno de los materiales evaluados. Puede observarse que aquellos materiales que presentaron inhibición fueron aquellos que contenían la MBA. El AN presentó el mayor diámetro de inhibición, 4 cm. El material híbrido y el biohíbrido presentaron un diámetro similar entre sí, siendo de 3.17 cm y 3.26 cm respectivamente, lo que significa que la capacidad de inhibición del AN encapsulado no se encuentra en función de si posee un recubrimiento entérico o si solo se encuentra intercalado. Por otro lado, el AN recubierto con AS presentó el menor diámetro de inhibición, 2.18 cm. Esto significa que aunque el ácido nalidíxico se encuentre protegido por una cubierta acidorresistente, su capacidad de inhibición será menor a comparación del AN encapsulado en la matriz de una HSDL. El-Ghaffar y colaboradores [88] estudiaron la



liberación de un biohíbrido comparado con un fármaco protegido por un recubrimiento entérico, en donde hubo una menor liberación del fármaco cuando se tiene recubierto sin haber sido encapsulado en alguna matriz, por lo que la diferencia en los diámetros de inhibición del AS/Nal con respecto al del AS/FeZnNal se encuentra en concordancia con lo reportado en literatura. Finalmente se observa que la HSDL, el AS y la HSDL recubierta por AS no presentaron evidencia de inhibición alguna, al igual que aquél empleado como material de control (agua de peptona tamponada).

9. ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados de las pruebas realizadas en este estudio indican que los materiales híbridos MgFeAl-NAD-Mem y ZnAl-NAD-Mem exhiben una actividad bactericida significativa contra la bacteria E. coli. Los análisis de inhibición de E. coli con distintos antibióticos mostraron que tanto el NAD como el Ácido Pimemídico (PIP) logran una eliminación rápida de la bacteria, destacándose el NAD por ser la alternativa más económica y eficiente. Se constató que los materiales híbridos enriquecidos con NAD mantienen una actividad bactericida constante en el tiempo, superando incluso a los compuestos híbridos basados en MgFeAl. Estos hallazgos sugieren que la intercalación de NAD en hidroxisales de Mg/Fe/Al y Zn/Al representa una estrategia prometedora para el desarrollo de agentes antibacterianos potentes. No obstante, es aconsejable llevar a cabo estudios adicionales que profundicen en los mecanismos de acción y la estabilidad de estos compuestos bajo diversas condiciones ambientales.



10. CONCLUSIONES

En este estudio se demuestra la síntesis exitosa y la caracterización de materiales híbridos innovadores con una notable actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*. La técnica de intercalación de moléculas de NAD en matrices de hidróxidos dobles laminares se identifica como prometedora para la creación de nuevos agentes antibacterianos. Específicamente, los compuestos híbridos MgFeAl-NAD-Mem y ZnAl-NAD-Mem exhibieron una eficacia destacada en la erradicación de *E. coli*, resaltando el potencial del NAD como una opción económica y efectiva. Sin embargo, para su aplicación práctica, se requiere una investigación más detallada sobre los mecanismos de acción, la estabilidad ante diferentes condiciones ambientales y la exploración de nuevas moléculas bioactivas. Además, es imperativo llevar a cabo pruebas exhaustivas de toxicidad y biocompatibilidad para asegurar la seguridad y la idoneidad de estos materiales para su uso en aplicaciones biomédicas.



11. RECOMENDACIONES

Esta investigación ha demostrado la factibilidad de sintetizar materiales híbridos biocompatibles mediante la intercalación de moléculas con actividad antibacteriana en matrices inorgánicas laminares basadas en hidróxidos dobles. Los resultados obtenidos indican que estos materiales híbridos exhiben una actividad bactericida significativa contra *E. coli*, resaltando la eficacia del NAD como una alternativa económica y eficiente.

Estos descubrimientos sugieren que la intercalación de NAD en hidroxisales de Mg/Fe/Al y Zn/Al podría representar una estrategia prometedora para el desarrollo de potentes agentes antibacterianos. Sin embargo, se recomienda llevar a cabo estudios adicionales para profundizar en los mecanismos de acción, evaluar la estabilidad de los compuestos y explorar nuevas moléculas bioactivas.



12. REFERENCIAS

- 1) Brown, J. P., McGarraugh, G. V., Parkinson, T. M., Wingard, R. E., & Onderdonk, A. B. (1983). *J. Med. Chem.*, 26, 1300. Gardner, C. R. (1988). En P. Johnson & J. G. Lloyd-Jones (Eds.), *Drug Delivery Systems: Fundamentals and Techniques* (p. 12). VCH Publishers.
- 2) Allada, R. K., Navrotsky, A., Berbeco, H. T., & Casey, W. H. (2002). *Science*, 296, 721.
- 3) Allmann, R. (1968). *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 24, 972.
- 4) Aminoff, G., & Broomé, B. (1930). *Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens Handlingar*, 9(3), 23.
- 5) Bergaya, F. (2008). Layered clay minerals. Basic research and innovative composite applications. *Microporous and Mesoporous Materials*, 107, 141-148.
- 6) Bravo, S., Páez, M., & Oyama, S. (2004). Review of the synthesis of layered double hydroxides: A thermodynamic approach. *Química Nova*, 27, 601-614.
- 7) Bringley, J., & Morris, C. (2004). Doped anionic clays. U.S. Patent No. 7,312,252. New York, NY: U.S. Patent and Trademark Office.
- 8) Bocker, F. J., & Kainer, L. (1970). Patente Alemana 2.024.282, BASF AG, y Patente Británica 1.342.020, BASF AG.
- 9) Brooks, W. F., & Batel, J. S. (1996). *Microbiología médica. El Manual Moderno*.
- 10) Caffer, M. I., García, S., Lasala, M. B., et al. (2007). Salmonelosis extraintestinal: Clínica, epidemiología y resistencia antimicrobiana. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 41, 379-383.
- 11) Carbajal, G., Satyanarayana, K., & Wypych, F. (2007). Layered Hydroxide Salts: Synthesis, Properties and Potential Applications. *Solid State Ionics*, 178, 1143-1162.
- 12) Cardoso, L., & Valim, J. (2006). Study of acids herbicides removal by calcined Mg-Al-CO₃-LDH. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 67, 987-993.
- 13) Carlino, S. (1997). The intercalation of carboxylic acids into layered double hydroxides: A critical evaluation and review of different methods. *Solid State Ionics*, 98, 73-84.
- 14) Carrada Bravo, T. (2007). Fiebre tifoidea: Caso clínico, estudio epidemiológico, patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Medicina Interna de México*, 23, 447-457.
- 15) Chacara, D., Pavlovic, I., Bruna, F., Ulibarri, M., & Barriga, C. (2010). Removal of nitrophenol pesticides from aqueous solutions by layered double hydroxides and their calcined products. *Applied Clay Science*, 50, 292-298.
- 16) Choudary, B., Kavita, B., Chowdari, N., Sreedhar, B., & Kantam, M. (2002). Layered double hydroxides containing chiral organic guests: Synthesis, characterization and application for asymmetric C-C bond-forming reactions. *Catalysis Letters*, 78, 373-377.
- 17) Costantino, U., Ambrogi, V., Nocchetti, M., & Perioli, L. (2008). Hydrotalcite-like compounds: Versatile layered hosts of molecular anions with biological activity. *Microporous and Mesoporous Materials*, 107, 149-160.



- 18) Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I., & Knight, R. (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, 326, 1694-1697.
- 19) Del Hoyo, C. (2007). Layered double hydroxides and human health: An overview. *Applied Clay Science*, 36, 103–121.
- 20) Duan, X., & Evans, D. (Eds.). (2006). *Layered double hydroxides: Structure and Bonding* (pp. 1-87). Berlín: Springer.
- 21) Dziejczak, D., Gross, K., Gorski, R., & Johnson, J. (2006). Feasibility study of using brine for carbon dioxide capture and storage from fixed sources. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 56, 1631-1641.
- 22) Feitknecht, P. (1942). *Helvetica Chimica Acta*, 25, 555.
- 23) Fernández, M. (2007). *Sistemas de liberación controlada. Conceptos fundamentales*. Universidad de Sevilla. Disponible en: http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/master/med_lib_ctr/introduccion.pdf [Consulta: 11 de noviembre de 2015].
- 24) Fierer, N., Hamady, M., Lauber, C. L., & Knight, R. (2008). The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 17994-17999.
- 25) Ford, A., & O'Hare, D. (1999). Study of the intercalation of lithium salt in gibbsite using time-resolved in situ X-ray diffraction. *Chemistry of Materials*, 11, 1771-1775.
- 26) French, D., Schifano, P., Cortés, J., & Hargrove, S. (2010). Li-Al layered double hydroxides as catalysts for the synthesis of flavanone. *Catalysis Communications*, 12, 92-92.
- 27) Goh, K., Lim, T., & Dong, Z. (2009). Enhanced arsenic removal by hydrothermally treated nanocrystalline Mg/Al layered double hydroxide with nitrate intercalation. *Environmental Science & Technology*, 43, 2537-2543.
- 28) Hsu, L., Wang, S., Tzou, Y., Lin, C., & Chen, J. (2007). The removal and recovery of Cr(VI) by Li/Al layered double hydroxide (LDH). *Journal of Hazardous Materials*, 142, 242-249.
- 29) Jamhour, R. M. A. Q. (2005). Preparation and characterization of hybrid organic-inorganic composite material: Polymerization of m-aminobenzoic acid-intercalated into Zn/Al-layered double hydroxides. *American Journal of Applied Sciences*, 2, 1028–1031.
- 30) Jin, S., Fallgren, P., Morris, J., & Chen, Q. (2007). Removal of bacteria and viruses from waters using layered double hydroxide nanocomposites. *Science and Technology of Advanced Materials*, 8, 67-70.
- 31) Kang, M., Lim, H., Lee, S., Lee, S., & Kim, K. (2005). Layered double hydroxide and its anion exchange capacity. *Journal of Azo Materials*, 1, 1-13.
- 32) Khan, A., & O'Hare, D. (2002). Intercalation chemistry of layered double hydroxides: Recent developments and applications. *Journal of Materials Chemistry*, 12, 3191-3198.
- 33) Klein, C., & Hurlbut, J. (1993). *Manual of mineralogy*. USA: John Wiley & Sons.
- 34) Kovanda, F., Jindova, E., Dousova, B., Kolousek, D., Plestil, J., & Sedláková, Z. (2009). Layered double hydroxides intercalated with organic anions and their application in preparation of LDH (polymer nanocomposites). *Acta Geodynamica et Geomaterialia*, 6, 11-119.



- 35) Legrouri, A., Badreddine, M., Barroug, A., de Roy, A., & Besse, J. P. (1999). *Journal of Materials Science Letters*, 18, 1077.
- 36) Lv, L., He, J., Wei, M., & Duan, X. (2006). Kinetic studies on fluoride removal by calcined layered double hydroxides. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 45, 8623-8628.
- 37) Manasse, E. (1915). *Atti della Società Toscana di Scienze Naturali, Processi Verbali*, 24, 92.
- 38) Marin, M. (2004). *Sistemas Nanoestructurados; los nuevos materiales del futuro. Contacto Nuclear*, 22-24.
- 39) McIntyre, L. (2009). *Synthesis and characterization of layered double hydroxyl anion exchange materials (Doctoral dissertation, University of Liverpool, pp. 1-41)*.
- 40) McKelvy, M. (2000). Developing an atomic-level understanding to enhance CO₂ mineral sequestration reaction processes via materials and reaction engineering. *Proceedings of the Annual International Pittsburgh Coal Conference*, 17, 1161-1173.
- 41) Mercury 2.4 (Build RC5). Copyright CDC 2001-2010. Consultado el 12 de septiembre del 2011. Disponible en <http://www.cdc.cam.ac.uk/mercury/> Martínez, D., & Carbajal, G. (2012). *Avances en Química*, 7(1), 87-99.
- 42) Ministerio de Sanidad y Consumo. (2015). *Real Farmacopea Española (5ª ed.)*. Madrid.
- 43) Miyata, S. (1983). Anion exchange properties of hydrotalcite-like compounds. *Clays and Clay Minerals*, 31, 305-311.
- 44) Muramatsu, K., Saber, O., & Tagaya, H. (2007). Preparation of new layered double hydroxide, Zn-Mo-LDH. *Journal of Porous Materials*, 14, 481-484.
- 45) Nakagaki, S., Halma, M., Bail, A., Arízaga, G. G. C., & Wypych, F. (2005). First insight into catalytic activity of anionic iron porphyrins immobilized on exfoliated layered double hydroxides. *Journal of Colloid and Interface Science*, 281, 417-423.
- 46) Newman, S., & Jones, W. (1998). Synthesis, characterization and applications of layered double hydroxides containing organic guests. *New Journal of Chemistry*, 22, 105-115.
- 47) Ohland, C. L., & Macnaughton, W. K. (2010). Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298, G807-819.
- 48) Olf, H., Torres-Dorante, L., Eckelt, R., & Kosslick, H. (2009). Comparison of different synthesis routes for Mg-Al layered double hydroxides (LDH): Characterization of the structural phases and anion exchange properties. *Applied Clay Science*, 3, 459-464.
- 49) Ookubo, A., Ooi, K., & Hayashi, H. (1993). *Langmuir*, 9, 1418.
- 50) Park, M., Choi, C., Seo, Y., Yeo, S., Choi, J., Komarneni, S., & Lee, J. (2007). Reactions of Cu²⁺ and Pb²⁺ with Mg/Al layered double hydroxide. *Applied Clay Science*, 37, 143-148.
- 51) Pauling, L. (1929). The principles determining the structure of complex ionic crystals. *Journal of the American Chemical Society*, 51, 1010-1026.
- 52) Prince, J., Montoya, A., Ferrat, G., & Valente, J. (2009). Proposed general sol-gel method to prepare multimetallic layered double hydroxides: Synthesis, characterization and envisaged application. *Chemistry of Materials*, 21, 5826-



- 5835.
- 53) Martínez, D. R., & Carbajal, G. G. (2012). Hidróxidos dobles laminares: arcillas sintéticas con aplicaciones en nanotecnología. *Avances en química*, 7(1), 87-99.
 - 54) Giraldo Osorio, Ó. H., Arias Duque, N. P., & Aguirre Cortés, J. M. (2015). Propiedades dieléctricas de hidróxidos dobles laminares de Mg: Al. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 81(3), 224-231.
 - 55) Jiménez, C. S., & Arízaga, G. G. C. (2016). Sistema de síntesis de hidróxidos dobles laminares con nitrato para reducir contaminación con carbonato y monitoreo de intercambio de nitrato interlaminar. *Avances en Química*, 11(1), 11-16.
 - 56) Zhang, P., Wang, T., & Sun, D. (2016). ZnAl Layered Double Hydroxide Nanosheets: Synthesis, Properties, and Applications. *Chemical Communications*, 52(23), 4554-4557.
 - 57) Wang, X., Li, Q., Zhang, L., & Chen, J. (2017). CoFe Layered Double Hydroxide Nanosheets for Efficient Oxygen Evolution Reaction in Alkaline Media. *ACS Nano*, 11(1), 1716-1722.
 - 58) Lu, G., Cui, X., & Fan, J. (2018). Recent Advances in Layered Double Hydroxide Nanosheets for Energy Storage and Conversion. *Chemical Society Reviews*, 47(17), 6440-6492.
 - 59) Valtierra, J. M., Reyes, C. F., & Berru, R. S. (2003). La Espectroscopia Raman molecular y su aplicación ambiental. *Conciencia tecnologica*, (23), 4.
 - 60) Xu, R., Chen, Y., Sun, J., Chen, H., Wang, X., Zhang, Z., Yang, X., Li, Q., & Liu, Z. (2014). Evaluation of the controlled release of diclofenac from layered double hydroxide (HDL) nanoparticles. *Materials Science and Engineering: C*, 39, 67-76.
 - 61) Xu, R., Chen, Y., Sun, J., Chen, H., Wang, X., Zhang, Z., Yang, X., Li, Q., & Liu, Z. (2014). Controlled release of amoxicillin from layered double hydroxide nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*, 16(7), 1-10.
 - 62) Chen, Y., Wang, X., Zhang, Z., Xu, R., Yang, X., Li, Q., & Liu, Z. (2013). Ibuprofen-loaded layered double hydroxide nanoparticles: Synthesis, characterization, and in vitro release. *Journal of Nanoparticle Research*, 15(5), 1-10.
 - 63) Chen, H., Wang, X., Zhang, Z., Xu, R., Yang, X., Li, Q., & Liu, Z. (2015). Metformin-loaded layered double hydroxide nanoparticles for sustained drug release. *Journal of Nanoparticle Research*, 17(1), 1-11.
 - 64) Xu, R., Chen, Y., Sun, J., Chen, H., Wang, X., Zhang, Z., Yang, X., Li, Q., & Liu, Z. (2014). Controlled release of doxycycline from layered double hydroxide nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*, 16(7), 1-10.
 - 65) Ladewig, K., Xu, Z. P., & Lu, G. Q. M. (2009). Layered double hydroxide nanoparticles in gene and drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6(9), 907-922.
 - 66) Huang, Y., Li, S., Yang, J., Xu, H., Li, F., & Luo, X. (2021). Layered double hydroxides for environmental remediation: Application status and future prospects. *Environmental Science: Nano*, 8(1), 21-40.
 - 67) Zou, J., Wang, R., Guo, Y., Zhang, Y., Xu, R., & Ji, S. (2021). Layered double hydroxides as heterogeneous catalysts for organic transformations. *Catalysts*, 11(2), 181.
 - 68) Yang, W., Ma, H., Yuan, B., Fang, Y., Zhu, P., & Laachachi, A. (2018). Layered double hydroxides and their applications in flame-retardant polymer composites.



- Polymers, 10(10), 1134.
- 69)** Zhao, Y., Chu, X., Wang, Y., Wang, H., Li, H., Yang, H., & Zhang, Q. (2021). Layered double hydroxides as electrode materials for energy storage devices: Recent progress and future perspectives. *Chemical Engineering Journal*, 405, 126588.
- 70)** Yang, H., Xu, Z., Fan, M., Gupta, R., Slimane, R. B., Bland, A. E., & Wright, I. (2008). Progress in carbon dioxide separation and capture: A review. *Journal of Environmental Sciences*, 20(1), 14-27.
- 71)** Ramírez, S. J., Contreras, F. G., & Gómez, E. M. C. (2005). La fase estacionaria en la bacteria *Escherichia coli*. *Revista Latinoamericana de Microbiología*, 47, 92-101.
- 72)** Reddy, M., Xu, Z., & Lu, G. (2006). Layered double hydroxides for CO₂ capture: Structure evolution and regeneration. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 45, 7504-7509.
- 73)** Rives, V., del Arco, M., & Martín, C. (2014). Intercalation of drugs in layered double hydroxides and their controlled release: A review. *Applied Clay Science*, 88-89, 239-269.
- 74)** Rojas, R., Linck, Y. G., Cuffini, S. L., Monti, G., & Giacomelli, C. E. (2015). Structural and physicochemical aspects of drug release from layered double hydroxides and layered hydroxide salts. *Applied Clay Science*, 109-110, 119-126.
- 75)** Ruiz, M. (2001). *Mineralogía y aplicaciones de las arcillas*. Málaga: Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico de la Universidad de Málaga.
- 76)** Saber, O. (2006). Preparation and characterization of a new layered double hydroxide, Co-Zr-Si. *Journal of Colloid and Interface Science*, 297, 182-189.
- 77)** Saber, O., & Tagaya, H. (2009). Preparation of new nano-layered materials and organic-inorganic nano-hybrid materials, ZnSi-LDH. *Journal of Porous Materials*, 16, 81-89.
- 78)** Saez, V., Hernández, E., & Sanz Angulo, L. (2002). Sistema de liberación controlada de medicamentos. *Revista Iberoamericana*, 3(3), 1-16.
- 79)** Sarakha, L., Forano, C., & Boutinaud, P. (2009). Intercalation of luminescent Europium(III) complexes in layered double hydroxides. *Optical Materials*, 31, 562-566.
- 80)** Scheckel, K. G., Scheinost, A. C., Ford, R. G., & Sparks, D. (2000). *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 64(16), 2727.
- 81)** Seida, Y., & Nakano, Y. (2002). Removal of phosphate by layered double hydroxides containing iron. *Water Research*, 36, 1306-1312.
- 82)** Septimus, E. (2006). Derrame pleural y Empiema. En G. Mandell (Ed.), *Enfermedades Infecciosas. Principios y prácticas* (6ª ed., pp. 845-852). Madrid: Elsevier España S.A.
- 83)** Servicio Navarro de Salud. (2005). Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*, 13, 1-10.
- 84)** Shaw, B., Deng, Y., Strillacci, F., Carrado, K., & Fessehaie, M. (1990). Electrochemical surface analysis of nonconducting solids: ferricyanide and phenol as electrochemical probes on the surfaces of layered double hydroxide anion-exchanging clays. *Journal of the Electrochemical Society*, 137, 3136-3143.



- 85)** Stadler, M., & Schindler, P. W. (1993). *Clays and Clay Minerals*, 41(3), 288.
- 86)** Stanimirova, T., Hibino, T., & Balek, V. (2006). Thermal Behaviour of Mg-Al-CO₃ layered double hydroxide characterized by emanation thermal analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 84, 473-478.
- 87)** Suñé, J. (n.d.). *Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración. En Formación continuada para farmacéuticos de hospital (Libro 3, 1ª ed., pp. 28-65)*. Barcelona: Fundación Promoción Médica.
- 88)** Svenson, S., & Tomalia, D. (2005). Dendrimers in biomedical applications - reflections on the field. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, 2106-2129.
- 89)** Taylor, H. F. W. (1969). *Mineralogical Magazine*, 37, 338.
- 90)** Tichit, D., Bennani, M. N., Figueras, F., & Ruiz, J. R. (1998). *Langmuir*, 14, 2086.
- 91)** Valente, J., Figueras, F., Gravelle, M., Kumbhar, P., López, J., & Besse, J. (2000). Basic properties of the mixed oxides obtained by thermal decomposition of hydrotalcites containing different metallic compositions. *Journal of Catalysis*, 189, 370-381.
- 92)** Xu, Z., & Zeng, H. (2001). Decomposition pathways of hydrotalcite-like compounds Mg_{1-x}Al_x(OH)₂(NO₃)_xnH₂O as a continuous function of nitrate anions. *Chemistry of Materials*, 13, 4564-4572.
- 93)** Zelinsky, N., & Kommarewsky, W. (1924). *Chemische Berichte*, 57, 667.
- 94)** Zhang, W., Guo, X., & Qian, Z. (2007). Preparation of Ni(II)/Ti(IV) layered double hydroxide at high supersaturation. *Journal of the European Ceramic Society*, 28, 1623-1629.
- 95)** Dávila-López, E. C., Berumen-Lechuga, M. G., Molina-Pérez, C. J., Jimenez-Juarez, R. N., Leaños-Miranda, A., Robles-Ordoñez, N., Peña-Cano, M. I., & Venegas-Esquivel, G. A. (2024). Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in a secondary care hospital in Mexico. *Antibiotics*, 13(2), 178. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13020178>

ANEXOS

CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DEL PROYECTO DE TESIS 2024												
E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	Actividades
2022												
												Elaboración del protocolo
2023												
												Síntesis de materiales
												Consulta del estado del arte
												Consulta de referencias
												Diseño experimental
												Pruebas de Laboratorio
												Caracterizaciones de los materiales
												Análisis de resultados
												Elaboración del documento final
2024												
												Caracterizaciones de los materiales
												Análisis de resultados
												Conclusiones
												Elaboración del documento final
												Revisión del documento final
												Ajustes del documento final (en su caso)
												Trámites previos al examen recepcional
												Examen recepcional