



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DOCTORAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LOS MATERIALES

**ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA ESTRUCTURA Y  
REACTIVIDAD DE MATERIALES POROSOS Y SU INTERACCIÓN  
CON MOLÉCULAS DE INTERÉS FARMACÉUTICO**

Ing. Gabriel Eduardo Román

Bahía Blanca

Argentina

2021

# PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Ciencia y Tecnología de los Materiales de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Física durante el periodo comprendido entre el 01 de abril de 2017 y el 01 de mayo de 2021 bajo la dirección de la Dra. Sandra Isabel Simonetti, Profesora Adjunta de la Universidad Nacional del Sur y la Universidad Tecnológica Nacional e Investigadora Independiente del CONICET.

Román Gabriel Eduardo



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

La presente tesis ha sido aprobada el ....., mereciendo la calificación de .....

# AGRADECIMIENTO

Quisiera agradecer a mi directora Sandra Simonetti por dirigirme y guiarme, por su afecto y esfuerzo.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por promover el desarrollo personal y social.

A la Universidad Nacional del Sur y en particular al Departamento de Física, al IFISUR, y a la Universidad Tecnológica Nacional.

Al Dr. Alfredo Juan y a la Dra. Graciela Brizuela por el constante apoyo desde mi inicio en la carrera de grado hasta estos momentos.

Al Dr. Agustín Spaltro del CEQUINOR (CONICET-CCT La Plata, UNLP) y a la Dra. Danila Ruiz y colaboradores del CEDECOR (UNLP-CICBA), por sus colaboraciones experimentales.

Finalmente, agradecerle a mi hija Almendra y a mi pareja Emilia por su apoyo.

# RESUMEN GENERAL

## RESUMEN

En esta tesis contribuimos a la comprensión de sistemas que contienen moléculas de interés farmacológico adsorbidas en una superficie vehicular de carbón activado, con la finalidad de desarrollar en el futuro fármacos dirigidos con mayor eficacia y menor toxicidad.

Los resultados obtenidos son mayoritariamente teóricos y nos proporcionan datos sobre las interacciones existentes entre las superficies de carbón activado estudiadas (prístina, dopada o funcionalizada) y distintos fármacos de uso masivo en la población (5-fluorouracilo, dacarbazina, mesalazina y paracetamol). Mediante el estudio de las características estructurales y las propiedades electrónicas del sistema (distancias de enlace, energías de adsorción, densidades de estados y cargas electrónicas, entre otras), logramos comprender la naturaleza de las interacciones producidas, determinamos las condiciones óptimas para la adsorción y predecimos las condiciones esperadas para la liberación del fármaco.

Inicialmente se estudia la adsorción del fármaco 5-fluorouracilo en la superficie de carbón activado prístina y dopada con aluminio. Luego, se analizan las interacciones entre el fármaco dacarbazina y las superficies de carbón activado prístina y funcionalizada con el grupo funcional carboxilo (-COOH), a diferentes intervalos de pH. A continuación, para mejorar la adsorción del fármaco mesalazina se analizan tres superficies de carbón activado: prístina, funcionalizada con el grupo amino (-NH<sub>2</sub>) y bi-funcionalizada con los grupos amino-carboxilo (-NH<sub>2</sub>-COOH), a diferente pH. Por último, se analiza la adsorción del fármaco paracetamol en dos adsorbentes comerciales con diferentes propiedades texturales: los carbonos activados CAT y CARBOPAL, realizando un estudio teórico-experimental.

Sostenemos que un mejor conocimiento de las propiedades de adsorción de la superficie modificada del carbón activado conducirá a más y mejores aplicaciones de este material como soporte de fármacos.

**Certifico que fueron incluidos los cambios y las correcciones sugeridas por los jurados.**

Dra. Sandra Simonetti  
Directora de tesis

# ABSTRACT

## ABSTRACT

In this thesis we contribute to the understanding of systems that contain molecules of pharmacological interest adsorbed on a vehicular surface of activated carbon, in order to develop targeted drugs with greater efficacy and less toxicity in the future.

The results are mostly theoretical and provide us with data on the interactions between the studied activated carbon surfaces (pristine, doped or functionalized) and different drugs widely used (5-fluorouracil, dacarbazine, mesalazine and paracetamol). By studying the structural characteristics and the electronic properties of the system (bond distances, adsorption energies, densities of states, and electronic charges, among others), we understand the nature of the interactions, determined the optimal conditions for adsorption and predict the conditions for the drug release.

Initially, the adsorption of 5-fluorouracil on the activated carbon surface, pristine and doped with aluminum, is studied. Then, the interactions between dacarbazine and the pristine and functionalized activated carbon surface with the carboxyl functional group (-COOH) at different pH ranges were analyzed. Next, to improve the adsorption of mesalazine, its adsorption on three activated carbon surfaces, pristine, functionalized with the amino group (-NH<sub>2</sub>) and bi-functionalized with the amino-carboxyl groups (-NH<sub>2</sub> - COOH) is analyzed at different pH. Finally, the adsorption of paracetamol in two commercial adsorbents of different textural properties, CAT and CARBOPAL activated carbons, is analyzed carrying out a theoretical-experimental study.

We argue that a better understanding of the modified-surface adsorption properties of activated carbon will lead to more and better applications of this material as a drug carrier.

# ÍNDICE GENERAL

## I INTRODUCCIÓN

<b>1. El fenómeno de la adsorción</b>	<b>1</b>
<b>2. La adsorción en disoluciones</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Materiales adsorbentes</b>	<b>9</b>
<b>2.2 Factores que influyen en el proceso de adsorción</b>	<b>10</b>
<b>2.2.1 Influencia del adsorbato</b>	<b>11</b>
<b>2.2.2 Influencia de otros adsorbatos</b>	<b>12</b>
<b>2.2.3 Influencia del adsorbente</b>	<b>13</b>
<b>2.2.3.1 Influencia de la química de la superficie</b>	<b>13</b>
<b>2.2.3.2 Influencia del tamaño de poros</b>	<b>14</b>
<b>2.2.3.3 Influencia de la superficie específica</b>	<b>14</b>
<b>2.2.4 Influencia del disolvente</b>	<b>14</b>
<b>2.2.5 Influencia de la temperatura</b>	<b>15</b>
<b>2.2.6 Influencia del pH</b>	<b>16</b>
<b>2.2.7 Influencia de la fuerza iónica</b>	<b>18</b>
<b>2.2.8 Influencia de fuerzas intermoleculares</b>	<b>19</b>
<b>3. Equilibrios de adsorción</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Tipos de isothermas de adsorción</b>	<b>22</b>
<b>3.1.1 Isothermas del tipo I</b>	<b>22</b>
<b>3.1.2 Isothermas del tipo II</b>	<b>23</b>
<b>3.1.3 Isothermas del tipo III</b>	<b>24</b>
<b>3.1.4 Isothermas del tipo IV</b>	<b>24</b>
<b>3.1.5 Isothermas del tipo V</b>	<b>25</b>
<b>3.1.6 Isothermas del tipo VI</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Termodinámica de la adsorción</b>	<b>30</b>
<b>3.3 Cinética de adsorción</b>	<b>32</b>
<b>3.4 Modelos cinéticos</b>	<b>33</b>
<b>3.4.1 Modelo de pseudo-primer orden</b>	<b>33</b>

3.4.2	Modelo de pseudo-segundo orden	34
3.4.3	Modelo de Elovich	36
3.5	Experimentos de adsorción en discontinuo	37
3.6	Modelado de los sistemas de adsorción discontinua	38
3.6.1	Modelo de Langmuir	38
3.6.2	Modelo de Freundlich	40
3.6.3	Isoterma de BET	41
4.	Adsorción sobre carbón activado	43
4.1	Conceptos generales	43
4.2	Propiedades del carbón activado	45
4.3	Proceso de adsorción en el carbón activado	46
4.4	Obtención del carbón activado	46
4.5	Características fisicoquímicas	48
4.5.1	Textura porosa del carbón activado	48
4.5.2	Química superficial de los carbones activados	49
5.	Estructura del carbón activado	53
5.1	Estructura del grafito	54
5.1.1	Grafito hexagonal	56
5.1.2	Grafito romboédrico	56
5.2	Oxidación de los materiales carbonosos	57
5.3	Oxidación del grafito para la obtención del óxido de grafeno	58
5.4	Funcionalización del óxido de grafeno	59
6.	Aplicaciones de los materiales mesoporosos ordenados de carbón	60
7.	Simulaciones computacionales	63
8.	Referencias	66
<b>II METODO TEÓRICO</b>		
1.	Introducción	75
2.	La teoría del Funcional de la Densidad	75
3.	Teoría de Kohn-Sham	77
4.	Aproximaciones al Funcional de Intercambio y Correlación	80
5.	Códigos basados en DFT	81



5.1	Vasp	81
5.2	Gaussian	83
6.	Referencias	83

### III ESTUDIO DE UNA SUPERFICIE DE CARBÓN ACTIVADO DOPADA CON ALUMINIO Y SU INTERACCIÓN CON EL FÁRMACO 5-FLUOROURACILO

1.	Resumen	85
2.	Introducción	85
3.	Metodología y modelo computacional	87
4.	Resultados y discusión	89
5.	Conclusiones	98
6.	Referencias	98

### IV ESTUDIO DEL FÁRMACO DACARBAZINA TRANSPORTADO EN SUPERFICIES DE CARBONO PRÍSTINA Y FUNCIONALIZADA CON EL GRUPO CARBOXILO: DEPENDENCIA DE LA ADSORCIÓN CON EL PH

1.	Resumen	101
2.	Introducción	102
3.	Metodología y modelo computacional	104
4.	Resultados y discusión	106
5.	Conclusiones	113
6.	Referencias	114

### V ESTUDIO DE LA ADSORCIÓN DEL FÁRMACO MESALAZINA EN GRAFENO FUNCIONALIZADO CON LOS GRUPOS AMINO Y CARBOXILO

1.	Resumen	117
2.	Introducción	117
3.	Metodología y modelo computacional	120
4.	Resultados y discusión	121
5.	Conclusiones	130
6.	Referencias	131

## **VI ADSORCIÓN DEL FÁRMACO PARACETAMOL SOBRE CARBÓN ACTIVADO. EFECTO DE LA FUERZA IÓNICA Y EL PH: ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL**

<b>1. Resumen</b>	<b>136</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>137</b>
<b>3. Metodología y modelo computacional</b>	<b>138</b>
<b>3.1 Isoterma de adsorción</b>	<b>139</b>
<b>3.2 Cinética de adsorción</b>	<b>142</b>
<b>3.3 Estudio computacional</b>	<b>143</b>
<b>4. Resultados y discusión</b>	<b>143</b>
<b>4.1 Experimentos de adsorción</b>	<b>145</b>
<b>4.1.1 Efecto de la fuerza iónica</b>	<b>145</b>
<b>4.1.2 Efecto del pH</b>	<b>148</b>
<b>4.2 Cinética de adsorción del paracetamol</b>	<b>153</b>
<b>4.3 Estudio DFT computacional</b>	<b>154</b>
<b>5. Conclusiones</b>	<b>158</b>
<b>6. Referencias</b>	<b>159</b>
<b>7. Material complementario</b>	<b>162</b>

## **VII CONCLUSIONES GENERALES**

<b>Conclusiones</b>	<b>166</b>
---------------------	------------

## **VIII PUBLICACIONES**

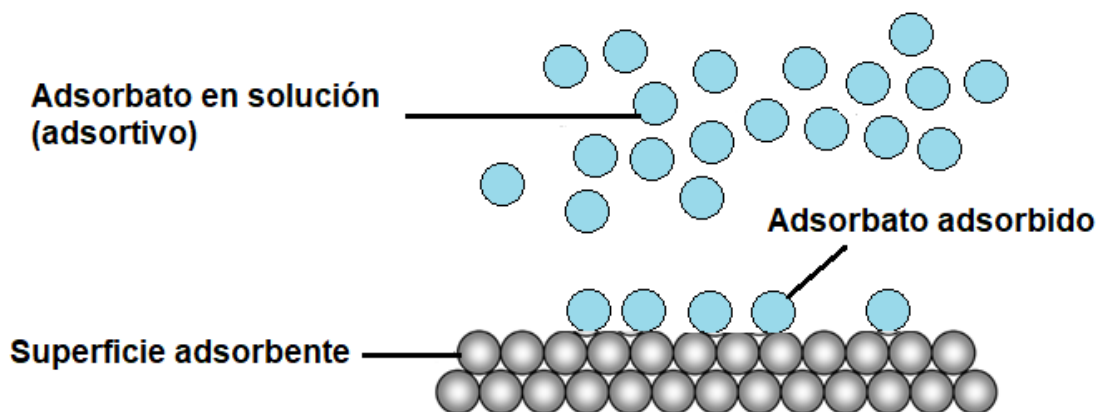
<b>Publicaciones</b>	<b>169</b>
----------------------	------------

# INTRODUCCIÓN

## EL FENÓMENO DE LA ADSORCIÓN

El término adsorción fue propuesto en 1881 por el físico alemán Heinrich Kayser (1853-1940) [1], el cual consistía en la condensación de gases sobre una superficie sólida, para diferenciarlo del término absorción. La adsorción es la adhesión de moléculas o iones en estado gaseoso, líquido o sólido en una superficie. En 1909 McBain utilizó el término sorción para referirse a tres procesos: adsorción sobre superficies, absorción dentro del sólido y condensación capilar que ocurre en el interior de los poros [2].

La adsorción ha sido definida por la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), como el incremento en la concentración de una sustancia en la interfaz de un condensado y una capa líquida o gaseosa debido a la operación de las fuerzas de superficie [3]. El término que generaliza al material en la fase condensada que es potencialmente capaz de ser adsorbido por la superficie sólida, se lo conoce como *adsorbato*, mientras que, para la propia superficie sólida, se usa el término *adsorbente*, ver Fig. 1.



**Fig. 1.** Esquema que muestra las diferencias entre los términos, adsorbente y adsorbato.

En el fenómeno de adsorción, las moléculas de adsorbato se distribuyen desde el seno de la fase fluida a la interfaz entre la solución y la superficie sólida del adsorbente,

produciendo cambios en la concentración, en el seno de la solución, como en la interfaz de adsorción. La adsorción depende de la energía de interacción entre la superficie del adsorbente y la especie adsorbida. Sus interacciones pueden deberse a interacciones del tipo van der Waals, interacciones hidrofóbicas, enlaces hidrógeno y enlaces químicos.

La capacidad de la adsorción depende, en general, de la especie que está siendo adsorbida y de las propiedades de la superficie sólida, como también de la concentración del adsorbato, como de la temperatura del medio. Al aumentarla superficie específica del adsorbente y la concentración de adsorbato, aumenta la capacidad adsorptiva. Los procesos de adsorción son en general, procesos exergónicos, por lo tanto, al aumentar la temperatura la capacidad adsorbente disminuye, pero, al aumentar la velocidad de difusión, aumenta la velocidad de adsorción [4,5].

Una de las aplicaciones más utilizadas de la técnica de adsorción es en los procesos de tratamiento de aguas residuales, entre otras, ya que los materiales adsorbentes pueden ser usados también como desecantes, catalizadores o soportes de catalizadores, transportadores de medicamentos, para la separación de gases, protección respiratoria, etc. [6].

Las características generales que deben cumplir los materiales utilizados como adsorbentes son: buena capacidad de adsorción, una gran superficie específica ( $m^2/g$ ), alta porosidad, diámetro de poros adecuados (nm), buena capacidad de regeneración, bajo costo y alta vida útil.

Uno de los adsorbentes más empleado es el carbón activado, que tiene una amplia gama de aplicaciones tanto en polvo como granular, como en medio líquido y gaseoso. Sus aplicaciones en medio líquido abarca la decoloración de licores de azúcar, potabilización de aguas (eliminación de olor, color, sustancias químicas, bacterias, tratamientos de aguas residuales, decoloración de aguas para su uso en la fabricación de

bebidas refrescantes, decoloración y mejora de bebidas alcohólicas (vinos, ron), purificación de grasas y aceites comestibles, purificación de proteínas, como medicamento en la desintoxicación de personas, purificación de plasma sanguíneo, separación de elementos metálicos (oro, plata), entre otras. Por su parte, en medio gaseoso encuentra sus aplicaciones en el almacenamiento y separación de gases, en máscaras antigás, protección antirradiactiva, en plantas nucleares, desodorizante de productos alimenticios. Además, hoy tiene amplias perspectivas de aplicación como soporte catalítico y como catalizador. Entre otras aplicaciones, de forma general, se pueden mencionar su utilización en filtros de cigarrillos y plantillas de calzados, entre otros. En general, el carbón pulverizado se aplica en medio líquido mientras que el carbón granulado puede ser aplicado en ambos medios [7]. El fenómeno de adsorción permite la eliminación de muchos tipos de contaminantes tanto orgánicos como inorgánicos, tanto gaseoso como en solución, en concentraciones a nivel de las trazas.

Si el adsorbato se disocia en disolución acuosa generando electrolitos, estos promueven interacciones electrostáticas, dependiendo de la fuerza iónica generada por los electrolitos en la disolución, de la densidad de carga de la superficie del sólido absorbente y de la estructura químicas del adsorbato. Cuando se va produciendo el fenómeno de adsorción, se incrementa en la concentración de las especies adsorptivas en la interfaz entre la superficie de los adsorbentes y la disolución. Al momento de llegar al equilibrio, donde las velocidades de adsorción y de desorción del adsorbato y la superficie adsorbente se igualan, se alcanza el equilibrio dinámico [8-11].

Cuando se genera el fenómeno de la adsorción, existen fuerzas intermoleculares producidas por las especies moleculares presentes en la disolución y el material adsorbente. En la interfaz entre la superficie del absorbente y las moléculas del adsorbato se llega a un equilibrio entre las fuerzas intermoleculares de adhesión y repulsión. La no

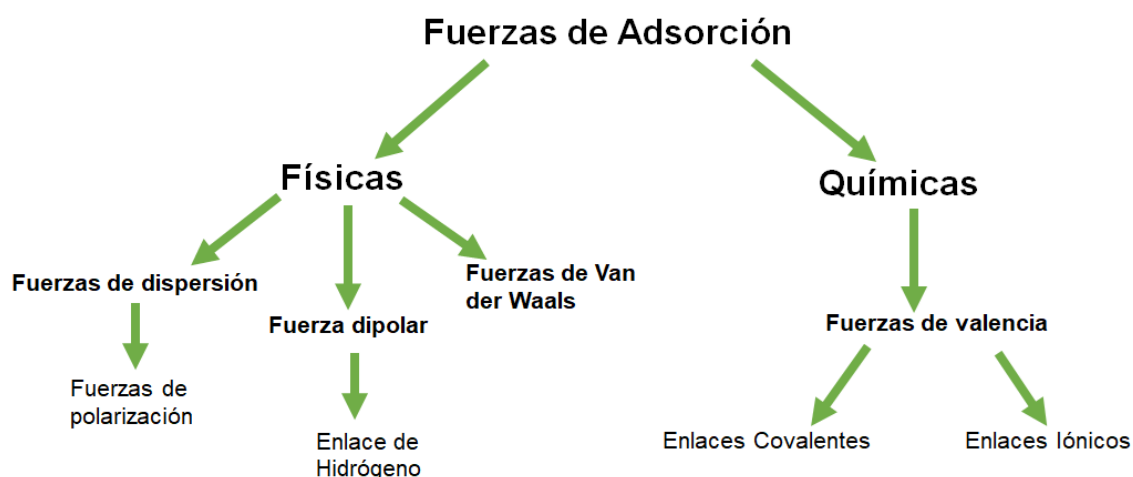
idealidad de las fuerzas de dispersión que generan la condensación, son las existentes entre el adsorbato y el adsorbente. Al no depender de la polaridad del adsorbente como de las especies moleculares de adsorbato, se las interpreta como no específicas de las fluctuaciones en la densidad electrónica, por lo que una partícula de adsorbato promueve en sus vecinas la dispersión de la nube electrónica.

La generación de las fuerzas de interacción se vuelve más compleja si en lugar de solo tratar con un sistema gas-sólido, tratamos con un sistema líquido-sólido, dado que se establecen fuerzas de interacción importantes entre los adsorbentes y el solvente, entre el adsorbente y el adsorbato, y entre el solvente con el adsorbato. Por lo tanto, si el adsorbato no tiene afinidad por el solvente, se favorece la adsorción entre el adsorbente y el adsorbato. Si en lugar de solo una especie adsorbente, tenemos dos o más especies adsorbentes, o el solvente interfiere por los sitios activos del adsorbato, existirá una competencia por los sitios activos del adsorbato generando zonas no vacías en la superficie del adsorbente sólido, lo que ocasionaría en un proceso cinéticamente complejo y muy lento [12,13].

Las fuerzas que están presentes en el proceso de adsorción, en general se las clasifica en dos tipos: de adsorción física o llamada *fisisorción* y de adsorción química o *quimisorción*. Estos dos tipos de adsorción contienen diferencias; una de la diferencia más importante es la entalpía de adsorción, que es una medida de que tan fuerte es la adhesión por el proceso de adsorción. En la adsorción física la entalpía de adsorción es del mismo orden que el calor de condensación y usualmente no excede los 10 a 60 kJ/mol, mientras que en la quimisorción la entalpía de adsorción es generalmente del orden de 80 a 400 kJ/mol. Otra diferencia importante es que, en la adsorción física, la misma es inespecífica y se produce entre cualquier sistema adsorbente con adsorbato, pero en la quimisorción las interacciones son más específicas. Además, entre *fisisorción* y

quimisorción tienen diferencias en el espesor de la fase adsorbida, en la fisisorción es multicapas, es decir, una serie de capas moleculares que hacen que la interfaz adsorbente adsorbato sea de espesor mayor, mientras que en la quimisorción solo presenta una sola capa molecular. Por lo tanto, que tipo de adsorción va a tener lugar en el sistema adsorbato-adsorbente estudiado, va a depender de la naturaleza del adsorbato, la naturaleza del adsorbente, la reactividad de la superficie, el área superficial del adsorbato, la temperatura y la presión [14-15].

La Fig. 2. representa los tipos de interacciones predominantes en los distintos tipos de adsorción.



**Fig. 2.** Tipos de interacciones presentes en la fisisorción y quimisorción.

El tercer mecanismo de unión implica una transición de fisisorción a quimisorción como se muestra en la Fig. 3. La aparición inicial de un enlace de Van der Waals débil es seguida por una transición que puede mostrar una barrera de energía de alta resistencia (curva negra de la Fig. 3), media (verde y rojo) y barrera de fuga (azul). Si una molécula llega a la superficie con suficiente energía térmica para superar la ligera barrera energética de la curva de energía verde, puede quimisorberse inmediatamente. Si se produce una

barrera de energía más fuerte como se muestra en la línea negra, su energía debe ser levantada por excitación térmica para superar la barrera [16].

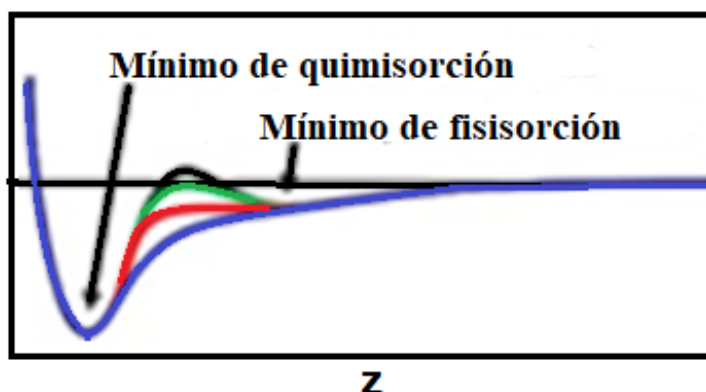


Fig. 3 Transición de fisisorción a quimisorción, V(meV) z(pm).

En la Fig. 4 se representan las distancias entre la molécula adsorbida y la superficie sólida adsorbente, que se presentan en la fisisorción y la quimisorción.

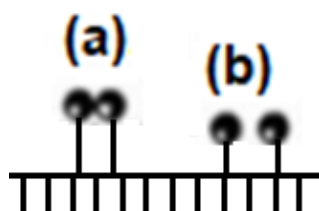


Fig. 4. a) Fisisorción, b) Quimisorción.

La distancia a la que la energía del sistema respecto a las moléculas de adsorbato es mínima, se conoce como, distancia de adsorción y la  $d_{\text{fisisorción}} > d_{\text{quimisorción}}$ . Debido a que el potencial de atracción para la especie quimisorbida es mayor que la fisisorbida, la molécula estará más cerca de la superficie. En la quimisorción que tiene una mayor interacción con la superficie y, por lo tanto, menor distancia de adsorción, la fisisorción es necesariamente una etapa previa.

Cabe destacar que la quimisorción requiere de la superación de una energía de activación que en el caso de la fisisorción no es requerida, por eso la fisisorción puede ocurrir a temperaturas bajas.



## LA ADSORCIÓN EN DISOLUCIONES

En el proceso de adsorción en solución acuosa uno de los factores más importantes y determinantes para permitir la adsorción de una determinada especie química en un material adsorbente es el impedimento del tipo estérico entre la molécula y la estructura compleja del material adsorbente, siendo la propiedad más determinante el tamaño de los poros y el diámetro característico de la molécula ya que la facilidad de difusión y deposición dependerá de estos dos factores.

El tamaño de los poros, puede clasificarse de acuerdo a su función, en poros de adsorción y poros de transporte. El tamaño de los poros de adsorción radica en los espacios de los poros con una separación de entre una y cinco veces el diámetro característico de la molécula que va a retenerse. En éstos, ambas paredes del poro están lo suficientemente cerca como para ejercer atracción sobre el adsorbato y retenerlo con mayor fuerza. Los poros de transporte son de mayores tamaños que los poros de adsorción, y tienen un rango muy amplio de tamaño. En esta clase de poros, sólo una pared del poro ejerce atracción sobre el adsorbato y entonces lo hace con una fuerza menor, o incluso insuficiente para retenerlo. Actúan como caminos de difusión por donde va a circular la molécula hacia los poros de adsorción en los que hay una mayor atracción. Por lo tanto, aunque tienen poca influencia en la capacidad de adsorción, afectan a la cinética con la que se lleva a cabo la adsorción.

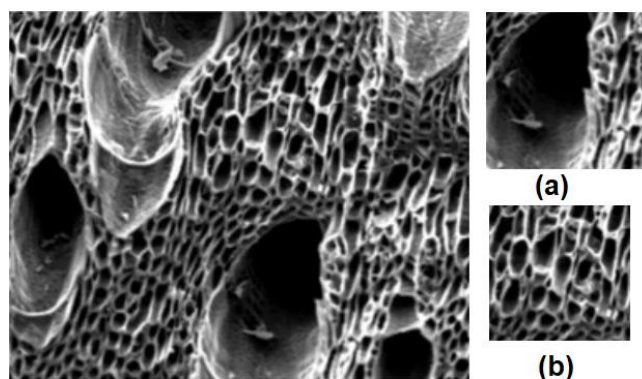
Otra clasificación de los poros, es la de la IUPAC [17], que se basa en el diámetro de los mismos, de acuerdo al tamaño:

- Microporos: Menores a 2 nm
- Mesoporos: Entre 2 y 50 nm.
- Macroporos: Mayores a 50 nm (típicamente de 200 a 2000 nm)

Los microporos tienen un tamaño adecuado para retener moléculas pequeñas que aproximadamente corresponden a compuestos más volátiles que el agua, tales como olores, sabores y muchos solventes. Los macroporos atrapan moléculas grandes, tales como las que son cloradas o las sustancias húmicas (ácidos húmicos y fúlvicos) que se generan al descomponerse la materia orgánica. Los mesoporos son los apropiados para moléculas intermedias entre las anteriores.

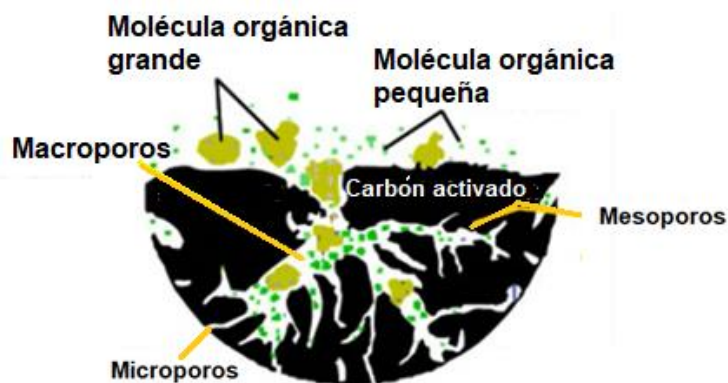
Por lo tanto, la capacidad del material adsorbente para retener una determinada molécula no solo depende de su área superficial, sino también de la proporción de poros internos, y del tamaño de los mismos [18].

La Fig. 5 muestra una representación de los distintos tamaños de poros con microscopía electrónica.



**Fig. 5:** Microscopía electrónica de un material poroso. a) Macroporos. b) Mesoporos.

En la Fig. 6 se representa el ingreso de una molécula orgánica de gran tamaño y una de menor tamaño, en una partícula de un material adsorbente.



**Fig. 6.** Representación del proceso de transporte y adsorción de moléculas orgánicas de pequeño y gran tamaño circulando por los poros de un material adsorbente.

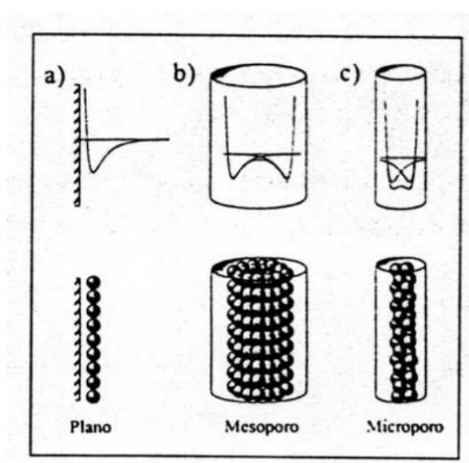
## MATERIALES ADSORBENTES

Existen muchos materiales capaces de desarrollar el fenómeno de adsorber moléculas tanto orgánicas como inorgánicas, pero, la clasificación de materiales adsorbentes que se utilizan para el análisis adsorción, son aquellos que cumple con las siguientes condiciones:

- Elevada porosidad.
- Gran superficie específica.
- Distribución del volumen de tamaño de poros muy variable.

La superficie específica es el área superficial total de los poros internos más el área superficial de la superficie externa de la partícula porosa adsorbente por unidad de masa de la partícula total, se pueden encontrar partículas con superficie específica desde los  $100 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$  hasta valores de  $3000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$  o hasta mayor que ese valor inclusive. La distribución de tamaño de poros es variable, dado que permite que la probabilidad de que las moléculas de adsorbato se acumulen en la partícula por unidad de superficie porosa sea baja. El volumen de poros de una partícula adsorbente se define como el volumen total que el adsorbente puede adsorber a las moléculas de adsorbato por unidad de masa. En el caso del tamaño de los poros, a medida que disminuye, aumenta el potencial de adsorción. Es decir, para el caso que el poro sea suficientemente ancho, las moléculas se

irán adsorbiendo formando una monocapa, y a medida que aumenta la cantidad adsorbida, el adsorbato se ordena en capas sucesivas, formando multicapas (ver Fig. 7).



**Fig. 7.** Esquema de Fisiorción en a) la superficie plana, b) un material mesoporoso y c) un material microporoso.

Para que un proceso de adsorción sea exitoso, se deben tener muchas consideraciones, como, por ejemplo, para qué se lo va a utilizar y cuál es el fin necesario. En muchos casos el material adsorbente no cumple con los requisitos buscados a pesar de ser un material que cumple con las condiciones anteriormente mencionadas. Por eso, algunos adsorbentes además deben cumplir con otros requisitos como, por ejemplo, tener buena estabilidad térmica, ser selectivo en el proceso de separación buscado, tener buena resistencia mecánica y química, entre otras.

Las medidas del fenómeno de adsorción se realizan para caracterizar una gran variedad de sólidos porosos, capaces de ser utilizados como materiales adsorbentes, entre los cuales se pueden mencionar a los óxidos, carbones, zeolitas o polímeros orgánicos.

## FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE ADSORCIÓN

En el fenómeno de adsorción, generalmente, la energía libre de Gibbs de adsorción es negativa, es decir, el proceso es espontáneo. Las energías que participan en la energía de adsorción se las puede dividir en las energías electrostáticas y las no electrostáticas. Las interacciones electrostáticas emergen cuando en la disolución

intervienen electrolitos con carga, es decir, disociados. Las cargas pueden ser tanto negativas como positivas, generando en determinados casos interacciones atractivas o repulsivas, dependiendo de la densidad de carga de la superficie, de las moléculas de adsorbato y de la fuerza iónica de la disolución. En el caso de las interacciones no electrostáticas, siempre son interacciones atractivas y las más influyentes son las fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrofóbicas. Dadas las interacciones que presenta una disolución, al agregarle una superficie sólida adsorbente, en principio, podrían existir moléculas que interactúen con esta superficie, generando el fenómeno de adsorción.

El fenómeno de adsorción es influenciado por varios factores, de los cuales los más determinantes son:

- Las características estructurales del material adsorbente, como su textura, porosidad, propiedades metalúrgicas, etc.
- Las propiedades fisicoquímicas del adsorbato, como su tamaño molecular, solubilidad, polaridad, pKa, y la naturaleza de sus sustituyentes, si cuenta con ellos.
- Por último, las propiedades fisicoquímicas de la disolución como la temperatura, el pH y la fuerza iónica [19].

A continuación, detallaremos las propiedades características de los factores determinantes del proceso de adsorción.

---

#### INFLUENCIA DEL ADSORBATO

Se puede mencionar a la solubilidad como un factor importante en la influencia del proceso de adsorción. Si la solubilidad de las moléculas de adsorbato es mayor, menor será la fracción que puedan ser adsorbidas. Cuando el adsorbato es poco soluble en el disolvente, si aumentáramos la concentración, la adsorción aumentará.

Una característica importante en la solubilidad es la estructura de las moléculas de adsorbente, como lo son, por ejemplo, los grupos funcionales que la componen, el largo de sus cadenas carbonadas, presencia de electrones deslocalizados, si esta ionizada, entre otras.

Otras de las características más determinantes para producirse el proceso de adsorción son: el tamaño molecular,  $pK_a$  o  $pK_b$  y los grupos funcionales que lo constituyen. Si la molécula presenta resonancias de enlaces dobles, que se dan en moléculas que presentan anillos aromáticos, estas zonas moleculares podrán serceptoras o dadoras de electrones, dependiendo de que grupos funcionales lo acompañen, estas interacciones van a generar fuerzas de dispersión. El tamaño molecular, como lo vimos anteriormente, determinara su accesibilidad a los poros del material adsorbente. En el caso del disolvente, su solubilidad va a depender del grado de polaridad del mismo y de su interacción con el adsorbato, es decir, si la solubilidad del adsorbato en el disolvente es importante debido a que presentan similar hidrofobicidad, será determinante en la interacción libre entre el adsorbato y el adsorbente, por eso, si su solubilidad es baja, es posible que el adsorbato interactúe con el adsorbente. Si el adsorbato presenta carácter ácido-base, el  $pK_a$  o  $pK_b$  determinaría si se encuentra dissociado o no.

---

#### INFLUENCIA DE OTROS ADSORBATOS

Los diferentes solutos presentes en la disolución, pueden competir con el adsorbato de interés, adsorbiéndose ellos y limitando así los sitios disponibles de la superficie adsorbente, limitando la velocidad de adsorción [20]. En algunos casos pueden favorecer la adsorción por diferentes mecanismos, permitiendo que la molécula de interés tenga mayores probabilidades de interactuar con la superficie sólida, mientras que en otros casos actúa compitiendo con el adsorbato de interés por diferentes mecanismos,

haciendo que la velocidad de adsorción disminuya o incluso sea nula. En general estos compuestos compiten generando una disminución de la adsorción de la molécula de interés.

---

#### INFLUENCIA DEL ADSORBENTE

Un parámetro importante para determinar la influencia del material adsorbente es su capacidad de adsorción para un dado adsorbente, que, a su vez, esta capacidad depende de las propiedades fisicoquímicas de la superficie sólida, es decir, la química de superficie y su estructura física, que determinarán las distintas interacciones que existen entre el material adsorbente y el adsorbato, como también entre el material adsorbente y el disolvente. A su vez, la capacidad de adsorción queda determinada por las características de la química de superficie y de las propiedades físicas estructurales, como son, la superficie específica, distribución de tamaño de poro, y el tamaño de las partículas del adsorbente, entre otras [21].

#### **Influencia de la Química de la superficie**

Podemos mencionar la heterogeneidad química del material adsorbente. Esta heterogeneidad se debe principalmente a grupos funcionales en la superficie, como a los electrones deslocalizados. En el caso del carbón activado se debe principalmente a los grupos oxigenados presentes en la superficie [22].

Los mecanismos que explican los tipos de interacciones que ocurren entre el material adsorbente y las moléculas de adsorbato son tres, las interacciones de dispersión, la formación de enlaces tipo puente hidrógeno [23] y el mecanismo del tipo donador-aceptor [24].

## **Influencia del tamaño de poros**

El tamaño de los poros del material adsorbente afecta al proceso de adsorción de dos maneras diferentes, una de ellas es que al disminuir el tamaño de los poros se logra aumentar la fuerza de interacción durante la adsorción, esto ocurre ya que el adsorbato permanecerá más tiempo y por muchos más puntos de contacto unido a la superficie del material adsorbente. Pero si el tamaño de poro disminuye más del doble del diámetro característico de la molécula, comienzan a solaparse las moléculas, disminuyendo así el proceso de adsorción [25]. Además, también podemos mencionar la intrincada estructura de los poros, como su geometría espacial, es decir, si es de fácil acceso o son menos accesibles. Por lo que la capacidad de adsorción depende de su estructura física en cuanto a si sus poros son uniformes y con muchas curvaturas, como del tamaño del poro.

## **Influencia de la superficie específica**

Si solo consideramos la superficie del material adsorbente, es de esperar que, a mayor superficie específica, mayor sea la adsorción, es por eso que los materiales más utilizados en este fenómeno, son materiales con elevada superficie específica, es decir, materiales muy porosos, como, por ejemplo, podemos mencionar a algunos carbones activados que pueden superar los  $1000 \text{ m}^2$  por gramo de material adsorbente. Estas medidas de superficie específica se calculan a partir de medidas de adsorción [26,27].

---

## INFLUENCIA DEL DISOLVENTE

Una de las características importante del disolvente es su característica química. Ésta determinará las interacciones entre el material adsorbente y las moléculas de adsorbato. La fracción de adsorbato que va a poder ser adsorbido depende del disolvente en el que esté solubilizado. Además, el disolvente puede ser importante en la formación



de enlaces puente hidrogeno, que puede originar una gran tensión superficial, la cual es determinada por la viscosidad, generando fuerzas de rozamiento cuanto mayor es su viscosidad, impidiendo la interacción entre el adsorbente y el adsorbato, es decir, la adsorción [28]. En las isoterma de Gibbs las moléculas de adsorbatos que disminuyen la tensión superficial se depositan en la interfase, lo que hace que aumente el fenómeno de adsorción; pero la tensión superficial, además, determinará con que ángulo de inserción las moléculas de adsorbato se pondrán en contacto con el material adsorbente, lo que influye en la superficie real de adsorción. El tema de la tensión superficial se hace aún más importante en el caso de partículas de material adsorbente en el que cuentan con microporos en su estructura. En este caso, las moléculas de adsorbato junto al disolvente deben poder ingresar a los microporos venciendo esta fuerza superficial. Entonces, si la tensión superficial es mayor, será más difícil ingresar a los poros del material adsorbente, lo que, en principio, dificultará el fenómeno de la adsorción. A una dada tensión superficial, existe un dado diámetro de poro mínimo en el que una cierta molécula de adsorbato puede ingresar al poro, y depende entre otros factores, de la presión aplicada y del ángulo de contacto.

Otra de las características más influyentes y determinantes en condicionar el fenómeno de adsorción está determinada por su estructura química, que determina su polaridad y solubilidad. Si el solvente tiene mayor afinidad por la molécula, esta afinidad dificulta que el soluto esté en forma libre y pueda interactuar con la superficie sólida, entonces, a mayor solubilidad, menor será la adsorción.

---

#### INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA

En el caso de la temperatura, deben considerarse dos factores que influyen de manera diferente al fenómeno de adsorción. Uno de ellos es que, al aumentar la

temperatura, por ser un proceso exotérmico, la adsorción se ve desfavorecida, pero en el caso de soluciones muy concentradas o donde el disolvente interfiere en la migración de las moléculas de adsorbato hacia la superficie adsorbente, ya sea por su viscosidad u otros factores, la temperatura favorece en estos casos la adsorción, es por eso que puede ser favorecida a moderados cambios de temperatura.

Un aumento de la temperatura conduce a un aumento de la energía libre de Gibbs, este aumento ocasiona un aumento de la energía y de las fuerzas de interacción entre el material adsorbente y las moléculas de adsorbato, lo que aumenta la difusión del adsorbato hacia el seno de la solución. Por ello, las moléculas de soluto pueden cruzar la capa límite externa y los poros internos de las partículas del adsorbente fácilmente [29], lo que puede llegar a disminuir la adsorción, salvo algunas determinadas excepciones [30,31].

---

#### INFLUENCIA DEL PH

La influencia del pH en disolución es la que permite ionizar moléculas orgánicas ácidas o básicas. El parámetro característico que nos dice el grado de ionización de una especie con grupos ácidos o básicos es el pKa o pKb, es decir, moléculas con grupos funcionales ácidos o básicos. En el caso de moléculas orgánicas ácidas, se disociarán a  $\text{pH} > \text{pKa}$ , logrando así controlar las interacciones electrostáticas entre las moléculas de adsorbato y el material adsorbente, es decir, favoreciendo en ciertos casos y desfavoreciendo en otros el fenómeno de adsorción. Es por eso que el pH de la solución determina la adsorción de moléculas orgánicas debido a que genera o no interacciones electrostáticas entre el material adsorbente y las moléculas de adsorbato disociadas [32].

Una solución con un pH igual al punto de carga cero ( $\text{pH}_{\text{PCC}}$ ) o punto isoeléctrico ( $\text{pH}_{\text{PIE}}$ ), se usa para determinar cuál es el pH donde el adsorbente tiene carga neta igual a

ceros. En cambio, si el pH es menor a su punto isoeléctrico, la superficie tendrá carga positiva, mientras que, a un pH mayor, la superficie tendrá carga negativa.

Varios estudios sugieren que el efecto del pH sobre el proceso de adsorción se puede determinar solamente conociendo la estructura y las propiedades del adsorbato. Al aumentar el pH o disminuirlo, puede generar disminución o aumento en la adsorción indistintamente de que si el pH es alto o bajo [33-37].

Por otro lado, el pH produce cambios en la carga neta superficial de los materiales usados como adsorbentes y en la disociación de grupos hidronio o hidroxilos de los adsorbatos, proporcionando cambios en las cargas moleculares y generando interacciones electrostáticas entre el adsorbato y el adsorbente. El pH en solución promueve la formación de iones hidronio e hidroxilo, y estos iones favorecen fuertemente el fenómeno de adsorción, ya que, al aumentar el grado de disociación de las moléculas de adsorbato, promueve la capacidad de adsorción de las mismas. No obstante, este cambio de pH puede desfavorecer la adsorción si aumentan las fuerzas de repulsión entre el material adsorbente y las moléculas de adsorbato por tener similar carga iónica u otros factores que favorezcan la repulsión, debido al pH.

Además, el pH de la solución puede controlar el proceso de adsorción para electrolitos orgánicos débiles y polielectrolitos, ya que, puede controlar las interacciones electrostáticas entre el material adsorbente y las moléculas de adsorbato. Si aumenta la densidad electrónica entre el material adsorbente y las moléculas de adsorbato, esto aumenta el proceso de adsorción, cuando ocurren interacciones no electrostáticas débiles, como son las interacciones de dispersión o hidrofóbicas [38]. La fracción de adsorbato unida al material adsorbente depende del tamaño molecular del adsorbato y de la porosidad del material adsorbente y no tiene influencia directa con el pH siempre que la molécula de adsorbato no contenga grupos funcionales ácidos-bases.

La fuerza iónica producida por los electrolitos en la disolución, pueden modificar la solubilidad de las moléculas disueltas. Al aumentar la concentración de los electrolitos en disolución, aumenta la fuerza iónica de la misma modificando las interacciones electroestáticas y por lo tanto influye directamente en la solubilidad del soluto. Las interacciones presentes entre las especies disueltas pueden actuar como fuerzas adhesivas o repulsivas dependiendo de la naturaleza de la sustancia disuelta y de las concentraciones de los electrolitos disueltos en la disolución.

En el caso de que la fuerza de interacción electroestática sea repulsiva, si aumenta la concentración de electrolitos, es decir, aumenta la fuerza iónica, esta aumentará el fenómeno de adsorción entre el adsorbato y el adsorbente, debido a que aumenta la repulsión entre las especies disueltas permitiendo que la molécula se encuentre en el medio de manera más libre para interactuar con la superficie sólida, y así aumenta el fenómeno de la adsorción. Pero si en lugar de ser fuerzas de interacción electroestáticas repulsivas, son adhesivas, estas fuertes interacciones disminuyen la concentración del adsorbato en la superficie sólida, al disminuir la concentración de electrolitos en disolución, es decir, disminuye la fuerza iónica, aumenta la interacción entre los electrolitos y la molécula, disminuyendo aún más la concentración del adsorbato en la superficie, disminuyendo el proceso de adsorción. La concentración salina puede alterar el sistema de adsorción de muchas maneras diferentes, como, por ejemplo, cuando las moléculas del disolvente rodean a los electrolitos disueltos en la disolución, fenómeno conocido como solvatación, y así aumenta la concentración libre de adsorbato en la disolución, permitiendo que la probabilidad de interacción aumente entre el adsorbato y la superficie sólida adsorbente. Otro modo de alterar el fenómeno de adsorción con el aumento de la concentración salina es el proceso conocido como apantallamiento, donde

las distintas moléculas agregadas pueden generar un impedimento para que la molécula de adsorbato logre interactuar con la superficie adsorbente [29].

---

#### INFLUENCIA DE FUERZAS INTERMOLECULARES

En el fenómeno de la adsorción están presentes fuerzas complejas del tipo electroestáticas y no electroestáticas, cuando las moléculas orgánicas en la disolución se aproximan a una superficie sólida se alteran las interacciones que tenía la disolución sin la superficie, modificando la atracción como la repulsión de algunas moléculas, modificando así las interacciones existentes. En el caso de las fuerzas electroestáticas son provocadas por los electrolitos en solución. En el caso de las fuerzas del tipo no electroestáticas son provocadas por las interacciones hidrofóbicas y las fuerzas de dispersión. Estas fuerzas dependen de las propiedades de la disolución, es decir, del solvente y del adsorbato, como también de las propiedades intrínsecas de la superficie adsorbente. Las fuerzas del tipo no electroestáticas como la fuerza de dispersión entre los electrones  $\pi$  libres o las fuerzas hidrofóbicas son condicionadas por la porosidad del adsorbente, el área específica y del tamaño molecular del adsorbato.

Es sabido que, en todas las interacciones, existen fuerzas involucradas que estabilizan el sistema buscando la mínima energía libre de Gibbs, en este caso, se busca disminuir la energía libre de Gibbs de adsorción ( $\Delta G_{ads}$ ) [24]. Es por eso que solo se generara adhesión si la energía libre de Gibbs de adsorción es menor que cero. Por lo tanto, la energía libre de Gibbs de adsorción, se debe principalmente a las interacciones electroestáticas, como la del tipo dipolo-dipolo, interacciones electrostáticas de superficie-adsorbato, que son fuerzas que se generan si la superficie presenta carga eléctrica, atrayendo o repeliendo a las moléculas de adsorbato. La generación de cargas tanto en la superficie sólida adsorbente como en el adsorbato dependerá fuertemente del

pH del medio y de la fuerza iónica, promoviendo así que el proceso de adsorción sea favorecido o disminuido, también representa las repulsiones entre las moléculas de adsorbato tanto las que ya están adsorbidas como las que están en solución. Esta repulsión se debe principalmente a los grupos laterales del adsorbato como también del volumen que ocupa.

En general la adsorción de moléculas de adsorbato sobre materiales adsorbentes se produce por interacciones de dispersión e interacciones hidrofóbicas. Si la superficie sólida adsorbente contiene complejos con oxígeno, esto disminuye su hidrofobicidad, por lo que moléculas polares como el agua son más favorecidas a ser adsorbidas, dificultando aún más la adsorción de las moléculas de adsorbato orgánicas.

## EQUILIBRIOS DE ADSORCIÓN

El equilibrio de adsorción, también llamada capacidad máxima de adsorción, se formula con la relación entre la cantidad de molécula adsorbida por unidad de masa de material adsorbente, simbolizada como  $Cp_e$  y con la concentración de las moléculas de adsorbato en la disolución. En nuestro caso, solo nos interesa el análisis de la capacidad de adsorción representado gráficamente con las isothermas de adsorción, es decir, a temperatura constante, pero no solo puede representarse gráficamente con las isothermas de adsorción, existen también las isobaras de adsorción (a presión constante) y las isostara de adsorción donde el grado de adsorción es constante.

Para comprender las interacciones producidas entre el material adsorbente y la molécula de adsorbato, se utilizan las isothermas de adsorción ajustando otros factores determinantes externos que condicionan el fenómeno de adsorción y deben ser tenidos en cuenta.

La cantidad de gas adsorbido  $n$ , expresado en moles por gramo de sólido, es proporcional a la masa  $m$  del material adsorbente, que depende de la temperatura  $T$ , de la

presión  $P$  del vapor, de la naturaleza del material sólido utilizado como adsorbente y de las propiedades del gas adsorbente. Como en nuestro caso analizamos sistemas a temperatura constante, se tiene la siguiente expresión:

$$n = f(P)_{T, \text{Adsorbato}, \text{adsorbente}} \quad (1)$$

Si la temperatura la mantenemos por debajo de la temperatura crítica de condensación del vapor tenemos la siguiente expresión:

$$n = f(P/P_0)_{T, \text{Adsorbato}, \text{adsorbente}} \quad (2)$$

Donde  $P_0$  es la presión de saturación del vapor del gas. Las expresiones (1) y (2) son definiciones generales de las isoterma de adsorción, donde son función de la presión relativa  $P/P_0$ .

En 1938 Brunauer, Deming y Teller [39] clasificaron a las isotermas de adsorción en seis tipos de isotermas diferentes para la adsorción de gases, que describen la fisisorción. Los primeros cinco tipos de la clasificación (I a V) fueron propuestos originalmente por Brunauer S., Deming L. S., Deming W. S. y Teller E. y es conocida como la clasificación BDDT, también referenciada como clasificación de Brunauer. La isoterma del Tipo VI es más reciente y se la conoce como isoterma escalonada, es una clase poco común, pero es interesante desde el punto de vista teórico. La IUPAC recomienda las seis clasificaciones postuladas por Brunauer, Deming y Teller. A partir de la forma de las curvas de las isotermas de adsorción, podemos obtener información sobre el grado de cobertura de la superficie del material adsorbente, como también información cualitativa del proceso de adsorción.

Hay que tener en cuenta que en el análisis teórico descrito por BDDT, las moléculas de adsorbato son gaseosas, pero en la práctica, muchas isotermas en disoluciones tienen un comportamiento parecido.

Los datos obtenidos a través del análisis del equilibrio de adsorción nos permiten comprender el proceso de adsorción. La capacidad de adsorción de una superficie adsorbente se puede obtener a partir de la Ecuación 3:

$$Cp_e = \frac{(C_0 - C_e) * V}{m} \quad (3)$$

Donde  $C_0$  es la concentración inicial de las moléculas de adsorbato en contacto con la superficie del material adsorbente,  $C_e$  es la concentración en equilibrio de las moléculas de adsorbato,  $V$  es el volumen de la disolución y  $m$  es la masa de la superficie del material adsorbente utilizada para cada punto de una isoterma. Las isotermas obtenidas al graficar  $Cp_e$  vs  $C_e$ , presentan diferentes formas.

Mediante una representación gráfica de las isotermas de adsorción se puede realizar el estudio del equilibrio de adsorción, que en general, se puede analizar observando la forma, su curvatura o puntos de inflexión, la presencia de ciclos de histéresis, etc. y también por medio de su representación aritmética [40].

Cuando material adsorbente poroso es expuesto a las moléculas de adsorbato a una dada presión, el material sólido comienza a adsorber a las moléculas de adsorbato. Este proceso permite un aumento en el peso del material sólido adsorbente y una disminución de la presión. Seguirá aumentando su peso hasta que luego de un tiempo, la presión se estabiliza en un valor  $P$  y el peso del material sólido adsorbente alcanza su máximo peso. Con el valor de la caída de presión, y conociendo el volumen del sistema, podemos determinar la fracción de moléculas de adsorbato que fueron adheridas al material adsorbente en condiciones ideales.

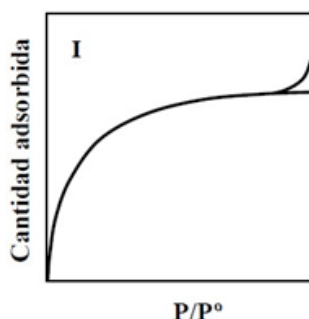
## TIPOS DE ISOTERMAS DE ADSORCIÓN

### ISOTERMA DE TIPO I

La isoterma de tipo I es reversible, cóncava respecto al eje de la presión relativa  $P/P_0$ , y aumenta rápidamente a baja presión ( $P/P_0 < 1 \times 10^{-3}$ ). Una vez completado todo el



volumen de los microporos, la isoterma permanece en un valor casi constante en un rango de presiones, alcanzando una meseta (Plateau) de saturación. Esta característica se la encuentra en las isotermas del tipo Langmuir, que corresponde a una adsorción de moléculas de adsorbato presentándose en monocapa. En los materiales microporosos con baja superficie específica se puede encontrar este tipo de comportamiento, como, por ejemplo, algunos tipos de carbones activados, zeolitas y varios óxidos. La alta energía de adsorción de los microporos produce que el gas se adsorba a bajas presiones.



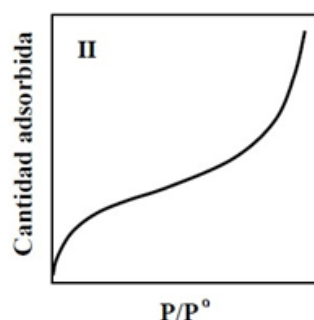
**Fig. 8a:** Clasificación de las isotermas Tipo I. Según IUPAC.

---

#### ISOTERMA DE TIPO II

La isoterma de tipo II a bajas presiones es cóncava respecto al eje de la presión relativa  $P/P_0$ , luego aumenta linealmente y finalmente se vuelve convexa. Esta forma de la curva muestra cómo se va formando una capa adsorbida cuyo espesor se incrementa al aumentar la presión. Si el punto de inflexión es notorio, se completa la formación de la primera capa molecular y empiezan a formarse las capas posteriores. En este punto de inflexión puede tenerse una estimación de la cantidad de adsorbato necesario para adherirse en una sola capa por unidad de masa de la superficie sólida. Esta clase de isoterma es característica de sólidos no-porosos o de adsorbentes macroporosos. La total reversibilidad de la isoterma de adsorción-desorción, es decir, la ausencia del lazo de histéresis, es una condición que se cumple en este tipo de sistema. Es característica de la fisisorción, la formación de una serie de capas moleculares de adsorbato, es decir,

multicapas. Algunos materiales superficiales adsorbentes con pocos poros, como los materiales meso y macroporosos, generan este tipo de isothermas.

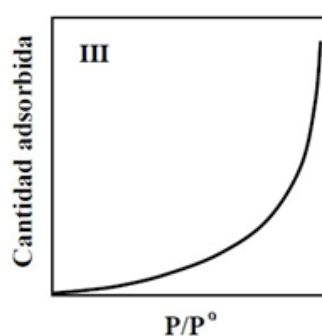


**Fig. 8b:** Clasificación de las isothermas Tipo II. Según IUPAC.

---

#### ISOTERMA DE TIPO III

La isoterma de tipo III es convexa respecto al eje de la presión relativa  $P/P_0$ , en todo el rango de presión. Esta característica es indicativa de interacciones débiles entre el adsorbato y el adsorbente. En la práctica no es común encontrarse con este tipo de isoterma. Se representan en la adsorción física en multicapas, pero en este caso ocurre que las constantes de equilibrios de la formación de todas las capas son iguales. En los materiales pocos porosos o no porosos se observa este tipo de isoterma de adsorción, como los materiales adsorbentes macroporosos.



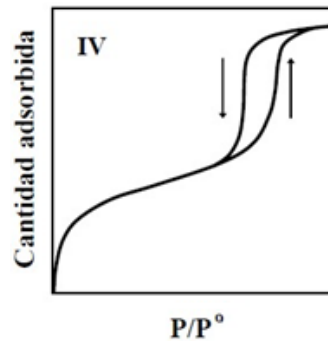
**Fig. 8c:** Clasificación de las isothermas Tipo III. Según IUPAC.

---

#### ISOTERMA DE TIPO IV

En la isoterma de tipo IV se presenta la fisisorción en monocapa y también en multicapas. A bajas presiones se comporta como la del tipo II, pero en este caso presenta una zona de saturación y un lazo de histéresis, que se debe a que las curvas de adsorción

y desorción no son iguales. En los materiales mesoporosos se observan este tipo de isoterma de adsorción. El ciclo de histéresis nos indica que el proceso de llenado de los mesoporos es dominado por el fenómeno de condensación capilar y por las propiedades interconectivas del material sólido.

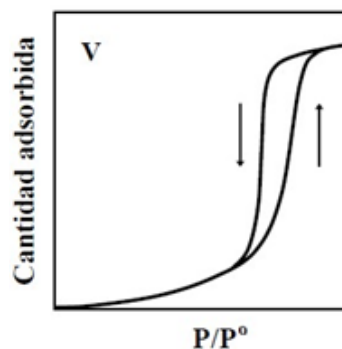


**Fig. 8d:** Clasificación de las isotermas Tipo IV. Según IUPAC.

---

#### ISOTERMA DE TIPO V

La isoterma de tipo V es representada por la fisisorción en monocapa y también en multicapas, es similar a la isoterma del tipo III, pero en este caso presenta una zona de saturación y un ciclo de histéresis, que se debe a que las curvas de adsorción y desorción no son iguales. Se observa este tipo de isoterma de adsorción en interacciones débiles entre la superficie adsorbente y el adsorbato.



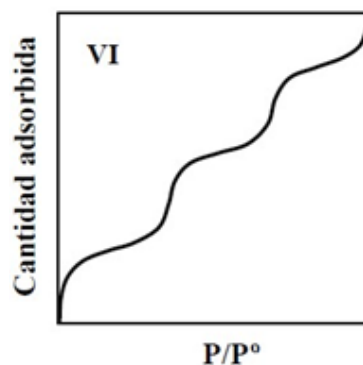
**Fig. 8e:** Clasificación de las isotermas Tipo V. Según IUPAC.

---

#### ISOTERMA DE TIPO VI

La isoterma de tipo VI es una isoterma escalonada, siendo la menos común de todas las isoterma. La adsorción ocurre capa por capa sobre materiales sólidos, que son

altamente homogéneas. La forma del escalón depende de la temperatura y de las propiedades del sistema. Cada escalón representa la capacidad de cada monocapa adsorbida, es decir, es una adsorción en multicapa. Este tipo de curva de adsorción se observa en materiales adsorbentes con superficie uniforme o no porosa.



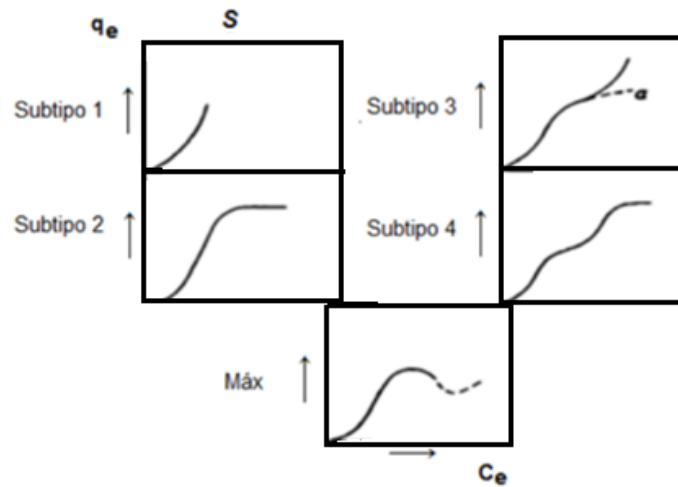
**Fig. 8f:** Clasificación de las isotermas Tipo VI. Según IUPAC.

Esta isoterma se puede subclassificar. Giles y colaboradores [41] establecieron de acuerdo a la forma de las isotermas de adsorción, cuatro tipos de isotermas: C, L, H y S, y estas a la vez se subdividen en cuatro subgrupos.

La clasificación de las isotermas de Giles se basa solamente en observaciones, es decir, no determina que procesos conducen a las formas y tipos de las isotermas, como también no tienen fundamentos aritméticos. A continuación, se describen las diferencias en la clasificación de las isotermas:

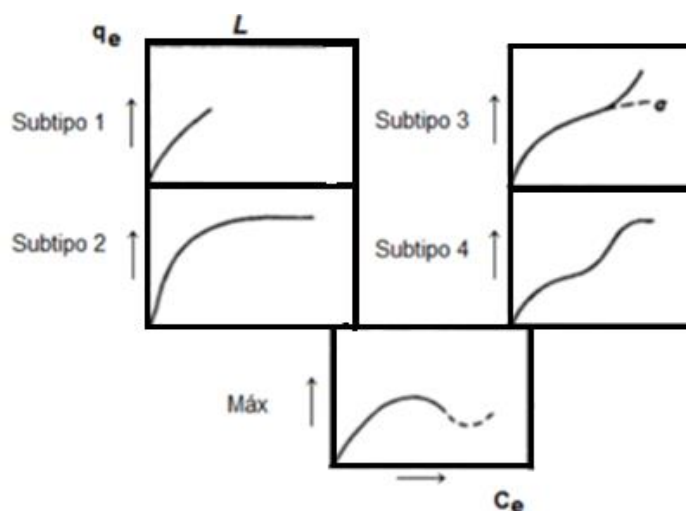
Las isotermas de tipo S se observan en la Fig. 9a. En esta isoterma al aumentar la concentración del adsorbato, aumenta la adsorción por medio de interacciones colaterales entre grupos laterales de la molécula de adsorbato y la superficie adsorbente. En general se observa en moléculas de adsorbato con un solo grupo funcional, por eso, presentan atracciones intermoleculares suaves, ubicándose de forma en que su eje mayor sea perpendicular a la superficie del material adsorbente y así se acomoda de manera que compite por los sitios de adsorción con otras especies presentes en la disolución o con las moléculas propias del disolvente. En algunos casos se puede observar que a elevadas

concentraciones de sales en la disolución se favorece la formación de esta curva de adsorción.



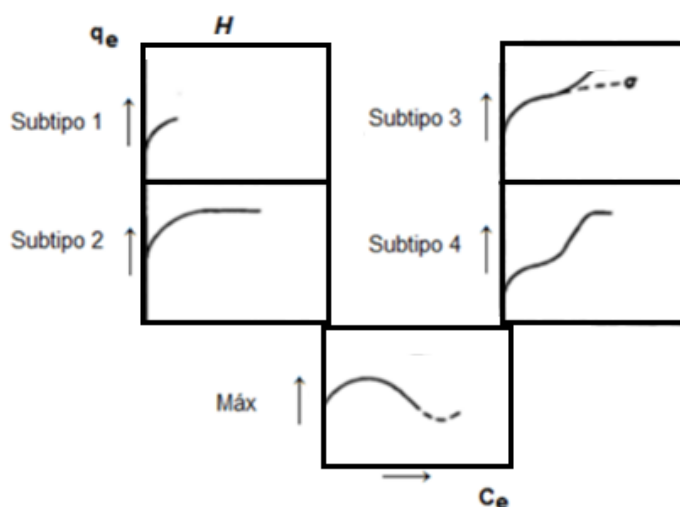
**Fig. 9a:** Clasificación de isothermas subtipo S de Giles y colaboradores.

Las isothermas de tipo L, o de Langmuir se observan en la Fig. 9b. Esta curva es cóncava, lo que demuestran que al aumentar la concentración del adsorbato, aumenta suavemente la cantidad adsorbida, indicando que mientras se van ocupando los sitios de adsorción, los mismos van disminuyendo, haciendo que cada vez sea más complejo para las moléculas de adsorbato interactuar con la superficie del material adsorbente, para llegar a los pocos sitios libres que aún no están ocupados con el adsorbato. Cuando se llega a saturación de la curva, significa que ya no hay sitios disponibles para la adsorción de las moléculas de adsorbato, pero las moléculas que ya están adsorbidas tienen una interacción fuerte con la superficie sólida. En este caso la molécula de adsorbato se orienta en diferentes ángulos respecto a la superficie del adsorbente, como también no existe competición entre las moléculas de adsorbato y moléculas del disolvente.



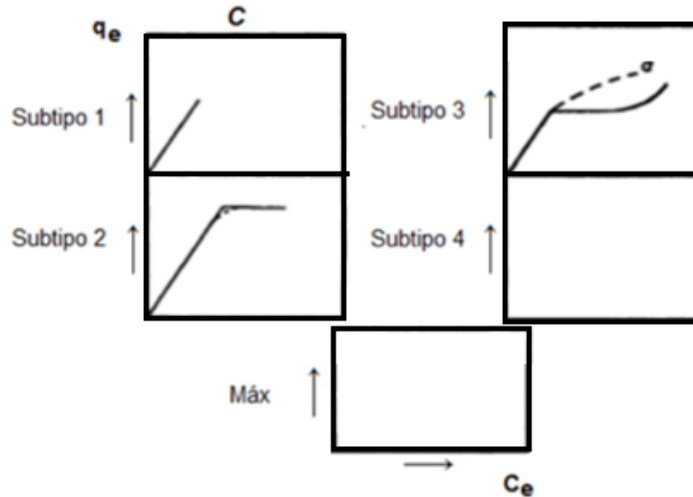
**Fig. 9b:** Clasificación de isothermas subtipo L, de Giles y colaboradores.

Las isothermas de tipo H (Fig. 9c), son un caso especial de la isoterma de tipo L. En este caso la interacción entre las moléculas de adsorbato y la superficie del adsorbente es muy fuerte haciendo que pocas moléculas de adsorbente no sean retenidas por el adsorbente, es decir, existirán pocas o nulas moléculas en solución.



**Fig. 9c:** Clasificación de isothermas subtipo H, de Giles y colaboradores.

Las isothermas de tipo C, se muestran en la Fig. 9d. Este tipo de curvas se observa en los adsorbentes muy porosos con moléculas de adsorbato capaces de ingresar en estos poros debido a que sus diámetros característicos son mucho menores que el diámetro de los poros, mientras que las moléculas del disolvente no puede ingresar a los poros.



**Fig. 9d:** Clasificación de isothermas subtipo C, de Giles y colaboradores.

Los grupos descritos anteriormente se subdividen en subgrupos que determinan detalles más específicos. Estos subgrupos representan el grado de avance en la adsorción [42].

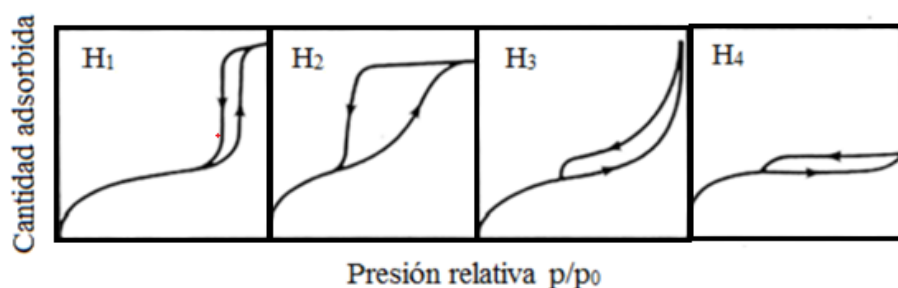
Las isothermas presentadas anteriormente se refieren a casos ideales. Es bien sabido que los sistemas reales en general se apartan de la idealidad, y más aún si trabajamos en soluciones acuosas, esto es así debido a que no se pueden contemplar todos los parámetros interactuantes en cada sistema real, como, por ejemplo, interacciones laterales entre las moléculas ya adsorbidas, que la solución de trabajo no es ideal, es decir, que se aparta de la ley de Raoult. En la adsorción en sistemas con disoluciones, la afinidad del adsorbato por la superficie del adsorbente es mayor cuanto menor sea la afinidad del disolvente con el adsorbato.

En el caso de las isothermas tipo II a VI, no son recomendadas para sistemas de adsorción que incluyan disoluciones, ya que en estas isothermas se considera la formación de multicapas donde es más complicado que sean favorecidas, pero pueden darse en algunos casos [43].

En los sistemas donde se analizan características estructurales del adsorbente, se utilizan las curvas de adsorción de sistemas donde el adsorbato y el disolvente (en general

se utiliza  $N_2$ ) son gaseosos sobre la superficie sólida adsorbente. Al analizar estos sistemas, responden a algunas de las isothermas mencionadas anteriormente, permitiendo así, información tanto del fenómeno de adsorción como el de desorción. En estas curvas se observa el ciclo de histéresis, del cual se puede conocer información relacionada directamente con la superficie del material adsorbente.

En la Fig. 10 se muestran los distintos ciclos de histéresis.



**Fig. 10:** Ciclos de histéresis de los sólidos.

La IUPAC clasifica a estos ciclos de histéresis en H1, H2, H3 y H4.

Los ciclos tipo H1 se los observa cuando el material sólido poroso presenta un empaquetamiento muy ordenado y uniforme, en general con poros espacialmente cilíndricos y con una distribución de tamaños de poros muy estrecha.

Los ciclos tipo H2 son, en general, característicos en materiales que tienen poros tipo cuello de botella o en materiales en lo que ocurre la percolación debido a efectos de interconexión en la red de poros [44], aunque también suele producirse en materiales con tamaño y forma no uniformes.

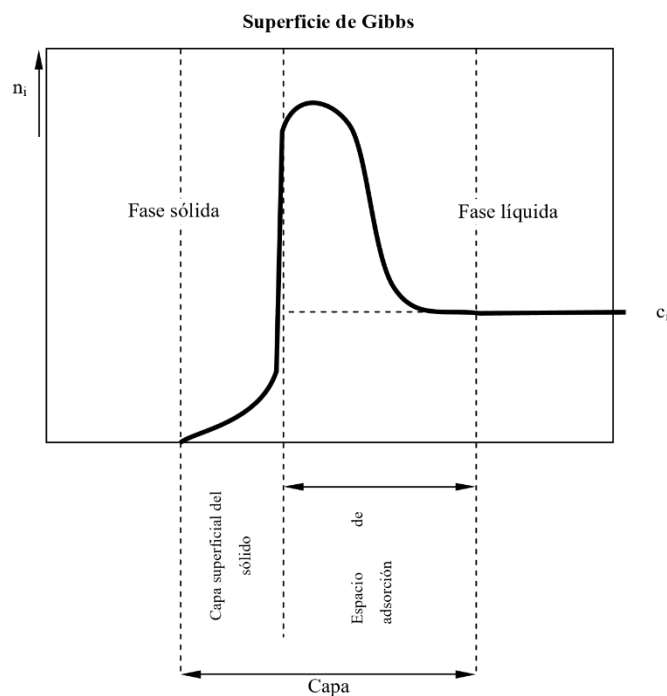
Los ciclos tipo H3 y H4 son característicos de materiales porosos que consisten en empaquetamiento de partículas en forma de placas, dando lugar a rendijas en forma laminar, con una distribución de tamaño de poro no uniforme.

## TERMODINÁMICA DE LA ADSORCIÓN

En 1878 Gibbs y colaboradores iniciaron los estudios teóricos sobre la termodinámica de la adsorción. El modelo teórico consiste en dos fases y entre estas dos



fases se encontraba la superficie denominada *superficie de Gibbs*, donde es delimitada por una capa interfacial imaginaria, siendo esta paralela tanto a la superficie sólida del material adsorbente y a la disolución en fase líquida (ver Fig. 11). La disolución es considerada homogénea hasta las cercanías de la superficie sólida, esta cercanía llamada *interfaz sólido-líquido* cuenta con un área espacial  $A$ , sin un espesor determinado, y la concentración de la disolución se la considera homogénea pero distinta a la que tiene la disolución en el seno de ésta. En el caso de la superficie sólida adsorbente, se la considera termodinámicamente inerte. Por lo tanto, en la interfaz entre la superficie sólida adsorbente y la disolución se encuentran las moléculas de adsorbente, siendo adsorbidas y generando esta diferencia en sus características, con interacciones diferentes a la que ocurren en el seno de la disolución, es decir, estamos en presencia de dos sistemas interconectados, uno de ellos formado por las interacciones entre la superficie sólida adsorbente y las moléculas de adsorbente siendo adsorbidas, y la otra por las interacciones que ocurren en el seno de la disolución [45].



**Fig. 11.** Representación de la superficie de Gibbs para disoluciones acuosas.  $n_i$  es la concentración de las moléculas de adsorbato interactuando con la superficie sólida y  $c_i$  es la concentración de las moléculas de adsorbato en el seno de la disolución.

## CINÉTICA DE ADSORCIÓN

La cinética del proceso de adsorción estudia cuándo ambas velocidades, la de adsorción como la de desorción, se igualan alcanzando así el equilibrio de adsorción. Este equilibrio no es estático, es muy dinámico y depende fuertemente del tiempo.

Dado que en los materiales superficiales donde es de interés el fenómeno de adsorción, son materiales sólidos porosos con una estructura superficial compleja, este hecho agrega mayor complejidad al proceso global de adsorción, dividiéndose en varias etapas, entre ellas las de transporte, la de adsorción, etc.

Las etapas determinantes del proceso global de adsorción son:

- Transferencia de masa externa: las moléculas de adsorbato migran desde el seno de la disolución hasta la superficie externa de las partículas de adsorbente.
- Difusión intergranular: las moléculas de adsorbato difunden desde la superficie externa de la partícula adsorbente, y desde los macroporos y los microporos más internos del mismo hasta ser transportados a las zonas de adsorción propiamente dichas.
- La adsorción: adsorción de las moléculas de adsorbato que llegaron a las áreas adsorbente de los poros de menor tamaño en la superficie interna de los poros.

La etapa de adsorción es la etapa más rápida que la velocidad de transporte. Desde el punto de vista cinético, la etapa de adsorción es la más rápida de todas, es decir, se llega al equilibrio de forma inmediata. Por eso la etapa limitante del proceso global de adsorción está determinada por ambas etapas de transporte, la de transporte externo y la de difusión por los poros dentro de la partícula sólida adsorbente.

La Fig. 12 muestra los principales mecanismos de transferencia del adsorbato durante el proceso de adsorción [46].

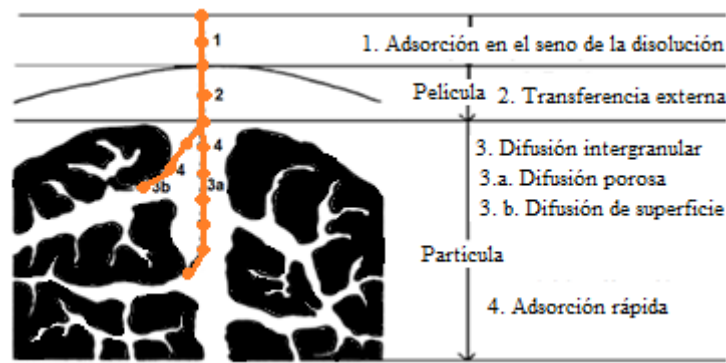


Fig. 12: Etapas de la cinética de adsorción.

## MODELOS CINÉTICOS

Para poder explicar la cinética de adsorción, usaremos los modelos teóricos de pseudo-primer y pseudo-segundo orden que son los más utilizados en la mayoría de los estudios cinéticos de adsorción [47-51], y el modelo de Elovich [52]. Es importante aclarar que existen varios modelos que explican este fenómeno en superficies sólidas, como los modelos de las ecuaciones de orden cero y de orden fraccionario [52]. Los modelos que utilizaremos solo consideran los procesos difusionales y no se consideran los factores externos que perturban el proceso de adsorción.

---

### MODELO DE PSEUDO-PRIMER ORDEN

Se lo llama pseudo-primer orden porque responde a una cinética similar a una cinética de primer orden, donde la tasa de cambio de la capacidad de adsorción varía con respecto al tiempo con una correspondiente dependencia de la misma cantidad o concentración del adsorbato en un exponente igual a la unidad, es decir, a un determinado tiempo, la capacidad del adsorbato a ser adsorbido por la superficie sólida varía de manera exponencial con respecto al tiempo. Debemos reparar que hablar de cantidad y concentración en estos casos es similar, debido a que el término cantidad hace referencia a la cantidad que es adsorbida por unidad de masa del adsorbente, término que se puede entender como una concentración haciendo la salvedad que no nos referimos a

concentraciones en solución acuosa. En este caso, la fuerza generadora de esta variación es la diferencia entre las concentraciones de las moléculas de adsorbato adsorbidas en la superficie sólida en el equilibrio y las de un cierto tiempo  $t$ . La Ecuación 4 muestra de forma algebraica lo expresado anteriormente:

$$\frac{d C_{p_t}}{dt} = k_1 * (C_{p_e} - C_{p_t}) \quad (4)$$

Donde  $k_1$  es la constante de la velocidad de pseudo-primer orden ( $\text{min}^{-1}$ ),  $C_{p_e}$  es la concentración en el equilibrio de las moléculas de adsorbato en el material adsorbente ( $\text{mg g}^{-1}$ ) y  $C_{p_t}$  corresponde a la concentración de la molécula de adsorbato ( $\text{mg g}^{-1}$ ) adsorbido en un determinado tiempo  $t$ . La Ecuación 4 se puede resolver, integrando con las condiciones de borde:  $C_{p_t=0} = 0$  a  $t_0=0$  y  $C_{p_t} = C_{p_t}$  a  $t_f=t$ , donde obtenemos la Ecuación 5:

$$C_{p_t} = C_{p_e}(1 - e^{-k_1*t}) \quad (5)$$

Haciendo unos ajustes algebraicos obtenemos la Ecuación 6 que es una conversión de la expresión de la Ecuación 5 en una expresión lineal, esta ecuación es muy práctica para el análisis cinético de los datos experimentales:

$$\ln(C_{p_t} - C_{p_e}) = \ln C_{p_e} - k_1 * t \quad (6)$$

Si representamos de manera gráfica los valores de  $\ln(C_{p_t} - C_{p_e})$  vs el tiempo  $t$  transcurrido en cada medición, podemos obtener una recta cuya pendiente es la constante del proceso de adsorción  $k_1$  y con la ordenada al origen obtendríamos el valor de la concentración del adsorbato en el equilibrio  $C_{p_e}$ .

---

#### MODELO DE PSEUDO-SEGUNDO ORDEN

El modelo de pseudo-segundo orden responde a una cinética similar a una cinética de segundo orden, en este caso, la tasa de cambio de la cantidad de adsorbato que es

adsorbido con respecto al tiempo, depende de la concentración del adsorbato que ha sido adsorbida en un exponente igual a dos, es decir, a un determinado tiempo la concentración adsorbida de las moléculas de adsorbato en el material adsorbente cambia de manera inversa con respecto al tiempo. La fuerza impulsora, al igual que en el caso del pseudo-primer orden, es la diferencia entre las concentraciones de la molécula de adsorbato en la superficie sólida adsorbida en el equilibrio y con respecto a la de un cierto tiempo  $t$ .

En este modelo la cantidad o concentración que se adsorbe es proporcional a la capacidad que tiene la superficie sólida de adsorber, es decir, a sus sitios activos, además la tasa de cambio es controlada por la quimisorción. La Ecuación 7 muestra de forma algebraica lo expresado anteriormente:

$$\frac{d C_{p_t}}{dt} = k_1 * (C_{p_e} - C_{p_t})^2 \quad (7)$$

Esta ecuación se puede integrar con las mismas condiciones de contorno que en el caso del sistema de pseudo-primer orden, obteniendo la Ecuación 8:

$$\frac{1}{(C_{p_e} - C_{p_t})} = \frac{1}{C_{p_e}} + k_2 * t \quad (8)$$

Donde  $k_2$  es la constante de velocidad de pseudo-segundo orden de adsorción ( $\text{mg}^{-1}\text{g}$ ). Haciendo unos ajustes algebraicos obtenemos la Ecuación 9, que es una conversión de la expresión de la Ecuación 8 en una expresión lineal. Esta ecuación es muy práctica para el análisis cinético de los datos experimentales.

$$\frac{1}{C_{p_t}} = \frac{1}{k_2 * C_{p_e}^2} + \frac{t}{C_{p_e}} \quad (9)$$

Si representamos de manera gráfica los valores de  $\frac{1}{C_{p_t}}$  vs el tiempo  $t$  transcurrido en cada medición, podemos obtener una recta cuya pendiente es  $\frac{1}{C_{p_e}}$ , obteniendo el valor

de  $C_{p_e}$  y con la ordenada al origen que es  $\frac{1}{k_2 * C_e^2}$  obtendríamos el valor de la constante  $k_2$ .

Una aplicación del modelo de pseudo-segundo orden podría ser en sistemas donde el proceso de adsorción es gobernado por la quimisorción [53–55].

Además de los parámetros estimados anteriormente, se puede estimar lo que se conoce como la adsorción inicial  $\alpha$  ( $\text{mg min g}^{-1}$ ), que su expresión algebraica se encuentra en la Ecuación 10:

$$\alpha = k_2 * C_{p_e}^2 \quad (10)$$

El tiempo de adsorción media  $t_{1/2}$ , que es el tiempo en que se alcanza la mitad de la concentración de adsorción máxima, expresada en la Ecuación 11:

$$t_{1/2} = \frac{1}{k_2 * C_{p_e}} \quad (11)$$

---

#### MODELO DE ELOVICH

Este modelo es muy utilizado para describir las cinéticas de adsorción de moléculas de gases sobre superficies sólidas en adsorciones químicas como también en la cinética de adsorción de ciertas moléculas orgánicas disuelta en disolución.

Una característica del modelo de Elovich es su baja tasa de desorción. Debido a la formación de la primera capa molecular del adsorbato, la retención va disminuyendo al transcurrir el tiempo y la desorción puede ser un proceso irreversible.

Este modelo, propuesto por Roginsky y Zeldowitsch, tiene una buena aproximación en sistemas donde ocurre la adsorción química o quimisorción. La ecuación de Elovich determina que los sitios donde ocurre la adsorción son heterogéneos, es decir, presentan diferencias en la energía de activación [56].

Teng y Hsieh [57] determinan que los parámetros constantes  $\alpha$  y  $\beta$  están relacionado con la tasa de adsorción química y con el grado de adsorción de la superficie respectivamente. La Ecuación 12 representa este modelo de adsorción química.

$$\frac{d C_p t}{dt} = \alpha * e^{-\beta * C_p t} \quad (12)$$

Al resolver la ecuación diferencial, integrando a ambos lados de la expresión, y con las mismas condiciones de borde que se utilizó en los casos anteriores, obtenemos la expresión algebraica de la Ecuación 13:

$$C_p t = \ln(\alpha * \beta) + \frac{1}{\beta} * \ln t \quad (13)$$

Si representamos de manera gráfica los valores de  $C_p t$  vs  $\ln t$ , podemos obtener una recta cuya pendiente es  $\frac{1}{\beta}$ , obteniendo el valor de la constante  $\beta$  y con la ordenada al origen, que es  $\ln(\alpha * \beta)$ , obtendríamos el valor de la constante  $\alpha$ .

## EXPERIMENTOS DE ADSORCIÓN EN DISCONTINUO

Son experimentos muy utilizados para el análisis de la adsorción de muchos metales y compuestos, entre ellos, sustancias orgánicas e inorgánicas [58-60]. A través de estos experimentos se puede determinar la capacidad máxima de adsorción de algún adsorbato específico como también la eficacia de adsorción. El experimento se hace con varios recipientes individuales, en constante agitación, por medio de agitadores mecánicos o magnéticos. En cada muestra se examinan disoluciones de distinta concentración de moléculas de adsorbato, con una cantidad determinada y constante de un cierto material adsorbente. Este tipo de experimento se lo conoce como reactores discontinuos o tipo Bach.

## MODELADO DE LOS SISTEMAS DE ADSORCIÓN DISCONTINUA

En la actualidad contamos con variados modelos matemáticos para describir diferentes sistemas de adsorción en equilibrio, pero los más usados son los modelos de Langmuir (1918) [61,62] y Freundlich (1926) [63].

---

### MODELO DE LANGMUIR

Irving Langmuir (1881-1957), que recibió el Premio Nobel en Química en 1932, fue uno de los primeros investigadores que comenzó a estudiar los fenómenos químicos de superficie y la química del sólido.

Este modelo supone que la adsorción máxima se debe a la formación de una monocapa saturada de moléculas de adsorbato, y que las moléculas de adsorbato se adsorben en sitios bien definidos y diferentes del material sólido adsorbente, unos de otros, y donde la energía de adsorción es constante (superficie homogénea).

La teoría propuesta por Langmuir supone que el material sólido adsorbente cuenta con un número fijo de sitios propicios para la adsorción. Al momento de iniciarse la adsorción, parte de estos sitios están ocupados por moléculas de adsorbato y una fracción de estos sitios están libres. Esta teoría postula varios principios:

- En el material adsorbente, todos los sitios adsorptivos cuentan con la misma energía de unión, es decir, la misma afinidad por las moléculas de adsorbato.
- La adsorción entre el material adsorbente y las moléculas de adsorbato forma enlaces químicos, es decir, solo considera la formación de una sola capa de moléculas sobre la superficie del adsorbente.
- Todo material adsorbente tiene un número de sitios adsorptivos limitados, es decir, depende de la cantidad de material adsorbente que se esté analizando.



- Cada sitio adsorptivo solo es ocupado por una sola molécula de adsorbato, es decir, no existen interacciones laterales entre las moléculas. Esto además determina una relación 1:1 entre los sitios adsorptivos del material adsorbente y las moléculas de adsorbato, es decir, no pueden adsorberse más moléculas de las que los sitios adsorptivos son capaces de adsorber.

Este modelo fue el primero que explica el proceso de adsorción. Es un modelo puramente teórico, pero es muy utilizado para hacer aproximaciones experimentales en varios sistemas. La isoterma de Langmuir es representada por la Ecuación 14:

$$Cp_e = \frac{Cp_m * K_L * Cp_e}{1 + K_L * Cp_e} \quad (14)$$

Donde  $Cp_m$  es la capacidad máxima de adsorción ( $mg\ g^{-1}$ ), y  $K_L$  es la constante de Langmuir que muestra el grado de afinidad y la fuerza de interacción de la adsorción entre las moléculas de adsorbato y la superficie del adsorbente.

Para representar la expresión algebraica de la Ecuación 14 como una expresión lineal, se hacen varios arreglos matemáticos llegando a la Ecuación 15:

$$\frac{C_e}{Cp_e} = \frac{1}{K_L * Cp_m} + \frac{C_e}{Cp_m} \quad (15)$$

A partir de la representación gráfica los valores de  $\frac{C_e}{Cp_e}$  vs  $C_e$ , podemos obtener una recta cuya pendiente es  $Cp_m$  obteniendo la capacidad de adsorción máxima y con la ordenada al origen  $\frac{1}{K_L * Cp_m}$  obtendríamos el valor de la constante  $K_L$ .

Lo llamativo de este modelo es que, a pesar de que varios sistemas, como la adsorción de moléculas orgánicas en diferentes superficies adsorbentes, no cumplen con los postulados de la teoría, sin embargo, sus aproximaciones son buenas [64-66].

El modelo de Freundlich es un modelo empírico que incluye también los casos donde se forman más de una capa de moléculas de adsorbato sobre el material adsorbente. Además, considera a la superficie del material adsorbente como una superficie heterogénea.

El modelo de Freundlich asume que los sitios con mayor afinidad por las moléculas de adsorbato son los primeros en ocuparse y que la afinidad va disminuyendo a medida que los sitios de adsorción se van ocupando. Esto supone que la energía de adsorción varía exponencialmente. Su representación algebraica se presenta en la Ecuación 16.

$$Cp_e = K_f * C_e^{\frac{1}{n}} \quad (16)$$

Donde  $K_F$  es la constante de equilibrio y  $n$  es un parámetro relacionado con la intensidad de la adsorción, a mayor valor de  $n$ , mayor es la distribución energética. Si el valor es  $n = 1$ , el proceso de adsorción sigue la Ley de Henry.

Para representar la expresión algebraica de la Ecuación 16 como una expresión lineal, se hacen varios arreglos algebraicos obteniendo la Ecuación 17:

$$\ln Cp_e = \ln K_f + \frac{\ln C_e}{n} \quad (17)$$

A partir de la representación gráfica los valores de  $\ln Cp_e$  vs  $\ln C_e$ , podemos obtener una recta cuya pendiente es  $\frac{1}{n}$  despejando el valor de  $n$ , y con la ordenada al origen  $\ln K_f$  obtendríamos el valor de la constante  $K_f$ .

El modelo de Freundlich se adapta satisfactoriamente a varios sistemas heterogéneos [67-70].

La isoterma de Brunauer, Emmett y Teller es una ampliación de la hipótesis de Langmuir pero se basa en la adsorción física en multicapas, es decir, en la isoterma tipo II. Se basa en dos premisas [71]. La primera determina que la superficie del adsorbente se supone uniforme y no porosa, y la segunda determina que las moléculas del adsorbato se adsorben sobre la superficie sólida en forma de capas sucesivas que pueden estar completas o no estarlo, pero siempre en equilibrio dinámico. También proponen los autores del método otras premisas:

Los experimentos se realizan para que la quimisorción no sea relevante. El estado físico de las moléculas adsorbidas se identifica con el estado líquido, y de los datos en este estado se obtienen los parámetros que se emplearán en el método. El calor de adsorción de la segunda capa de moléculas adsorbidas es igual que el de las sucesivas capas y menor que el de la primera capa formada. Se desprecian las interacciones laterales entre las moléculas de adsorbato en las direcciones paralelas a la superficie.

Por lo tanto, cada capa sucesiva que se va formando utiliza las moléculas adsorbidas como “nueva superficie adsorbente”, lo que indicaría en el caso más simple que el espesor tiende a infinito a medida que la presión de las moléculas de adsorbato se acerca al valor de la presión de saturación  $P_0$  a una temperatura  $T$  dada. En este modelo se asume que la condensación y evaporación son idénticas en todas las capas excepto en la primera capa, y además, que el calor de adsorción de la segunda y las próximas capas son iguales al calor de condensación [72].

En la mayor parte de los casos reales no se cumplen estas condiciones. Sin embargo, la teoría se ha revelado útil incluso para estos casos, permitiendo datos reproducibles. Considerando las suposiciones mencionadas y dadas las consideraciones cinéticas, se llega a la Ecuación 18:

$$\frac{P/P_0}{Cp_e(1-P/P_0)} = \frac{1}{Cp_m} + \left(\frac{K-1}{Cp_m*K}\right)\left(\frac{P}{P_0}\right) \quad (18)$$

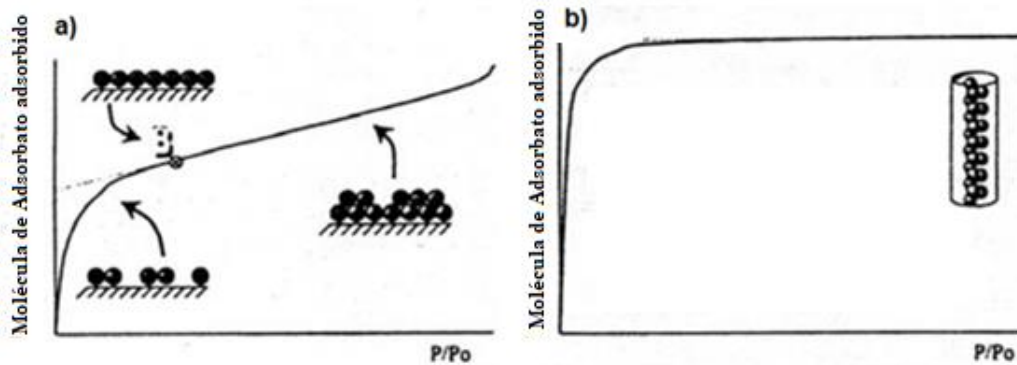
Donde, P es la presión parcial del gas que se adsorbe, P<sub>0</sub> es la presión de vapor del gas a la temperatura que se realiza la adsorción, Cp<sub>m</sub> es el volumen o capacidad del gas adsorbido cuando se ha formado una monocapa, K es una constante que relaciona el calor de adsorción de la primera capa y el calor de adsorción de las capas sucesivas, Cp<sub>e</sub> es el volumen o capacidad del gas adsorbido a la presión P.

Una vez conocido el volumen de la monocapa, la superficie específica viene dada por la Ecuación 19.

$$S_{BET} = \frac{V_m * N * A_m}{M_g} \quad (19)$$

Donde N es el número de Avogadro, V<sub>m</sub> es el volumen molar, M<sub>g</sub> es el peso de la muestra de adsorbente empleado y A<sub>m</sub> es la superficie ocupada por la molécula adsorbida, que se puede calcular asimilando el estado adsorbido al estado líquido; para el caso del N<sub>2</sub> a la temperatura de condensación (-196 °C) se admite un valor de 0.162 nm<sup>2</sup> (IUPAC).

La isoterma de BET se utiliza como metodología para determinar las áreas superficiales y volúmenes de poros en las superficies sólidas adsorbentes [17]. Al obtener el volumen máximo de adsorción por medio de la isoterma de BET, podemos calcular cuántas moléculas de adsorbato son necesarias para formar la primera capa de moléculas en la superficie, es decir, la monocapa, y con este dato, podemos estimar el área superficial que fue ocupada por una molécula adsorbida (ver Fig.13) [72].



**Fig. 13.** a) Isotherma en la que se muestran la zona de llenado de la monocapa, la multicapa y el punto B; y b) Isotherma tipo I en la que se señala cómo calcular el volumen de poro a partir de la cantidad máxima de moléculas adsorbidas.

## ADSORCIÓN SOBRE CARBÓN ACTIVADO

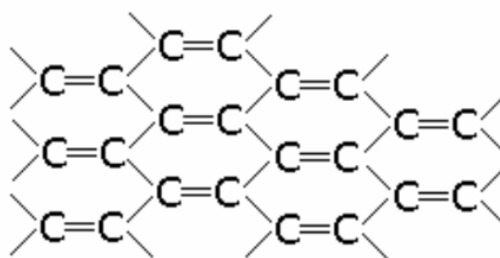
### CONCEPTOS GENERALES

El carbón activado posee una estructura cristalina reticular semejante a la del grafito. Posee una estructura muy porosa, lo que le convierte en un soporte ideal para utilizarlo como material adsorbente. Estos materiales adsorbentes de carbón activado pueden desarrollar áreas superficiales en el orden de los  $10\text{-}80\text{ m}^2\text{g}^{-1}$ . Si se los trata con calor, bajo ciertas condiciones controladas, se pueden producir superficies uniformes. Es un excelente material para ser analizado, ya que sus propiedades estructurales son conocidas y pueden ser estudiadas a nivel tanto teórico como empírico. Además, su estructura como su química no son tan complejas como para ser analizadas con relativa facilidad, ya que, posee una superficie casi plana.

Dada una estructura cristalina de carbón, podemos decir que se encuentra activado si a partir de algún proceso fisicoquímico podemos aumentar su área superficial y así, aumentar su superficie efectiva de adsorción, generando poros y así aumentar de manera exponencial el grado de adsorción de esta superficie. Por este motivo, el tratamiento de activar al carbón es fundamental para que en menor cantidad de superficie podamos adsorber una mayor cantidad de moléculas de adsorbato. Es importante aclarar

que el carbón de por sí, ya adsorbe muchas moléculas tanto orgánicas como inorgánicas, además de ser muy estudiado y aplicado para la adsorción de gases, pero al activarlo, logramos que esta misma propiedad sea aumentada en el orden de unos 200 a 300 veces aumentando su área efectiva interna y obteniendo un elevado grado de porosidad. Se parte de carbón amorfo y a través de una serie de tratamientos de carbonización, se lo logra activar, logrando superficies efectivas de unos 1200 -1500 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup> de carbón en algunos casos.

Existen carbones de diferentes tipos, su diferencia se debe a nivel estructural, es decir, al arreglo interno que poseen sus átomos. Cuando hablamos de carbón activo, éstos están mezclados como placas graníticas (ver Fig. 14).



**Fig. 14.** Representación de una estructura granítica.

Estas placas cuentan con poros entre ellas, es decir, separaciones debido a las diferentes orientaciones que tienen en su estructura volumétrica. Esto permite que el carbón activado posea una gran área superficial que termina generando una capacidad adsorbente muy alta. La capacidad adsorbente de este potente material, se debe, a su estructura porosa, dislocaciones y discontinuidades en su superficie, dado que los átomos de carbono cuentan con electrones desapareados y valencias insaturadas, y así tienen mayor energía potencial.

En la caracterización por el método de difracción de rayos X podemos determinar dos tipos de estructuras porosas para el carbón activado:

- Formado por microcristalinas, constituido por capas paralelas de átomos de carbono ordenadas hexagonalmente y entre las placas se generan los espacios que aumentan su área específica.

- Formado por un reticulado tridimensional de hexágonos de carbono ordenados de manera azarosa y producto del tratamiento de la carbonización.

Según se comentó anteriormente, la IUPAC clasifica a los poros como microporos si su tamaño no excede de 2 nm, y como macroporos si son mayor a 50 nm, por lo que el transporte será determinante en la adsorción en materiales carbonosos [17]. En general el volumen de los microporos puede llegar a ser mayor a  $0.2 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ . Una clasificación usual de los carbones activados es granular y polvo, dependiente del tamaño de grano, es decir, si son granos gruesos o finos.

## PROPIEDADES DEL CARBÓN ACTIVADO

Las propiedades adsorbentes de un carbón activado, además de depender de la superficie y la porosidad, también dependen de las propiedades de la molécula de adsorbato, es decir, para un dado compuesto, si este es polar, por ejemplo, se va a adsorber débilmente sobre la superficie adsorbente del carbón activado, ya que este es apolar en principio. Podríamos fijar a la estructura de carbono algunos heteroátomos [73], como, por ejemplo, oxígeno, hidrógeno y/o nitrógeno, o generando una “nueva” estructura con grupos funcionales como, ácido carboxílico, carbonilo, etc., y así lograr que la nueva superficie sea polar, permitiendo adsorber compuestos polares. Este nuevo cambio, le otorga además a la estructura adsorbente la propiedad de ionizarse ante un cambio en el pH, por ejemplo, y así permite que participe en las interacciones del tipo electrostáticas entre las moléculas de adsorbato y la estructura adsorbente, aumentando el fenómeno de adsorción, dependiendo de las cargas que participen entre los adsorbatos y la estructura “nueva” de los carbones polares. Numerosos estudios postulan que la

capacidad de la superficie de carbón activado puede aumentar la adsorción de moléculas ácidas al agregarle en su estructura un heteroátomo como el nitrógeno [74,75]. El tratamiento para lograr cambiar las propiedades de la superficie adsorbente carbonatada de ser una estructura apolar a una polar, se puede generar al momento de activar al carbón [76].

## PROCESO DE ADSORCIÓN EN EL CARBÓN ACTIVADO

Como bien se comentó previamente, en el proceso de adsorción para materiales adsorbentes en general, y en el caso específico del carbón activado, la adsorción se produce por medio de dos tipos interacciones: las correspondientes fuerzas físicas y químicas. Entre las fuerzas físicas podemos mencionar el momento dipolar, las fuerzas de dispersión y de polarización, que son las conocidas fuerzas de van der Waals, débiles, con una entalpía de adsorción entre los valores de 10 a 60 kJ/mol, son inespecíficas y en general forman multicapas de adsorbato en la superficie del material adsorbente [15,17,77,78]. Entre las fuerzas químicas podemos mencionar a las fuerzas de valencia que se originan por una redistribución de los electrones en la interacción entre la superficie adsorbente y las moléculas de adsorbato que fueron adsorbidas, es decir, son verdaderos enlaces químicos. El cambio de entalpía es del orden de los 80 a 400 kJ/mol, forma una monocapa de moléculas de adsorbato sobre la superficie del material adsorbente, es altamente específica y tiene lugar en sistemas que dependen fuertemente de la naturaleza del adsorbente, la reactividad de la superficie, el área superficial del adsorbato, la naturaleza del adsorbato, la temperatura y la presión de adsorción [15,77].

## OBTENCIÓN DEL CARBÓN ACTIVADO

A los materiales carbonados se los prepara mediante dos procesos:

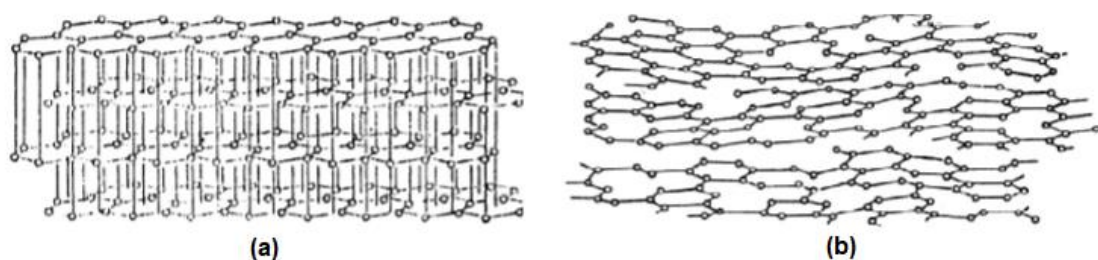
- Reacción con gases oxidantes.



- Carbonización de materiales lignocelulósicos con agentes químicos deshidratantes.

Estos procesos le otorgan una elevada superficie específica interna y un alto grado de porosidad. Estas superficies carbonadas interactúan con moléculas de adsorbato mediante las fuerzas de dispersión o Van de Waals, lo que provoca que en la interfaz sólido-disolución se encuentre una elevada concentración de moléculas de adsorbato en comparación con el seno de la disolución. El carbono tiene muy poca afinidad por moléculas polares, o de bajo peso molecular, como los gases [77,79].

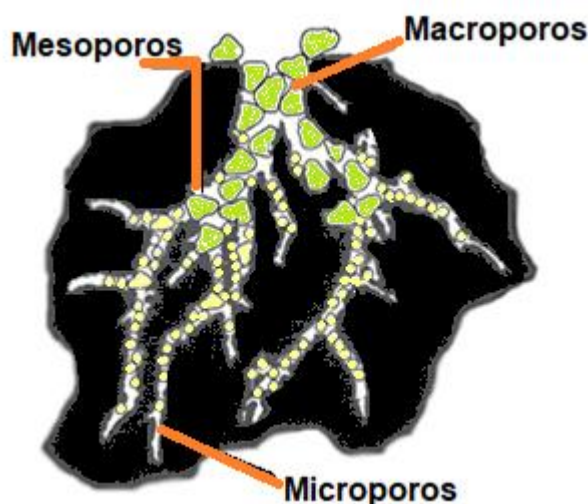
La estructura espacial de los materiales adsorbentes de carbón activado se presenta en porciones de laminillas gráficas que en ciertas zonas se entrelazan. En estas zonas donde se enrolla la estructura, contiene varios defectos estructurales distorsionando la estructura cristalina, es decir, es una estructura amorfa que cuenta con zonas intermedias cristalinas similares al grafito. Los espaciados entre estas laminillas, constituyen los poros adsorbentes. En la Fig. 15 se representa la comparación del grafito cristalino y el carbón activado amorfo. Además de la estructura intrincada de los carbones activados, la estructura general cuenta con una química superficial que le confiere las propiedades características al material y su capacidad de adsorción. Es decir, no solo su estructura intrincada juega un papel importante a la hora de adsorber moléculas de adsorbato, sino que también sus características químicas superficiales como, su carácter ácido o básico, le darán su capacidad de adsorción total [15,77,79].



**Fig. 15.** Esquema representativo del (a) arreglo estructural de las capas planas del grafito, y (b) la estructura propuesta de las capas del carbón activado

En la Fig. 16 se muestra una representación esquemática de una partícula de carbón activado. El tamaño de los microporos ronda en el orden de la molécula de adsorbente, es decir, del anillo carbonado, esto permite que no ocurra la condensación capilar, por no ser posible la formación de un menisco. El volumen ocupado es en general de unos  $0.2$  a  $0.6 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$  de adsorbato, la superficie de los microporos es mayor al 95% de la superficie total. Los mesoporos, son poros de transición. Es posible la formación de menisco y de condensación capilar. El volumen ocupado de poros en general es menor a  $0.1 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$  de adsorbato. Su superficie es inferior al 5% de la superficie total del adsorbente, con valores que pueden llegar a los  $200 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ . Los macroporos son poros de transporte que transportan el adsorbato hacia los poros más pequeños. Su volumen ocupado es menor de  $0.1 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$  de adsorbato y su superficie oscila entre  $0.5$  y  $2 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ .

En los carbones activados, los microporos presentan la mayor parte de la superficie adsorbente interna, constituida por más del 95 %, es decir, la mayor parte de la adsorción ocurre en estos microporos.



**Fig. 16.** Partícula de carbón activo.

Entonces caracterizar una dada superficie de carbón activado, con un determinado volumen de poros y una distribución de tamaño de los poros, nos permitirán conocer la capacidad de adsorción de una determinada molécula de adsorbato.

Uno de los efectos más curiosos que en principio, se podría esperar, es el supuesto que, a mayor superficie específica, mayor será la capacidad del adsorbente de adherir moléculas a su superficie, ya que, contamos con más sitios de adsorción para dichas moléculas. Sin embargo, esto no es necesariamente cierto, ya que, se debe tener en cuenta el “efecto de tamiz molecular”. Es así como dependiendo del tamaño de las moléculas del adsorbato, podría esperarse que, en algunos determinados casos, estas moléculas de adsorbente sean mayores que algunos de los poros, y, por tanto, parte de la superficie no será accesible por estas moléculas.

En numerosas ocasiones también se ha observado que determinados compuestos se adsorben muy bien en un cierto carbón activado, mientras que la adsorción es mucho menor en otros carbones activados, a pesar de poseer éstos una textura porosa, por ejemplo, una distribución de tamaños de poros y superficie específica muy similar. Esto se debe al importante hecho de que una elevada superficie específica, con una buena distribución de tamaños de poros que la hagan fácilmente accesible al adsorbato, es una condición necesaria pero no suficiente para optimizar la preparación de un carbón activado.

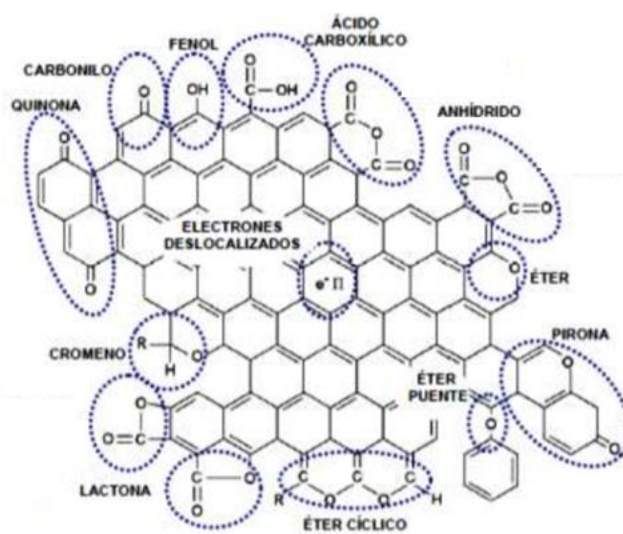
---

#### QUÍMICA SUPERFICIAL DE LOS CARBONES ACTIVADOS

La estructura de los carbones activados posee una superficie definida que le confiere sus características químicas específicas cuando está en contacto con una molécula determinada de adsorbato. Podemos ver en la Fig. 17 una representación esquemática de los principales grupos funcionales presente en una superficie del carbón

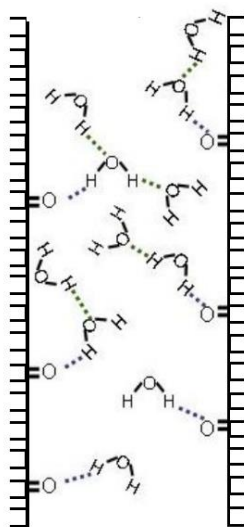
activado. Se puede observar que un heteroátomo muy presente es el oxígeno, esto es debido a la tendencia del carbono a oxidarse a temperatura ambiente. Además, cuenta con electrones deslocalizados en los orbitales  $\pi$  que le permite a los carbonos generar otros tipos de interacciones. Además, cuenta con numerosos grupos funcionales en parte de la superficie del carbón activado, lo que le dará la característica química específica en su superficie. Los heteroátomos presentes en su estructura pueden ser, el oxígeno, nitrógeno, fósforo, hidrógeno, cloro y azufre, estructuralmente formando parte de la superficie, y entre los diferentes grupos funcionales que se encuentran en la superficie están, los ácidos carboxílicos, lactonas, fenoles, carbonilos, aldehídos, éteres, pironas o cromenos. Estos grupos funcionales se encuentran en general, en mayor concentración en los bordes de la estructura del carbón activado.

Si la estructura general del carbón activado presenta en mayor o menor medida estos grupos superficiales, como también un grado de deslocalización de los electrones  $\pi$ , este juego entre su química superficial y su estructura intrincada permitirán las interacciones específicas con un posible adsorbato, dándole su capacidad de adsorción final [77].



**Fig. 17.** Grupos funcionales en un carbón activado [78,80].

En la Fig. 18 se representan las interacciones puente de hidrógeno entre los grupos funcionales de la superficie dentro de los poros, y las moléculas de agua. En principio, una superficie de carbón activado sin estos grupos funcionales no podría formar enlaces puente hidrógeno, ya que su superficie es apolar, pero al oxidarse la superficie, se agregan estos grupos polares, permitiendo estas interacciones.



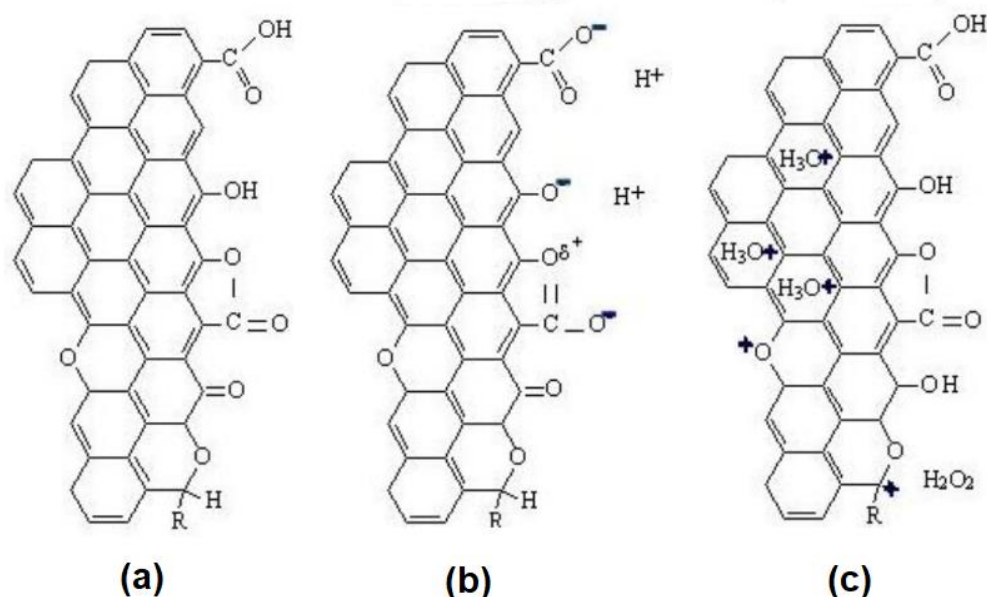
**Fig. 18.** Esquema de la superficie de carbón activado con sus grupos funcionales formando puentes hidrógeno con las moléculas de agua.

En la Fig. 18 se muestra un caso particular de adsorción, ya que estas moléculas de agua en casos de presencia de algunas moléculas de adsorbato, podrían favorecer la capacidad de adsorción; y en otros casos, podrían dificultarla, por ejemplo, por bloqueo, este puede ser el caso de muchos gases.

En los casos que el carbón activado presenta estos grupos funcionales, posee una naturaleza anfótera, es decir, con carácter ácido y básico. Podemos hablar de la naturaleza ácida o básica global de la superficie de carbón activado, es decir, si los grupos ácidos, son mayoritarios en proporción a los grupos básicos o viceversa. De esta forma, la superficie de carbón activado se carga positiva o negativamente. Un parámetro importante para medir el carácter ácido-base de la superficie del carbón activado es su

punto de carga cero “ $pH_{PZC}$ ” que, como se comentó anteriormente, es el valor del pH donde el número de cargas positivas es igual al de cargas negativas, es decir, la carga neta de la superficie del carbón activado es igual a cero. Estas cargas dependen fuertemente del pH del medio, por ejemplo, cuando el pH es mayor que el punto de carga cero del carbón activado,  $pH_{PZC} < pH$ , la superficie de carbón activado tendrá una carga neta negativa; por el contrario, si  $pH < pH_{PZC}$  la superficie de carbón activado estará cargada positivamente. En la Fig. 19 se observan superficies de carbón activado con carácter ácido debido a los grupos oxigenados (carboxilos, hidroxilos y cetonas), y con carácter básico por los electrones deslocalizados del plano y por los grupos oxigenados (pirona, quinona y cromeno).

Esta facilidad de cambiar la carga de la superficie de carbón activado permite adsorber moléculas que pueden llegar a ser más complejo cambiarle su carga solo con el cambio del pH del medio.



**Fig. 19.** Representación de tres superficies de carbón activados: a) neutra. b) carácter básico, y c) carácter ácido.

En el caso de buscar optimizar una superficie porosa de carbón activado, en determinados casos las características químicas de la superficie del carbón activo no

siempre son beneficiosas. Por ejemplo, si aplicamos un tratamiento térmico a elevadas temperaturas para eliminar grupos de la superficie, esto puede causar un colapso de los poros, disminuyendo la cantidad de los mismos. Otro ejemplo puede darse cuando al tratar de aumentar en grado de oxidación de una superficie de carbón activado, su textura puede verse modificada por un bloqueo de los microporos [81].

En conclusión, podemos decir que la capacidad de adsorción total de un dado carbón activado adsorbente se debe tanto a las características estructurales, como su textura y a sus propiedades superficiales químicas. Es decir, estas características son fundamentales para una buena capacidad de adsorción. Esto se debe en principio que no todas las sustancias pueden ser adsorbidas por una superficie compuesta solo de carbonos, y otras se verían perjudicadas en términos de adsorción si el carbón activado presenta numerosos grupos funcionales en su estructura, por ello, este equilibrio preciso entre la textura y la química superficial es el factor determinante para que la capacidad de adsorción sea favorable para el adsorbato estudiado.

## ESTRUCTURA DEL CARBÓN ACTIVADO

La estructura y propiedades del carbón activado son similares a las del grafito, donde la estructura cristalina reticular que poseen los carbonos activados, difiere en el grado de desorden [17,82-84] (ver Fig. 15). Su estructura está formada por una serie de láminas o placas planas de grafito, entre 5 y 15 láminas de planos grafiticos con una separación de 3 - 4 Å entre ellas [85]. Las láminas aromáticas de carbono se unen con direcciones aleatorias y forma irregular, lo que permite que no sean paralelas entre sí, pudiendo en algunos casos, entrelazarse [86]. El espaciado entre las láminas origina los poros [78], también estos espacios intersticiales entre las láminas pueden generar defectos estructurales, electrones desapareados y vacancias. Por lo tanto, esta forma aleatoria de las capas, como también su entrecruzamiento, les permite a las superficies de carbón

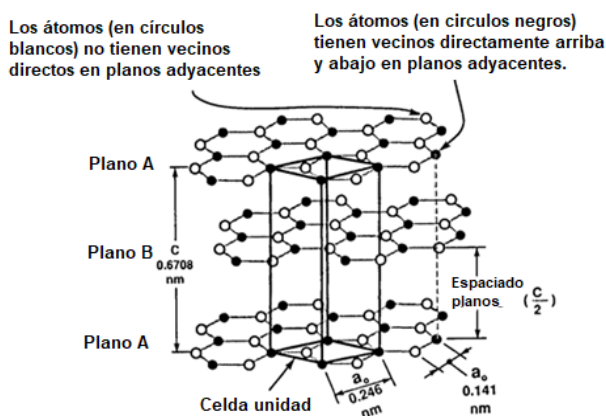
activado desarrollar áreas superficiales del orden de 500 a 1500 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>. Además, impide el reordenamiento de la estructura cuando se trabaja a temperaturas de incluso los 3000 °C [82].

Para poder describir las características y propiedades del carbón activado, nos centraremos en el grafito, ya que la superficie de cualquier carbón activado, hablando en términos estructurales, responde en similitud al grafito, pero hay que considerar que el grafito describe un material ideal, es decir, cristalográficamente perfecto, sin defectos.

### ESTRUCTURA DEL GRAFITO

El grafito está compuesto en su estructura mayoritariamente por el elemento carbono, con un número atómico de 6, posee una configuración electrónica [He]2s<sup>2</sup> 2p<sup>2</sup>. Los átomos de carbono pueden adoptar tres tipos de hibridación de orbitales: sp<sup>3</sup>(tetraédrica), sp<sup>2</sup>(trigonal plana) y sp (lineal), que dan lugar a tres estructuras básicas del carbono: diamante, grafito y carbinos, respectivamente.

En el caso del grafito, tiene la característica de formar enlaces trigonal sp<sup>2</sup> entre átomos de carbono, formando un sistema de anillos condensado plano. Estos planos forman una serie de capas de grafeno, apiladas en planos paralelos tal como se muestra en la Fig. 20. Cada átomo, está en contacto con sus átomos vecinos.

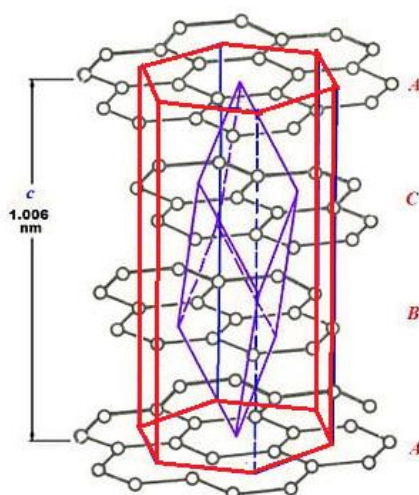


**Fig. 20.** Estructura del grafito hexagonal y la celda unidad.



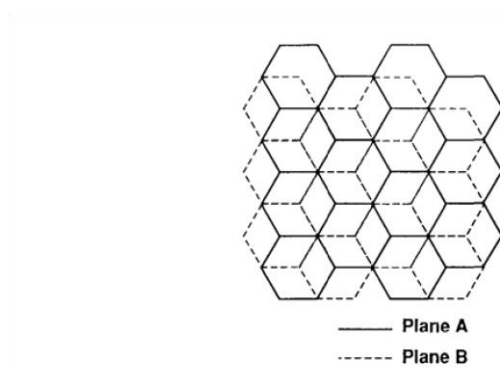
En cada estructura de grafeno, sus electrones desapareados de valencia  $sp^2$  que no forman enlaces  $\sigma$  sino los deslocalizados enlaces  $\pi$ , se unen entre sí en la dirección del eje z, por un enlace del tipo metálico de unos  $7 \text{ kJmol}^{-1}$  (similar en magnitud a los enlaces tipo Van der Waals) con otro electrón deslocalizado de sus planos adyacentes. Esto ocurre por la polarización estructural de los enlaces  $sp^2$ . Existen dos posibles estructuras del grafeno: hexagonal y romboédrica (ver Fig. 21). A  $T > 1600 \text{ K}$ , la estructura romboédrica de manera irreversible cambia a la estructura hexagonal. Es por este motivo que el grafito en general se lo nombra asociado solo a la estructura hexagonal [87,88]. Los átomos del tipo  $\alpha$  son los correspondiente a la estructura del cristal que tienen átomos vecinos por encima y por debajo en los planos adyacentes contiguos, en este caso, estos átomos se representan como círculos blancos. Los átomos del tipo  $\beta$ , sin embargo, son los átomos representados con círculos negros y corresponden a átomos sin vecinos directos en estos dos planos adyacentes inmediatos.

El espaciado entre cada lámina de grafeno es de unos  $0.335 \text{ nm}$ , que corresponde a más del doble de la distancia entre los átomos y aproximadamente el doble del radio de van der Waals del carbono.



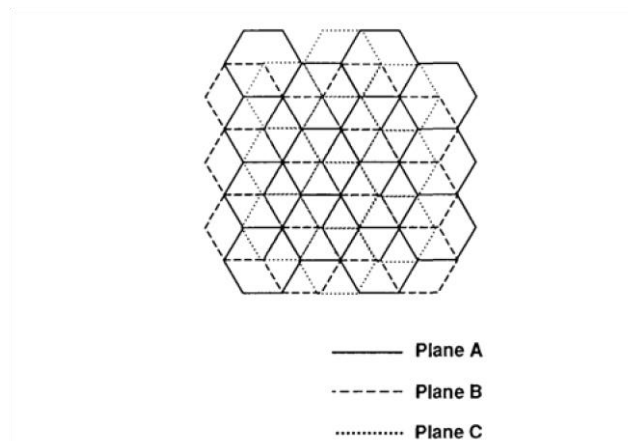
**Fig. 21.** Estructuras del grafito. Hexagonal (Figura roja) y Romboédrico (Figura azul).

La secuencia más común del acomodamiento de capas del grafito es hexagonal, del tipo  $\alpha$  con un orden sucesivos de capas adyacentes siguiendo el siguiente patrón *ABABAB*, donde, dada una capa de grafeno *A*, la siguiente capa de grafeno tanto por encima como por debajo, tendrá un grado de traslación con respecto a la capa de grafeno *A* y la llamaremos capa *B*. Como se puede apreciar en la Fig. 22, los anillos bencénicos de carbono se superponen unos sobre otros entre capas de grafenos adyacentes.



**Fig. 22.** Esquema del grafito hexagonal. Vista perpendicular al plano basal

En esta estructura cristalina, las capas de grafeno se disponen en un orden de apilamiento *ABCABCABC*. Los anillos bencénicos compuestos por átomos de carbono, en este caso, se superponen cada tres capas de diferentes translaciones en la misma dirección. En la Fig. 23 se esquematiza una vista de la secuencia de apilamiento entre los planos inmediatamente superior e inferior de una dada capa de grafeno. Debemos notar que los anillos bencénicos de carbono se superponen unos sobre otros, entre capas de grafenos adyacentes, y cada tres capas se vuelve a repetir el patrón.



**Fig. 23.** Esquema del grafito romboédrico. Vista perpendicular al plano basal.

La estructura cristalina de grafito romboédrico es termodinámicamente inestable y, en general, se lo considera como un fallo en el apilamiento de las capas de grafeno del grafito hexagonal, dado que nunca se lo encuentra formando una estructura completa por sí mismo, sino que forma materiales en combinación con el grafito hexagonal; se lo puede encontrar en materiales naturales y sintéticos formando parte de ese material hasta en un 40% de los mismos.

## OXIDACIÓN DE LOS MATERIALES CARBONOSOS

En general, los materiales carbonosos compuestos de carbonos  $sp^2$ , con estructuras tipo bencénicas formando una red continua, se encuentran cargados electrostáticamente y son hidrofóbicos. Para lograr disminuir el grado de hidrofobicidad y así hacerlos más hidrofílicos y solubles en disoluciones acuosas, en primera medida se los oxida en medio ácido por medio de una serie de pasos. El primero de ellos es el tratamiento en fase gaseosa, donde se somete al material carbonoso a un dado gas que permitirá exponerlo a grupos carbonilos e hidroxilos y, además, eliminar impurezas. Luego se lo trata con una disolución líquida para aumentar en el material los grupos carboxílicos, mejorando la característica hidrofílica buscada [89].

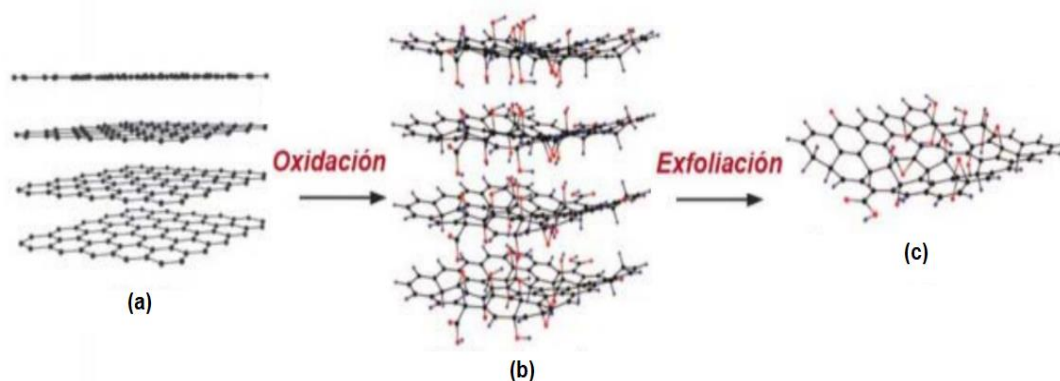
El tratamiento de oxidación de los materiales carbonosos se realiza en general por reflujo con compuestos oxidantes, como  $H_2SO_4$ ,  $HNO_3$ ,  $H_2SO_4/HNO_3$ ,  $KMnO_4$ ,

KMnO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Estos potentes oxidantes incorporan en la superficie de los materiales carbonosos en el proceso de oxidación a varios grupos funcionales como el carboxílico (-COOH), carbonilo (-C=O) y el hidroxilo (-OH). Estos grupos funcionales hacen más reactiva a la superficie.

Al tratar a los materiales carbonosos con (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> u O<sub>3</sub>, se generan en la superficie del material altas concentraciones de grupos carbonilos e hidroxilos, pero si se tratan con HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/NH<sub>3</sub>, o KMnO<sub>4</sub>, se generan mayoritariamente en la superficie grupos carboxilo aumentando de manera lineal si aumentamos la concentración de estos agentes ácidos. Entonces se puede decir que la exposición de estos materiales carbonosos a diferentes agentes oxidantes y con concentraciones diferentes, determina la fracción y tipo de grupos funcionales compuestos de oxígeno que podría contener la estructura final [90].

### OXIDACIÓN DEL GRAFITO PARA LA OBTENCIÓN DEL ÓXIDO DE GRAFENO

El óxido de grafeno se lo puede producir, en general, en dos pasos. Lo primero que se hace es oxidar el grafito con un oxidante en medio ácido. Este medio activa los centros de reacción para que el grafito pueda oxidarse con mayor facilidad. Una vez obtenido el óxido de grafito, se continua con la segunda etapa, donde al óxido de grafito se lo exfolia, obteniéndose así, capas de óxido de grafito separadas entre sí, es decir, óxido de grafeno (ver Fig. 24).



**Fig. 24.** Preparación de óxido de grafeno: a) grafito, b) óxido de grafito y c) óxido de grafeno.

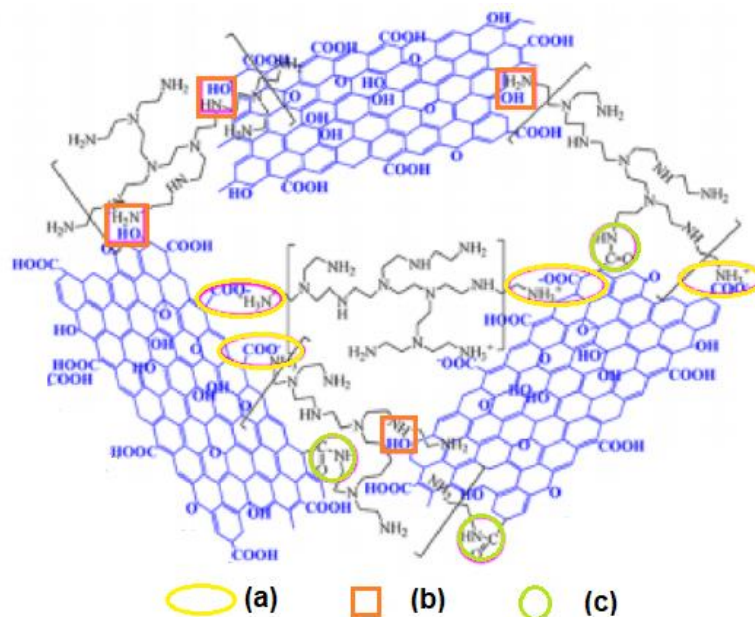
Los métodos para oxidar el grafito emplean ácidos y agentes oxidantes [91,92].

Entonces se hace reaccionar al grafito con  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{NaNO}_3$  y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. Luego de este tratamiento, es más sencillo exfoliar y separar al óxido de grafito en sus capas de óxido de grafeno. El óxido de grafito y el óxido de grafeno, son higroscópico e hidrofílicos, lo que provoca un aumento en la distancia entre las capas a medida que moléculas de agua interactúan con ellas.

Otro método más sencillo y efectivo para la exfoliación del óxido de grafito es agitarlo por un tiempo hasta que se exfolie, o aplicarle ultrasonido en agua [93].

#### FUNCIONALIZACIÓN DEL ÓXIDO DE GRAFENO

Los óxidos de grafeno son excelentes materiales adsorbentes que contienen grupos funcionales compuestos de oxígeno. Estos grupos se encuentran tanto en los bordes de la superficie como en los planos basales de la estructura, por lo tanto, podría mostrar una alta afinidad a las aminas, es decir, al exponerlo a la polietilamina podría ser funcionalizado con facilidad (ver Fig. 25). Si la polietilamina es una amina terciaria, logra reaccionar con la estructura del óxido de grafeno y los grupos amina residuales le darán a la “nueva” estructura una buena capacidad de adsorción para distintos materiales tales como gases ácidos, moléculas aniónicas, polianiones, sólidos orgánicos e inorgánicos con carga negativa, etc. La polietilamina se espera que interactúe sin inconvenientes con los grupos óxidos del grafeno, pero en la práctica, sintetizar compuestos a partir de los óxidos de grafeno con polietilamina no presenta aún buenos rendimientos [94].



**Fig. 25.** Representación del óxido de grafeno con polietilamina. a) Interacciones electrostáticas. b) Enlaces puente hidrogeno. c) Enlaces químicos.

## APLICACIONES DE LOS MATERIALES MESOPOROSOS ORDENADOS DE CARBÓN

Los materiales carbonosos tienen amplias aplicaciones, entre ellas, adsorción de enzimas, proteínas, fármacos [95-97], almacenamiento de gases [98], como electrodos de condensadores de doble capa [99], soporte de electrocatalizadores en pilas de combustible [100], sensores [101], catálisis [102], etc. Los materiales carbonosos mesoporosos ordenados, pueden tener propiedades estructurales bien definidas, con muchas aplicaciones adicionales. Las propiedades electrónicas de los materiales carbonosos dependen en gran medida de la proporción de material gráfitico [103]. En general, si se tratase de un material compuesto de carbón, pero no gráfitico, sus cristales carecerán de un orden en la dirección z, es decir, cuentan con orden planar, pero sin orden tridimensional. Estos materiales carbonosos mediante un tratamiento térmico a 3000 °C y presión atmosférica, puede ser transformado en materiales gráfiticos. En la mayoría de los materiales mesoporosos ordenados de carbón (MOCs) al someterlos al tratamiento térmico, debido a su estabilidad, van a tener en su estructura zonas amorfas, es decir, no

logran una grafitización total. Para obtener estructuras gráficas se proponen diferentes metodologías [104-108].

Además, estos materiales poseen poros de gran tamaño que le permite el ingreso de diferentes materiales sin que colapse la estructura del poro, como polímeros, nanopartículas, etc; permitiendo materiales compuestos con aplicaciones de interés, que sin el agregado de este material polimérico, no las tenían [109], un ejemplo son, los materiales mesoporosos carbonosos con propiedades magnéticas [110-115], a ser utilizados como adsorbentes que resulten accesibles de separarlos de una disolución, para la liberación de fármacos, etc.

Existen innumerables aplicaciones de los materiales carbonosos utilizados como adsorbentes. Por ejemplo, han sido utilizados como fase estacionaria en cromatografía [116], eliminación de arsénico, pero una de las aplicaciones de gran interés científico es su capacidad de adsorber moléculas enzimáticas que les permite mayores utilidades como, por ejemplo, en biosensores, catálisis enzimática, biomedicina o industria alimentaria. Debido a esta capacidad de adsorber moléculas de gran tamaño, se los está utilizando en el análisis del proceso de adsorción de biomoléculas como, citocromo *c* [95], lisozima [117], histidina [118] y vitamina E [119] superando la capacidad de adsorción de otros materiales, contando con una gran estabilidad mecanotérmica. Además, al ser una superficie sin cargas, permite la adsorción de moléculas orgánicas como enzimas, sin alterar su estructura.

Entre las innumerables aplicaciones que se pueden mencionar, se describirán los materiales carbonosos que se utilizan en el área de la medicina. Las principales formas de encontrar a los materiales carbonosos son, en las formas alotrópicas del carbón, es decir, en forma de grafito, diamante, material carbonoso tipo vidrio y carbón pirolítico.

El material que no tiene la capacidad de que los carbonos en su estructura puedan ser grafiticos, es el material carbonoso tipo vidrio, con apariencia pseudovítrea, es un material monolítico y presenta un alto grado de variabilidad en sus propiedades estructurales, con una porosidad casi nula, tiene poca capacidad adsorptiva. Entre las propiedades más generales de los materiales carbonosos con estructura vítrea, una gran resistencia térmica y química los caracteriza. En cuanto a sus aplicaciones más comunes, se puede mencionar su aplicación como electrodos para análisis electroquímicos, como crisoles y como materiales para ser utilizados en implantes dentales y prótesis, entre otras.

En cuanto al material carbonoso pirolítico, es en principio un material grafitico sintetizado a partir de hidrocarburos en fase de vapor. Entre sus aplicaciones más destacadas en el área de materiales biomédicos podemos mencionar la gran utilidad en implantes, pieza importante para válvulas cardíacas, por sus propiedades estructurales como resistencia a la fatiga y la no aparición de trombos, cuando se lo utiliza como material biológico en humanos, está muy presente en el área de la ortopedia [120].

De los materiales carbonosos mesoporosos actuales, los fullerenos y fibras de carbono poseen un potencial en aplicaciones como en los sistemas para la liberación de fármacos o como refuerzo mecánico en materiales biológicos [121-125]. Pero a pesar que aún es un material polémico debido a que en estudios in vitro se postula la falta de biocompatibilidad de estos materiales [126,127], en otros estudios se lo ha considerado para el crecimiento celular [128-131]. Esta controversia exige que se tengan en cuenta factores como la especie celular que se utilizará en los protocolos experimentales, si la superficie del nanotubo fue modificada químicamente, la forma, el tamaño del nanotubo, además, del diseño para su utilidad, entre otros.

Los materiales de carbón activado son muy utilizados desde hace años como materiales adsorbentes en medicina para tratar ciertos casos de envenenamiento,



intoxicación o diarrea [132], por este motivo, al carbón activado se lo considera biocompatible. Estudios experimentales con nanopartículas de material carbonoso mesoporoso de unos 150 nm en cultivos celulares, indican la biocompatibilidad y con alto grado de aceptación por el tipo de células en el cultivo utilizado [133]. Esto nos indica que hay un grado de correlación entre el tamaño de partícula y la biocompatibilidad de la misma. Es necesario resaltar que, en infinidad de casos, la utilización de los materiales de carbón activado y/o nanotubos de carbono no causa intoxicación por ingestión, y solo en algunos casos fue por inhalación [134,135]. Por este motivo, es necesario seguir en esta línea de investigación para proporcionar más información al respecto y obtener conclusiones relevantes sobre la biocompatibilidad de estos materiales [136].

Es importante destacar la utilidad de los materiales carbonosos mesoporosos en la actualidad, como en dispositivos biomédicos para la purificación de fluidos fisiológicos en varios tratamientos médicos, como la disfunción renal, enfermedades autoinmunes y sepsis [137]; permite la purificación de la sangre, extrayendo mediadores químicos de la inflamación como lo son las citoquinas [99,138-140].

## SIMULACIONES COMPUTACIONALES

En la actualidad y desde hace varias décadas, las simulaciones por computadoras son un instrumento muy necesario a la hora de poder comprender comportamientos moleculares a nivel atómico, en algunos casos, determinando propiedades comparables con las experimentales y en otros casos, iniciando el camino a seguir, con cálculos casi imposibles de hacerlos sin estos dispositivos. En el área de la física de superficies de materiales carbonosos ha sido ampliamente utilizable. Por su relativa sencillez superficial y los numerosos datos experimentales sobre moléculas en contacto con superficies carbonosas, las superficies homogéneas de grafito fueron las primeras en utilizarse para la simulación computacional de gases [141,142]. Un problema con la capacidad de

cálculo son los costos computacionales, a medida que deseo mayor poder de cálculo, aumentan considerablemente. Pero debido al aumento constante de la tecnología en estas áreas, fue aumentando el poder de cálculo con costos computacionales relativamente bajos, permitiendo realizar simulaciones de sistemas muy complejos y cada vez más grandes. Otro factor que hizo a las simulaciones computacionales un protagonista muy necesario, fueron los costos y trabajosos proyectos experimentales, además de proporcionar nuevas direcciones a seguir en los proyectos experimentales, así como la interpretación de resultados. La característica fundamental en la comparación entre la utilización de los modelos teóricos y los desarrollos experimentales, es su elevado costo, tiempo y complejidad al implementar dispositivos e instrumentación para la medición de propiedades como, la energía, la distribución de carga electrónica, el dipolo eléctrico, las frecuencias vibratorias, la reactividad, etc.

La simulación computacional aprovecha los cálculos teóricos y ecuaciones que gobiernan la química superficial y desarrolla algoritmos que pueden ser interpretados por un ordenador para poder así simular un sistema y obtener resultados de las propiedades del sistema como su estructura cristalográfica. Las ecuaciones de la mecánica teórica predicen con éxito prácticamente todos los sistemas que se deseen determinar, pero algunos sistemas muy complejos, donde surgen propiedades emergentes, o sistemas imposibles de resolver debido a su complejidad si utilizáramos las ecuaciones teóricas, su solución sería prácticamente imposible. Por ello, se recurre a modelos correlacionales o métodos aproximales, que, en principios, estarán sujetos a estas ecuaciones de la mecánica teórica, pero dan una herramienta más sencilla a la hora de hacer los algoritmos. Estos algoritmos se pueden poner a pruebas con un modelo propuesto y comparando con resultados experimentales o un cálculo teórico. En general, esto se logra hacer con sistemas más sencillos y se observa que tan buena es su aproximación, para luego probarlo

con sistemas más complejos. La validez del método debe compararse con valores experimentales para probar que es fehaciente. También estos modelos pueden ir en paralelo con datos experimentales y complementarse entre sí, o predecir comportamientos para los cuales experimentalmente no se encontraron las condiciones.

Para calcular los estados electrónicos de un cierto material sólido adsorbente, los electrones más externos, es decir, los de valencia, pueden moverse por la influencia del potencial externo, generado por la estructura de átomos y electrones internos, lo que produce una energía cinética para los electrones más externos y posibles colisiones entre sí. Este fenómeno aumenta si agrego al sistema las interacciones con una posible molécula de adsorbato. El análisis de las densidades de estados y relación de dispersión de las excitaciones superficiales se puede hacer utilizando tanto métodos teóricos como experimentales.

Se pueden modelar sistemas tanto estáticos como dinámicos, pero un parámetro importante, como citamos anteriormente, es el tiempo de cálculo, que aumentara exponencialmente si el sistema se hace más complejo, es decir, a mayor tamaño de celda. Existe una escala de precisión y tiempo o costo computacional. Se debe llegar a un equilibrio entre ambas al intentar determinar algún parámetro con una precisión en su valor deseable.

Existen modelos que son totalmente teóricos y solo se basan en los cálculos de las ecuaciones de la mecánica teórica con ajustes aproximables para hacer más amigable el algoritmo, a estos métodos se los llama de primeros principios o ab initio, y son en general los más precisos para determinar parámetros estructurales o termodinámicos. Los modelos menos precisos pero útiles en diferentes sistemas son los empíricos o semi-empíricos, que utilizan parámetros experimentales para ajustar el modelo más a la realidad. Para los estudios de esta tesis se utilizan cálculos de primeros principios. La

descripción del método teórico y los programas de cálculos empleados en los estudios de esta tesis, se realiza en el Capítulo II.

## REFERENCIAS

1. Kayser H., *Annalen der Physik und Chemie* 248 (1881) 526.
2. McBain J.W., *The experimental data of the quantitative measurements of electrolytic migration*. Washington D.C. Estados Unidos: The Academy, 1909.
3. *Glossary of atmospheric chemistry terms (Recommendations 1990)*, *Pure Appl. Chem.* 62 (1990) 2167.
4. Ravi Kumar MNV, *A review of chitin and chitosan applications*, *React. Funct. Polym.*, 46 (2000) 1.
5. Harry S., *The theory of coloration of textiles*, Johnson A. (editor), *Thermodynamics of dyeadsorption*. 2ª edición. West Yorkshire, UK: Society of Dyers and Colorists, 1989.
6. Kayser H., Runge C., *Über die Spectren der Alkalien*. *Ann. Der Phys* 227(1890) 302.
7. Aula Sevilla U., *aguapedia.org - academia.edu*. (2011) 41.
8. Liu Z., Zhou X., Wu F., Liu Z., *ACS Omega* 5 (2020) 10106.
9. Gallis Sava D. F., Ermanoski I., Greathouse J. A., Chapman K. W. y Nenoff T.M., *Ind. Eng. Chem. Res.* 56 (2017) 2331.
10. Hughes J. T., Sava D. F., Nenoff T. M., Navrotsky A., *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 16256.
11. Rudzinski W., Panczyk T., Plazinski W., *J. Phys. Chem. B* 109 (46) (2005) 21868.
12. Plakas V., Karabelas A.J., *Desalination* 287(2012) 255.
13. Morillo E., Villaverde J., *Sci. Total Environ.* 586 (2017) 576.
14. Bansal R.C., Goyal M., *Activated Carbon Adsorption*, Taylor & Francis Group, 2005.
15. Marsh H., Rodriguez-Reinoso F., *Activated Carbon*, Elsevier Science Ltd., (2005) 13.

16. Huber F., Berwanger J., Polesya S., Mankovsky S., Ebert H., Giessibl F.J., *Science* 366 (2019) 235.
17. Sing K.S.W., Everett D.H., Haul R.A.W., Moscou L., Pierotti R.A., Rouquerol J., Siemieniewska T., *Pure Appl. Chem.* 57 (1985) 603.
18. Rivera-Utrilla J., Bautista-Toledo I., Ferro-García M.A., Moreno-Castilla C., *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 76 (2001) 1209.
19. Moreno-Castilla C., Adsorption by Carbons, In: Bottani E.J., Tascon J.D.M. (Eds.), Elsevier, Oxford, (2008) 653.
20. Regti A., El Kassimi A., Laamari M.R., El Haddad M., *J. Assoc. Arab Univ. Basic Appl. Sci.* 24 (2017)1.
21. Toles C.A., Marshall W.E., Johns M.M., *Carbon* 9 (1997) 1407.
22. Podkoscielny P., *Colloids Surf. A.* 318 (2008) 227.
23. Coughlin R., Ezra F.S., *Environ. Sci. Technol.* 2 (1968) 291.
24. Mattson J., Mark H., Malbin M., *J. Colloid Interface Sci.* 31 (1969) 116.
25. Kasaoka S., Sakata Y., Tanaka E., Naitoh R., *Int. Chem. Eng.* 29 (1989) 734.
26. McEnaney B., Chen X.S., Mays Alcaniz-Monge T. J, Cazorla-Amoros D., Linares-Solano A., *Carbon* 35 (1997) 1251.
27. Teng Hsisheng and Chien-To Hsieh., *J. Colloid Interface Sci.* 230 (2000) 171.
28. Cheremisinoff N.P., *Handbook of Water and Wastewater Treatment Technologies.* Butterworth-Heinemann, Woburn, MA, USA, 2002.
29. Bautista-Toledo I., Ferro-García M.A., Rivera-Utrilla J., Moreno-Castilla C., Vegas Fernández F.J., *Environ. Sci. Technol.* 39 (2005) 46.
30. Mahmoodi N.M., Hayati B., Arami M., Lan C. *Desalination* 268 (2011) 117.
31. Bayramoglu G., Altintas B., Arica M.Y., *Chem. Eng. J.* 152 (2009) 339.

32. Müller G., Radke C.J., Prausnitz J.M., Part I. Single-solute systems. *J. Colloid Interface Sci.* 103 (1985) 466.
33. Ei-Nahhal Y., Safi J., *J. Pest. Sci.* 35(2010) 333.
34. Sheng G., Yang Y., Huang, M. Kai Yang K., *Environ. Pollut.* 134(2005) 457.
35. Ke C., Gan J., Chen J., Wang Z., Huang K., Li L., Lin Q., *Fresenius Environ. Bull.* 12 (2012) 3853.
36. Yang Y., Chun Y., Sheng G., Huang M., *Langmuir* 20 (2004) 6736.
37. Qiu Y., Xiao X., Cheng H., Zhou Z., Daniel Sheng G.D., *Environ. Sci. Technol.* 43(13) (2009) 4973.
38. Radovic L.R., Silva I.F., Ume J.I., et al. *Carbon*, 35 (1997) 1339.
39. Brunauer S., Emmett P.H., Teller E., *J. Am. Chem. Soc.* 60 (1938) 309.
40. Tan K.H., *Principles of soil chemistry*, John Wiley & Sons, 1998.
41. Giles C.H., MacEwan T.H., Nakhwa S.N., Smith, D., *J. Chem. Soc.* (1960) 3973.
42. Rouquerol, F., Rouquerol, J., and Sing, K., *Adsorption by Powders & Porous Solids*, Academic Press, London, 1999.
43. Floquet N., Coulomb J.P., Weber G., Bertrand O., Bellat J.P., *J. Phys. Chem. B* 107 (2003) 685.
44. Escobar M., Goyanes S., Corcuera M. A., Eceiza A., Mondragon I., Rubiolo G. H., & Candal R.J., *J. Nanosci. Nanotechnol.* 9 (2009) 6228.
45. Molinera J.S., Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ingeniería Química, 1990.
46. Wilmer J., Dudamel D., Wolbert D., de Cazeudumec Y. R., *Intenciencia* 35 (4) (2010) 256.
47. Liu Y., *Colloids Surf.* A320 (2008) 275.
48. Al-Johani H., Salam M. A.J. *Colloid Interf. Science* 360 (2011) 760.

49. Gupta V.K., Alib I., Suhasa Saini V.K., J. Colloid Interf. Sci. 299 (2006) 556.
50. Hameed B.H., Tan I.A.W., Ahmad A. L., Chem. Eng. J. 144 (2008) 235.
51. Sarkar M., Acharya P.K., Bhattacharya B., J. Colloid Interf. Sci. 266 (2003) 28.
52. Wu F.C., Tseng R.L., Juang R.S., Chem. Eng. J. 150 (2009) 366.
53. Azizian S., Kinetic models of sorption: a theoretical analysis, J. Colloid Interface Sci. 276 (2004) 47.
54. Ho Y.S., J. Hazard. Mater. B 136 (2006) 681.
55. Ho Y.S., Scientometrics 59 (2004) 171.
56. Cheung C.W., Porter J.F., Mckay, G., Water Res. 35 (2001) 605.
57. Teng H., Hsieh C., Ind. Eng. Chem. Res. 38 (1999) 292.
58. Mansouriieh N., Sohrabi M.R., Khosravi M., Int. J. Environ. Sci. Technol. 13 (2016) 1393.
59. Gupta V.K., Jain R., Siddiqui M.N., Saleh T.A., Agarwal, S., Malati, S., Pathak, D., J. Chem. Eng. Data 55 (2010) 5225.
60. Porkodi K., Kumar K.V., J. Hazard. Mater. 143(2007) 311.
61. Langmuir I., J. Am.Chem. Soc. 40 (1918) 1361.
62. Dada A.O., Olalekan A.P., Olatunya A.M., Dada O., J. Appl. Chem. 3 (2012) 38.
63. Ho Y-S., Chiu W-T., Wang C-C., Bioresour. Technol. 96 (2005) 1285.
64. Sudhakar Y., Dikshit A.K., J. Environ. Sci. Health Part B 34 (1999) 97.
65. Namasivayam C., Kavitha D., Dyes Pigm. 54 (2002) 47.
66. Al-Qodah Z., Shawaqfeh A.T., Lafia W.K., Desalination 208 (2007) 294.
67. Njoku V.O., Md., Azharul Islam, Asif M., Hameed B.H., Chem. Eng. J. 251(2014) 183.
68. Yang Y., Sheng G., Environ. Sci. Technol. 37 (2003) 3635.

69. Rojas R., Vanderlinden E., Morillo J., Usero J., El Bakouri H.. *Sci. Total Environ.* 488–489 (2014) 124.
70. Umpleby R.J. II, Baxter S.C., Bode M., Berch J.K., Shah R.N., Shimizu K.D., *Anal. Chim. Acta* 435 (2001) 35.
71. Diaz Peña M., Roig Muntaner A., *Química Física 2*, 2º Edición. Madrid, España: Alhambra Universidad, 1986.
72. Castellan G. W., *Fisicoquímica*, 2º Edición. México: Pearson Educación, 1987.
73. Figueiredo J.L., Pereira M.F.R., Freitas M.M.A., Òrfão J.J.M., *Carbon* 37 (1999) 1379.
74. Pevida C., Plaza M.G., Aria B., Feroso J., Rubiera F., Pis J.J., *Appl. Surf. Sci.* 254 (2008) 7165.
75. Plaza M.G., Pevida C., Arias B., Feroso J., Rubiera F., Pis J.J., *Energ. Proced.* 1 (2009) 1107.
76. Plaza M.G., Pevida C., Arias B., Feroso J., Rubiera F., Pis J.J., *Fuel* 86 (2007) 2204.
77. Bansal R.C., Goyal M., *Activated Carbon Adsorption*, Taylor & Francis Group, 2005.
78. Stoeckli F., *Carbon* 28 (1990) 1.
79. Pirngruber G. D., Cassiano-Gaspar S. Louret S., Chaumonnot A., Delfort B., *Energy Proced. Elsevier* 1 (2009) 1335.
80. Barroso A.R., *Catalizadores de hierro soportado sobre carbón activo para la oxidación catalítica de fenol con peróxido de hidrógeno*, Universidad Autónoma de Madrid, 2010.
81. Arenillas A., Rubiera F., Parra J.B., Ania C.O., Pis J.J., *Appl. Surf. Sci.* 252 (2005) 619.



82. Rodríguez Reinoso F., Retos Actuales en la Síntesis y Aplicación de Carbones Activados, in Plenaria 3, 1º Simposio sobre Adsorción, Adsorbentes y sus Aplicaciones, 2009.
83. Rodríguez Reinoso F., Carbon 36 (1998) 159.
84. Radovic L.R., Silva I.F., Ume J.I., Menéndez J. A., Leon C.A.L.Y., Scaroni W., Carbon 35 (1997) 1339.
85. Marijuan de Santiago L., Cinética de adsorción de compuestos fenólicos en disolución acuosa sobre carbón activo: determinación de los coeficientes de difusión interna, Universidad Complutense de Madrid, 1988.
86. Bansal R.C., Donnet J.B., Stoeckli F., Active carbon. N. Y.: Marcel Dekker, INC, 482, 1988.
87. Asamblea General Naciones Unidas, El derecho humano al agua potable y el saneamiento, vol. 69º Períod., 2014.
88. OEI, Informe de XVII Cumbre Iberoamericana de Jefes de Estados, 2007.
89. Kim Y., Mitani T., Appl. Surf. Sci. 257 (2011) 2401.
90. Chiang Y., Lin W., Chang Y., Appl. Surf. Sci. 257 (2011) 2401.
91. Hummers W.S., Offeman R.E., Am J., Chem. Soc. 80 (1958) 1339.
92. Kovtyukhova N.L., Ollivier P.J., Martin B.R., Mallouk T.E., Chizhik S.A., Buzaneva E.V., Gorchinskiy A.D., Chem. Mater. 11 (1999) 771.
93. Menéndez R., Blanco C. Cómo se obtiene el grafeno imperfecto más útil, el óxido de grafeno. ¿Qué sabemos de...? El grafeno. Madrid: Los Libros de la Catarata, 46-50, 2014.
94. Sui Z., Cui Y., Zhu J., Han B., ACS Appl. Mater. Interfaces 5 (2013) 9172.
95. Vinu A., Streb C., Murugesan V., Hartmann M., J. Phys. Chem. B 107 (2003) 8297.
96. Vinu A., Miyahara M., Sivamurugan V., Mori T., Ariga K., Mater J., Chem. 15 (2005) 5122.

97. Gu Z., Deng B., *Environ. Eng. Sci.* 24 (2007) 113.
98. Gadiou R., Saadallah S.E., Piquero T., David P., Parmentier J., Vix-Guterl C., *Micropor. Mesopor. Mater.* 79 (2005) 121.
99. Malik D.J., Warwick G.L., Venturi M., Streat M., Hellgard K., Hoenich N., Dale J.A., *Biomaterials* 25 (2004) 2933.
100. Zhou H., Zhu S., Hibino M., Honma I., Ichihara M., *Adv. Mater.* 15 (2003) 2107.
101. Lee D., Lee J., Kim J., Na H.B., Kim B., Shin C.-H., Kwak J.H., Dohnalkova A., Grate J.W., Hyeon T., Kim H.-S., *Adv. Mater.* 17 (2005) 2828.
102. Lee J.J., Han S., Kim H., Koh J.H., Hyeon T., Moon S.H., *Catal. Today* 86 (2003) 141149.
103. Zhou H., Zhu S., Hibino M., Honma I., Ichihara M., *Adv. Mater.* 15 (2003) 2107.
104. Yang C.M., Weidenthaler C., Spliethoff B., Mamatha M., Schüth F., *Chem. Mater.* 17 (2005) 355.
105. Kim T.W., Park I.S., Ryoo R., *Angew. Chem. Int. Ed.* 42 (2003) 4375.
106. Yang H., Yan Y., Liu Y., Zhang F., Zhang R., Li M., Meng Y., Zhao D., *J. Phys. Chem. B* 108 (2004) 17320.
107. Alvarez S., Fuertes A.B., *Carbon* 42 (2004) 3049.
108. Kim C.H., Lee D.-K., Pinnavaia T J., *Langmuir* 20 (2004) 5157.
109. Choi M., Ryoo R., *Nature Mater.* 2 (2003) 473.
110. Lu A.-H., Li W., Kiefer A., Schmidt W., Bill E., Fink G., Schüth F., *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 8616.
111. Lu A.-H., Schmidt W., Matoussevitch N., Bönnermann H., Spliethoff B., Tesche B., Bill E., Kiefer W., Schüth F., *Angew. Chem. Int. Ed.* 43 (2004) 4303.
112. Hilger I., Kießling A., Romanus E., Hiergeist R., Hergt R., Andrä W., Roskos M., Linss W., Weber P., Weitschies W., Kaiser W.A., *Nanotechnology* 15 (2004) 1027.

113. Cao Y., Cao J., Zheng M., Liu J., Ji G., Ji H., *J. Nanosci. Nanotechnol.* 7 (2007) 504.
114. Sevilla M., Valle-Vigón P., Tartaj P., Fuertes A.B., *Carbon* 47 (2009) 2519.
115. Oh W.K., Yoon H., Jang J., *Biomaterials* 31 (2010) 1342.
116. Harnisch J.A., Gazda D.B., Anderegg J.W., Porter. M.D., *Anal. Chem.* 73 (2001) 3954.
117. Vinu A., Miyahara M., Ariga K., *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 6436.
118. Vinu A., Hossain K.Z., Kumar G.S., Ariga K., *Carbon* 44 (2006) 530.
119. Hartmann M., Vinu A., Chandrasekar G., *Chem. Mater.* 17 (2005) 829.
120. Bokros J.C., *Carbon* 15 (1977) 355.
121. Sun Y.-P., Fu F., Lin Y., Huang W., *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 1096.
122. Sinha N., Yeow J.T.-W., *IEEE Trans. Nanobiosci.* 4 (2005) 180.
123. Abarategia A., Gutiérrez M.C., Moreno-Vicente C., Hortigüela M.J., Ramosa V., López-Lacomba J.L., Ferrer M.L., Monte F., *Biomaterials* 29 (2008) 94.
124. Endo M., Strano M., Ajayan P.M., In: A. Jorio, G. Dresselhaus, M. S. Dresselhaus. *Topics Appl. Physics* 111 (2008) 13.
125. Vila M., Hueso J.L., Manzano M., Izquierdo-Barba I., Andrés A., Sánchez Marcos J., Prieto C., Vallet-Regí M., *J. Mater. Chem.* 19 (2009) 7745.
126. Jia G., Wang H., Yan L., Wang X., Pei R., Yan T., *Environ. Sci. Technol.* 39 (2005) 1378.
127. Kaiser J.-P., Wick P., Manser P., Spohn P., Bruinink A., *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 19 (2008) 1523.
128. Kam N.W.S., Jessop T.C., Wender P.A., Dai H., *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 6850.
129. Zanello L.P., Zhao B., Hu H., Haddon R.C., *Nano Lett.* 6 (2006) 562.

130. Magrez A., Kasas S., Salicio V., Pasquier N., Seo J.W., Celio M., Catsicas S., Schwaller B., Forró L., *Nano Lett.* 6 (2006) 1121.
131. Cheng C., Müller K.H., Koziol K.K.K., Skepper J.N., Midgley P.A., Welland M.E., *Biomaterials* 30 (2009) 4152.
132. Otero M., Grande C.A., Rodrigues A.E., *React. Funct. Polym.* 60 (2004) 203213.
133. Kim T.W., Chung P.W., Slowing I.I., Tsunoda M., Yeung E.S., Lin V.S.-Y., *Nano Lett.* 8 (2008) 3724.
134. Ostiguy C., Soucy B., Lapointe G., Woods C., Ménard L., Trottier M., Health effects of nanoparticles. Studies and Research Projects. Report R-589, Montréal, IRSST, 2008.
135. Balas F., Arruebo M., Urrutia J., Santamaría J., *Nature Nanotech.* 5 (2010) 93.
136. Barnes L.-M., Phillips G. J., Davies J.G., Lloyd A. W., Cheek E., Tennison S.R., Rawlison A. P., Kozynchenko O.P., Mikhalovsky S.V., *Carbon* 47 (2009) 1887.
137. Mikhalovsky S.V., *Perfusion* 18 (2003) 47.
138. Malik D.J., Warwick G.L., Mahtieson I., Noenich N.A., Streat M., *Carbon* 43 (2005) 2317.
139. Yushin G., Hoffman E.N., Barsoum M.W., Gogotsi Y., Howell C.A., Sandeman S.R., Phillips G. J., Lloyd A.W., Mikhalovsky S.V., *Biomaterials* 27 (2006) 5755.
140. Sandeman S.R., Howell C.A., Mikhalovsky S. V., Phillips G.J., Lloyd A.W., Davies J.G., Tennison S.R., Rawlison A.P., Kozynchenko O.P., *Biomaterials* 29 (2008) 1638.
141. Rowley L.A., Nicholson D., Parsonage N.G. *Mol. Phys.* 31 (1976) 389.
142. Rowley, L.A., Nicholson, D., Parsonage, N.G., *J. Comput. Phys.* 79 (1978) 66.

# MÉTODO TEÓRICO

## INTRODUCCION

Los cálculos de la Mecánica Cuántica ofrecen un medio para entender y predecir las interacciones entre los átomos y las moléculas. Este procedimiento tiene por objeto modelar procesos químicos a escala microscópica y sus resultados pueden ser útiles, para interpretar el comportamiento a nivel macroscópico. Los avances significativos logrados en los últimos años, conjuntamente con la evolución de las herramientas computacionales han permitido emprender la resolución de innumerables problemas que antes eran imposibles de abordar y que representan importantes desafíos de la Ingeniería aplicada.

En este capítulo se presentan las herramientas teóricas que se utilizan en los cálculos de esta tesis. Se describen brevemente las bases que fundamentan el método DFT (Density Functional Theory) y los programas de cálculo utilizados.

## LA TEORIA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD

La ecuación de Schrödinger, desarrollada por el físico austríaco (nacionalizado irlandés) Erwin Schrödinger en el año 1926 [1], es la ecuación fundamental de la mecánica cuántica. Desde su formulación, el objetivo principal ha sido encontrar soluciones, al menos de manera aproximada, para los sistemas más complejos con el fin de poder predecir propiedades y comportamientos de los materiales.

Una alternativa a los métodos basados en la función de onda viene dada por la teoría del Funcional de la Densidad (DFT). En DFT, la magnitud central no es la función de onda  $\Psi(1, \dots, N)$  sino la densidad electrónica  $\rho(r)$ . Dicha teoría es la metodología más utilizada hoy en día para la realización de simulaciones de estructura electrónica y dinámica molecular.

Thomas y Fermi en los 1920s, aproximaron la distribución electrónica de un átomo haciendo uso de consideraciones estadísticas. Sin embargo, fueron los trabajos de

Hohember y Kohn (HK) [2] en 1964, demostrando dos teoremas que daban un marco teórico a las ideas originales, y luego Kohn y Sham (KS) [3], en 1965, los que establecieron las bases de la DFT moderna.

El primer teorema de HK legitima el uso de la densidad como variable fundamental del problema que determina todos los aspectos de la estructura electrónica. El teorema establece que existe una relación biunívoca entre el potencial externo  $v(\mathbf{r})$  y la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ . Es posible entonces escribir una ecuación para la energía electrónica total de un sistema arbitrario de N electrones en términos de la densidad electrónica,  $\rho(\mathbf{r})$ , de una forma completamente general como:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (1)$$

Donde  $T[\rho(\mathbf{r})]$  y  $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$  son los funcionales de la energía cinética y de la repulsión electrónica respectivamente.

El segundo teorema establece que dado un potencial externo  $v(\mathbf{r})$ , la densidad del estado fundamental correcta  $\rho(\mathbf{r})$  minimiza la energía del estado fundamental  $E$ , que es un funcional unívocamente determinado por  $\rho(\mathbf{r})$ .

$$E[\rho(\mathbf{r})] \leq E[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] \quad (2)$$

donde  $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$  es una densidad de prueba que cumple con la condición  $\tilde{\rho}(\mathbf{r}) > 0$  y

$$\int \tilde{\rho}(\mathbf{r})d^3r = N, \text{ siendo } N \text{ el número de electrones del sistema.}$$

Este teorema, cuya prueba es extraordinariamente sencilla, garantiza la existencia de una funcional de la energía  $E[\rho(\mathbf{r})]$  que llega a su mínimo para la densidad  $\rho(\mathbf{r})$  correcta pero no predice ninguna forma explícita para ella, es decir par  $T[\rho(\mathbf{r})]$  y  $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ .

## TEORIA DE KOHN-SHAM

Para solucionar el problema de la indeterminación del funcional  $T[\rho(r)]$ , KS introducen un conjunto de funciones auxiliares que permiten calcular la energía cinética y a la vez controlar el error cometido al efectuar dicha aproximación.

La densidad electrónica de un sistema de N electrones puede escribirse en forma exacta como:

$$\rho(r) = \sum_i^{\infty} n_i |\Psi_i(r)|^2 \quad (3)$$

donde  $\{\psi_i(\mathbf{r})\}$  es el conjunto completo de funciones monoeléctricas usadas para construir la función de onda exacta y  $\{n\}$  es el conjunto de números de ocupación. La energía cinética de dicho sistema es

$$\langle T \rangle = -\frac{1}{2} \sum_i^{\infty} n_i \langle \Psi_i(r) | \nabla_i^2 | \Psi_i(r) \rangle \quad (4)$$

KS propusieron aproximar la energía cinética exacta del sistema,  $T[\rho(r)]$ , con la de un sistema de electrones no interactuantes sometidos únicamente a la acción de un potencial externo  $v_s(r)$ , gobernados por el Hamiltoniano:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i^N \hat{\nabla}_i^2 + v_s(r) \quad (5)$$

y cuyo estado fundamental se describe por la función de onda

$$\Psi_s(r_1 \dots r_n) = \frac{1}{\sqrt{N!}} [\Psi_1(r_1) \dots \Psi_N(r_N)] \quad (6)$$

La densidad electrónica asociada a  $\Psi_s$  se escribe como:

$$\rho_s(r) = \sum_i^N n_i |\Psi_i(r)|^2 \quad (7)$$

y la energía cinética se calcula a partir de:

$$\langle T_s \rangle = -\frac{1}{2} \sum_i^N n_i \langle \Psi_i(r) | \nabla_i^2 | \Psi_i(r) \rangle \quad (8)$$

El sistema de referencia no interactuante se define de forma tal que si la densidad  $\rho_s(r)$  fuera exactamente igual a la densidad del sistema real  $\rho(r)$ ; de esta manera, la energía total del sistema de N electrones interactuantes se puede escribir como:

$$\begin{aligned}
 E[\rho(r)] &= T[\rho(r)] + T_s[\rho(r)] - T_s[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \\
 &+ J[\rho(r)] - J[\rho(r)] + \int v(r)\rho(r)dr \\
 &= T_s[\rho(r)] + J_s[\rho(r)] + \int v(r)\rho(r)dr + E_{xc}[\rho(r)] \quad (9)
 \end{aligned}$$

donde

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} drdr' \quad (10)$$

es la interacción coulombica y:

$$E_{xc}[\rho(r)] = V_{ee}[\rho(r)] - J[\rho(r)] + T[\rho(r)] - T_s[\rho(r)] \quad (11)$$

es la energía de intercambio y correlación conformada por la parte no clásica de la interacción electrónica y por el error cometido al reemplazar el verdadero funcional de la energía cinética por el correspondiente al sistema de electrones no interactuantes.

Para asegurar la representación del funcional de la energía cinética a través de  $T_s[\rho(r)]$ , se requiere aplicar el Principio Variacional a la expresión (9) sujeta a la condición (7) y a la condición de ortonormalidad de los elementos  $\{\rho(r)\}$ . Así se define el nuevo funcional contemplando la ortonormalidad de las funciones auxiliares:

$$\Omega[\{\Psi_i(r)\}] = E[\rho(r)] \sum_i^N \sum_j^N \varepsilon_{ij} \int \Psi_i^*(r)\Psi_j(r)dr \quad (12)$$

donde  $\{\varepsilon\}$  es el conjunto de multiplicadores de Lagrange que aseguran la ortonormalidad mencionada.



El Principio Variacional establece, para que  $E[\rho(\mathbf{r})]$  sea un mínimo se debe cumplir:

$$\delta\Omega[\{\Psi_i(r)\}] = 0 \quad (13)$$

Lo que conduce al conjunto de ecuaciones:

$$\left[ -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef}(r) \right] \Psi_i(r) = \sum_j^N \varepsilon_{ij} \Psi_j(r) \quad i=1, \dots, N \quad (14)$$

donde

$$v_{ef}(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r) \quad (15)$$

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (16)$$

$$\rho(r) = \sum_i^N |\Psi_i(r)|^2 \quad (17)$$

El conjunto de ecuaciones (14)-(17) constituye las ecuaciones de Kohn-Sham.

El potencial efectivo  $v_{ef}(\mathbf{r})$ , depende de la propia solución,  $\{\rho(\mathbf{r})\}$ , lo que convierte al método en autoconsistente.

La energía total puede calcularse a partir de la expresión:

$$E = \sum_i^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + E_{xc}[\rho(r)] - \int v_{xc}(r)\rho(r) dr \quad (18)$$

El método de K-S permite determinar de manera exacta el estado de fundamental del sistema de múltiples cuerpos si se conociera exactamente el funcional de intercambio y correlación. Desafortunadamente no es posible describir exactamente este término por lo que, encontrar buenas aproximaciones de este funcional, continúa siendo uno de los principales desafíos de la teoría moderna del Funcional de la Densidad. En la próxima sección se detallan los métodos más empleados en la actualidad para aproximar dicho funcional.

## APROXIMACIONES AL FUNCIONAL DE INTERCAMBIO Y CORRELACION

Para utilizar las ecuaciones de K-S, es preciso conocer de manera explícita la forma del funcional de intercambio y correlación (11). Con este fin, desde el nacimiento de la teoría del Funcional de la Densidad, se han desarrollado varias aproximaciones para este término. Dentro de las más utilizadas en el área de la Física de Materia Condensada se encuentran la aproximación de la densidad local (LDA) y la aproximación del gradiente generalizado (GGA).

La aproximación LDA fue propuesta por Hohenberg y Kohn [2] en el año 1964, convirtiéndose en la primera aproximación que se tuvo para el funcional de intercambio y correlación (11). En esta aproximación se asume que la energía de intercambio y correlación puede ser obtenida aproximando localmente la densidad del sistema inhomogéneo con la densidad correspondiente para un gas homogéneo de electrones. A pesar de parecer una aproximación no muy realista, el método LDA ha sido utilizado ampliamente en el campo de la Física del Estado Sólido y regularmente conduce a resultados asombrosamente exactos. Los resultados obtenidos mediante el método LDA generalmente disminuyen su precisión a medida que aumenta la inhomogeneidad del sistema, como es el caso de los sistemas compuestos por pocos átomos o moléculas. Por lo general, en la aproximación LDA, las energías son sobrestimadas y por lo tanto las distancias de enlace subestimadas. Sin embargo, el método constituye la base de prácticamente todos los funcionales de intercambio y correlación utilizados hoy en día.

En la aproximación LDA se asume que los efectos de correlación intercambio son locales; es decir, solo dependen del valor de la densidad electrónica en cada punto. El siguiente paso consiste en introducir información acerca de cómo varía la densidad alrededor de cada punto. Esta información extra se consigue considerando además del comportamiento de la densidad, el comportamiento del gradiente de la misma.

En la aproximación GGA, al igual que en la aproximación LDA, el funcional usualmente se divide en una parte debida al intercambio y otra debida a la correlación, las cuales se tratan de manera separada. Existen varios tipos de aproximaciones del tipo GGA. Las mismas pueden clasificarse en dos grupos principales que se diferencian principalmente en el tipo de información en la que se basan para realizar las aproximaciones. De esta manera se tiene por un lado las aproximaciones que parten de principios físicos (como es el caso de PBE [4]) y por otro lado se tienen aproximaciones que utilizan parámetros obtenidos a través de datos experimentales (como es el caso de los funcionales B3LYP [5]). Los funcionales con la aproximación GGA usualmente muestran mejores resultados en las predicciones para las longitudes de enlace y para la constante de red; sin embargo, en determinadas estructuras los resultados obtenidos con esta aproximación pueden ser menos precisos que los obtenidos mediante el método LDA.

## CODIGOS BASADOS EN DFT

En esta sección se detallan las características principales de los códigos utilizados para realizar los cálculos en la presente tesis.

### VASP

El programa de cálculo que se utilizó mayoritariamente para los cálculos de esta tesis es VASP (Vienna Ab Initio Simulation Package) [6, 7], un paquete de cálculo complejo disponible para las plataformas LINUX y PowerMac que permite desarrollar simulaciones de dinámica molecular (MD) mecano-cuánticas a nivel ab initio a partir de pseudopotenciales y ondas planas [8]. En la actualidad VASP se ha transformado en un fuerte pilar de la disciplina de Ciencia de Materiales Computacional.

VASP está basado en una aproximación local de densidad (a temperatura finita) con la energía libre como cantidad variacional y una evaluación exacta del estado

instantáneo del estado fundamental electrónico a cada paso de MD. Para evitar los problemas del método original de Car-Parrinello, basado en la integración simultánea de las ecuaciones electrónicas y las ecuaciones de movimiento de los iones, en VASP se utilizan esquemas eficientes para la diagonalización de matrices y una combinación eficaz de mezclado de densidad del tipo Pulay/Broyden [6, 9-12]. La interacción entre iones se describe así mismo por pseudopotenciales Vanderbilt “ultra-soft” (USPP) o por los métodos de onda proyectada aumentada (PAW), lo cual permite mantener muy pequeño el tamaño del conjunto de base (basis-set) incluso para los metales de transición y elementos de la primera fila de la tabla periódica. De esta forma, generalmente no se requieren más de 100 ondas planas por átomo para describir la totalidad del material, obteniéndose en muchos casos una descripción confiable con sólo 50 ondas por átomo. Útil para sistemas con hasta 4000 electrones de valencia, en VASP los ciclos de autoconsistencia son tradicionales, mientras que los métodos numéricos logran una combinación eficiente y robusta para la solución autoconsistente del funcional de Kohn y Sham. Finalmente, VASP incluye también una sección que permite determinar automáticamente la simetría de cualquier configuración. Los cálculos se realizaron empleando el método PAW para la totalidad de electrones de Bloch [13] y la denominada aproximación de gradiente generalizado (GGA) para el intercambio y la correlación electrónicos. Se aplicó además en todos los cálculos un corte optimizado en la energía cinética, mientras que en el muestreo del espacio  $k$  se utilizó el esquema de Monkhorst-Pack [14]. También se calcularon la Densidad de Estados (DOS) y el intercambio de carga de Bader [15, 16].

## GAUSSIAN

Los cálculos principales fueron llevados a cabo mediante el código VASP; sin embargo, se utilizó además el programa Gaussian para realizar algunos cálculos y gráficos adicionales para la obtención de los resultados.

GAUSSIAN es un software que predice las energías, estructuras moleculares y frecuencias de vibración de sistemas moleculares, junto con las diversas propiedades moleculares que se derivan. Permite realizar cálculos mecanocuánticos de estructuras electrónicas tanto a nivel *ab initio* como a nivel semiempírico.

Las optimizaciones de las geometrías se realizaron utilizando el método DFT con el programa Gaussian utilizando el conjunto funcional B3LYP y 6-311G (d, p) [17]. Se utilizaron las geometrías optimizadas para obtener las gráficas y posterior análisis de los orbitales de frontera (FMO). La visualización de los resultados se obtuvo utilizando el programa Gauss View 05 [18].

## REFERENCIAS

1. Schrödinger E., Phys. Rev. 28 (1926) 1049.
2. Hohenberg P., Kohn W., Phys. Rev. 136(1964) B864.
3. Kohn W., Sham L. J., Phys. Rev. 140 (1965) A1133.
4. Perdew J. P., Burke K., & M. Ernzerhof. Generalized Gradient Approximation Made Simple. Phys. Rev. Lett. 77 (1996) 3865.
5. Lee C., Yang W., Parr R., Physical Review B 37 (1988) 785.
6. Kresse G., Furthmüller J., Comp. Mat. Sci. 6 (1996) 15.
7. <http://cms.mpi.univie.ac.at/vasp/vasp/vasp.html>
8. Vanderbilt D., Physical Review B 41 (1990) 7892.
9. Broyden C.G., Math. Comput. 19 (1965) 577.
10. Pulay P., Chem. Phys. Lett. 73 (1980) 393.

11. Johnson D.D., Phys. Rev. B 38 (1988) 12807.
12. Kerker G.P., Phys. Rev. B 38 (1981) 12087.
13. Blöchl P. E., Phys. Rev. B 50 (1994) 17953.
14. Monkhorst H. J., Pack J. D., Phys. Rev. B 13 (1976) 5188.
15. Tang W., Sanville E. , Henkelman G., J. Phys.: Condens. Matter 21 (2009) 084204.
16. Castle N. A., Fadous S., Logothetis D. E., Wang G. K., Mol. Pharmacol. 45 (1994) 1242.
17. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., *et al.* Gaussian 09, Revision C.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2010.
18. Roy D., Todd K., John M., Gauss View; Version 5; Semichem, Inc.: Shawnee Mission, KS, USA, 2009.

# ESTUDIO DE UNA SUPERFICIE DE CARBÓN ACTIVADO DOPADA CON ALUMINIO Y SU INTERACCIÓN CON EL FÁRMACO 5-FLUOROURACILO\*

\*Publicado en Eur. Phys. J. E 41 (2018) 107.

## RESUMEN

En este capítulo estudiamos la adsorción de la molécula de 5-fluorouracilo (5-FU) en carbón activado dopado con aluminio utilizando el programa Vienna Ab-initio Simulation Program (VASP). Se observa que la molécula de 5-FU solo se adsorbe débilmente en el carbón activado, con una alta energía de adsorción y a una gran distancia superficial. En consecuencia, la adsorción del fármaco 5-FU en carbón activado está altamente desfavorecida. Sin embargo, la molécula muestra fuertes interacciones con el carbón activado dopado, corroborado por la menor energía de adsorción, la transferencia de carga en la zona modificada con aluminio y los cambios significativos en la DOS en el nivel de Fermi. Los resultados de nuestro estudio sugieren que el dopante, aumenta la capacidad de adsorción del carbón activado, mejorando sus interacciones con los átomos polares del adsorbato, y mejorando sus propiedades de adsorción.

## INTRODUCCIÓN

El 5-fluorouracilo (5-FU) es uno de los agentes más eficaces en la medicación contra ciertos tipos de cáncer [1,2]. Independientemente de la mejora lograda con la introducción de nuevos agentes citotóxicos y la formulación médica, es necesario investigar las propiedades de adsorción de este fármaco en la matriz portadora seleccionada para obtener terapias más eficaces. El tratamiento con fármacos clásicos

como el 5-FU tiene importantes efectos secundarios nocivos. Por lo tanto, la encapsulación en los sistemas de administración puede ayudar a reducir los efectos secundarios, y posibilitar la administración oral. La administración de medicamentos por vía oral presenta numerosas ventajas, incluida la tolerancia del paciente y los menores costos relacionados con la preparación y dispensación de los medicamentos [3]. La eficacia de la terapia con 5-FU también puede incrementarse y su toxicidad disminuirse al vincularlo con sistemas de administración que transporten selectivamente este agente activo y reduzcan su toxicidad [4]. Además, el portador puede permitir que los fármacos se liberen de forma controlada en la zona del cáncer evitando su degradación [3-5].

El carbón activado presenta una importante superficie de poros, siendo un material extraordinario para los procesos de adsorción [6]. En consecuencia, es importante comprender las características del proceso de adsorción del fármaco 5-FU en carbón activado para las aplicaciones de administración. Se han estudiado los efectos del fármaco 5-FU adsorbido en nanopartículas de carbón activado *in vivo* e *in vitro*, y su influencia en los efectos antitumorales del 5-FU [7]. Las nanopartículas de carbón activado pueden absorber al fármaco 5-FU de manera efectiva y la curva de absorción es consistente con la forma exponencial. *In vitro* pueden bloquear el ciclo celular en la fase S, inducir la apoptosis de la profase y potenciar los efectos inhibidores del 5-FU sobre las células BGC-823, mostrando una buena relación concentración y tiempo-efecto. *In vivo* se ha observado que pueden inhibir el crecimiento del tumor y prolongar la vida útil de los ratones portadores. Las nanopartículas de carbón activado pueden potenciar el efecto anticancerígeno del 5-FU *in vivo* e *in vitro*; inducen la apoptosis de la profase y el bloqueo del ciclo celular en la fase S, y esto puede ser parte de los mecanismos de tal efecto.

La determinación de las propiedades estructurales del 5-FU en la superficie del carbono conduce a una mejor comprensión de su unión y reactividad durante la adsorción.



Por otro lado, la presencia de un heteroátomo en la superficie del portador podría tener un efecto significativo sobre la adsorción. Los materiales dopados se investigan en muchas aplicaciones, como la biodetección, la separación biológica y la terapia contra el cáncer, debido a sus propiedades novedosas, así como a su funcionalidad extremadamente diferente en comparación al material original. Estas propiedades únicas los distinguen como candidatos potencialmente atractivos para una amplia gama de aplicaciones biológicas y herramientas innovadoras en el dominio de la nanomedicina. Desafortunadamente, sus aplicaciones biomédicas están casi inexploradas desde el punto de vista teórico. Durante los últimos años se han realizado muchos intentos para investigar la interacción de las superficies de carbono con diferentes moléculas. Es de destacar que la investigación sobre las superficies de carbono funcionalizadas es hoy en día un tema de investigación que interesa a los científicos. Las interacciones del fármaco 5-FU con fullerenos dopados mostraron que el fullereno C<sub>60</sub> dopado con aluminio presenta la configuración más estable [8]. Por otro lado, los nanoclusters B<sub>24</sub>N<sub>24</sub> dopados con aluminio también se presentan como una buena estrategia para aumentar los rendimientos de administración del fármaco 5-FU debido a un aumento significativo en la fuerza de interacción y la sensibilidad electrónica [9,10]. En este trabajo, estudiamos la interacción del fármaco 5-FU con una superficie de carbón activado dopada con aluminio mediante la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) con el fin de contribuir al estudio de nuevos sistemas de administración de fármacos. La metodología y el modelo utilizados en este capítulo se describen en la siguiente sección.

## METODOLOGÍA Y MODELO COMPUTACIONAL

Como enfoque químico cuántico básico, seleccionamos la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Esta es una de las herramientas más eficientes de la química cuántica que permite calcular las propiedades estructurales y energéticas de sistemas

relativamente grandes. En este trabajo, los cálculos DFT se realizaron utilizando el paquete Viena Ab-initio Simulation Package (VASP) [11,12], se aplicó la corrección de Grimme-D2 [13] y el método de PAW (Projector-augmented wave) para las interacciones iónicas; mientras que los efectos de intercambio y correlación fueron calculados con la aproximación del gradiente generalizado (GGA), utilizando el funcional desarrollado por Perdew – Burke – Ernzerhof (PBE) [14-19]. La energía de corte de las ondas planas fue fijada en 400 eV. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack [20, 21] equivalente a  $3 \times 3 \times 1$  para la zona de Brillouin, que permite la convergencia de la energía y de las fuerzas.

Algunos estudios teóricos del grafito [22-27] han confirmado que la mayor parte de su física es la misma que la de una sola capa de grafeno. En estudios teóricos, los modelos estructurales que se utilizan tradicionalmente para simular se derivan del grafeno, en donde todos los átomos de carbono se encuentran formando anillos hexagonales [28]. Se supone que los poros generados tienen una forma de hendidura confinada por los planos paralelos del grafito. En consecuencia, modelamos una celda que consta de tres capas de grafeno dispuestas en un patrón hexagonal regular. El número de capas de la celda fue optimizado previamente. Se siguieron los criterios para obtener una convergencia más rápida y un compromiso razonable entre la precisión y el tiempo computacional. En las regiones cristalinas, las capas de grafeno se apilan paralelas entre sí de manera regular. Los átomos dentro de un plano están unidos covalentemente (longitud de enlace C-C de 1.42 Å) con hibridación  $sp^2$ , mientras que la interacción entre las láminas se produce a través de fuerzas de Van der Waals relativamente débiles, dando lugar a un espacio entre dos capas de grafeno de aproximadamente 3.35 Å [29]. En una segunda etapa, la celda es dopada con un átomo de aluminio mediante sustitución de un átomo de C en anillo, obteniendo una concentración de átomos de aluminio por área de

superficie de 1 átomo de Al / 144 Å<sup>2</sup>. Durante la relajación, la capa inferior de la celda se mantiene fija para representar la masa semi infinita del *bulk* debajo de la superficie, mientras que las otras capas se relajaron completamente junto con la molécula del fármaco. La energía de adsorción ( $E_{ads}$ ) se calcula como la diferencia entre la energía de la molécula adsorbida y la suma de las energías de la superficie libre y de la molécula aislada. Un valor de energía de adsorción negativo indica un proceso de adsorción exotérmico. Al analizar las posibles estructuras de los complejos de adsorción, hemos seleccionado diversas posiciones de la molécula en la superficie para garantizar que hemos identificado las estructuras de menor energía. Aquí presentamos y discutimos las geometrías obtenidas más estables.

**Tabla 1.** Distancias y energías mínimas cuando 5-FU se adsorbe en carbón activado dopado con aluminio

Geometría (Fig. 1)	Enlace	Distancia (Å)	Energía del sistema (eV)
A	Al-N	2.09	-2.30
B	Al-O	1.83	-2.74
C	Al-H	2.52	-1.95
D	Al-F	1.99	-2.23

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

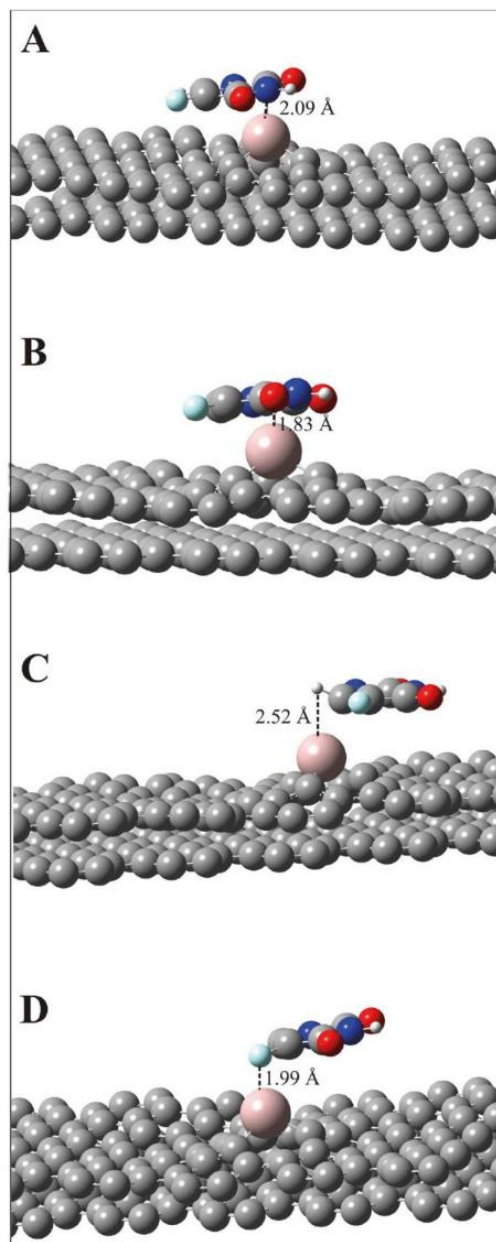
De acuerdo a nuestros resultados, solo se produce una interacción débil entre el fármaco 5-FU y la superficie de carbón activado, lo que resulta en una energía de adsorción de -0.20 eV. De hecho, el alto valor de  $E_{ads}$  y la gran distancia molécula-superficie ( $d = 3.10$  Å) obtenidos, sugieren que el fármaco 5-FU no se adsorbe significativamente en la superficie de carbón activado, y solo experimenta adsorción física por interacciones débiles del tipo de van der Waals, que se producen entre la

molécula y la superficie. Por lo tanto, el carbón activado puro no interacciona con la droga 5-FU con suficiente fuerza como para adsorber significativamente al fármaco.

Sin embargo, la interacción del anillo del fármaco 5-FU con la superficie del carbón activado dopada con aluminio, conduce a valores de energía más negativos (ver Tabla 1), lo que sugiere que la interacción se mejora en comparación con la superficie sin dopar. El fármaco 5-FU se adsorbe en las zonas cercanas al átomo de aluminio, que son lo suficientemente favorables para interactuar con los átomos polares de la molécula de 5-FU. En la Fig. 1 se muestra las geometrías más estables obtenidas. Dado que el átomo de aluminio es más grande que el átomo de carbono, después de la optimización completa se observa que el átomo de aluminio sobresale del plano y causa una distorsión en la región, alrededor del sitio de dopaje, para aliviar el estrés. Esto hace que las longitudes de enlace en el sitio de dopaje se alarguen ( $d_{Al-C} = 1.85-1.87 \text{ \AA}$ ) en comparación con las distancias originales ( $d_{C-C} = 1.42 \text{ \AA}$ ). Esta variación en las longitudes de los enlaces está relacionada con la distorsión de las estructuras hexagonales adyacentes al átomo de aluminio, que también se han observado en las nanoestructuras de carbono dopadas con aluminio [30-32]. Para el sistema carbón activado dopado con aluminio, el estado más favorecido es el doblete, que indica que el electrón faltante del átomo de aluminio aislado se acopla con uno de los dos electrones de la lámina de grafeno, dejando el otro electrón disperso en el sustrato. Se observó una transferencia electrónica relevante entre el átomo de aluminio y los tres átomos de carbono vecinos, de aproximadamente  $0.8 e$  con respecto al carbón activado [33]. En cuanto a la localización de spin, aproximadamente  $0.4$  de la densidad total correspondiente a la configuración de doblete, se encuentra en el átomo de aluminio y sus primeros vecinos. Comparando este resultado con la fracción obtenida para la superficie regular ( $0.25$ ), se puede observar que para la superficie dopada el spin está más localizado en la región cercana al átomo de aluminio; esto influye positivamente

en la absorción de la molécula 5-FU. Entre las posiciones de energía mínima adoptadas, cuando la molécula se absorbe formando una interacción Al-O con la superficie (Fig. 1), se observa que esta geometría conduce a la mejor adsorción del anillo de la molécula sobre la superficie (ver Tabla 1). Se ha obtenido una interacción similar para la adsorción del fármaco 5-FU en fullereno C60 dopado, con una distancia Al-O de 1.8 Å [8]. Además, la adsorción de la molécula 5-FU mediante su oxígeno implica una fuerte interacción en los BNNT dopados con metales (Al, Ga y Ge) [9]. Los resultados recientes mostraron que principalmente el átomo de aluminio en el grafeno B<sub>24</sub>N<sub>24</sub> dopado tiende a tener una interacción con los átomos de oxígeno de la droga 5-FU a distancias Al-O de 1.86 Å y 1.89 Å, respectivamente [10].

La carga parcial de los átomos se ha analizado para explorar los cambios en la estructura electrónica del fármaco después de su unión a la superficie. Las cargas parciales en los átomos cuando la molécula de 5-FU se adsorbe en carbón activado prístino y dopado con aluminio, se muestran en la Tabla 2 y la Tabla 3, respectivamente (ver referencia en la Fig. 2). Cuando se produce la adsorción en carbón activado, se pueden ver pequeños cambios en los átomos de carbono de la superficie y el fármaco 5-FU, que confirman las interacciones débiles entre el anillo de la molécula y la superficie de grafeno.



**Fig. 1.** Principales geometrías para el fármaco 5-FU adsorbido en carbón activado dopado con aluminio (por simplicidad, solo se muestran dos capas de grafeno).

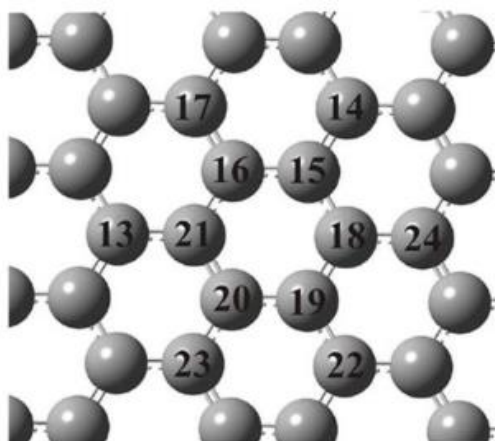
**Tabla 2.** Cargas parciales en los átomos cuando el fármaco 5-FU se adsorbe en carbón activado prístino.

<b>Átomo (Ref. Fig. 2)</b>	<b>5-FU aislado</b>	<b>Carbón activado aislado</b>	<b>Carbón activado + 5-FU</b>
1	0.000		0.000
2	2.914		2.911
3	3.165		3.334
4	1.357		1.231
5	7.984		8.000
6	8.025		7.964
7	7.937		7.968
8	7.811		7.885
9	7.861		7.815
10	0.000		0.000
11	0.000		0.000
12	0.942		0.914
13		3.931	4.030
14		4.015	4.100
15		4.022	4.027
16		3.922	3.924
17		4.115	4.078
18		4.015	3.934
19		4.022	4.086
20		3.922	3.928
21		4.115	4.015
22		4.015	4.011
23		4.115	4.072
24		3.919	3.948

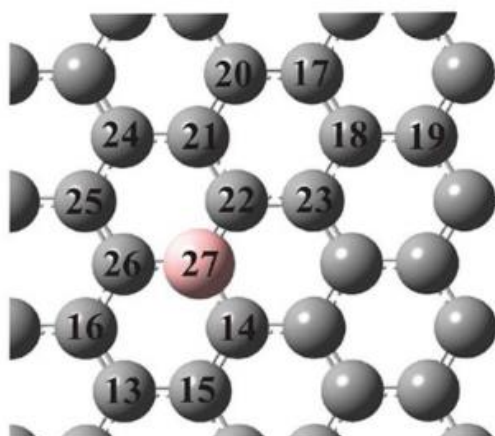
**Tabla 3.** Cargas parciales en los átomos cuando el fármaco 5-FU se adsorbe en carbón activado dopado con aluminio (CA-Al).

Átomo (Ref. Fig. 2)	5-FU aislado	CA-Al aislado	CA-Al + 5-FU
1	0.000		0.000
2	2.914		3.000
3	3.165		3.205
4	1.357		1.486
5	7.984		7.962
6	8.025		8.007
7	7.937		7.962
8	7.811		8.057
9	7.861		7.820
10	0.000		0.000
11	0.000		0.000
12	0.942		0.864
13		3.990	3.980
14		4.935	4.728
15		3.990	3.999
16		4.005	4.093
17		3.938	3.964
18		4.087	4.100
19		4.069	3.940
20		4.091	4.101
21		3.978	3.978
22		4.833	4.698
23		4.058	4.019
24		3.957	4.001
25		4.030	4.068
26		4.987	4.702
27		0.020	0.000

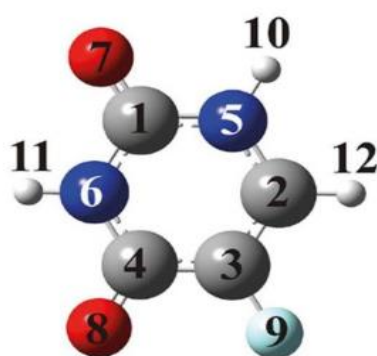




Superficie de carbón activado prístino



Superficie de carbón activado dopada con aluminio

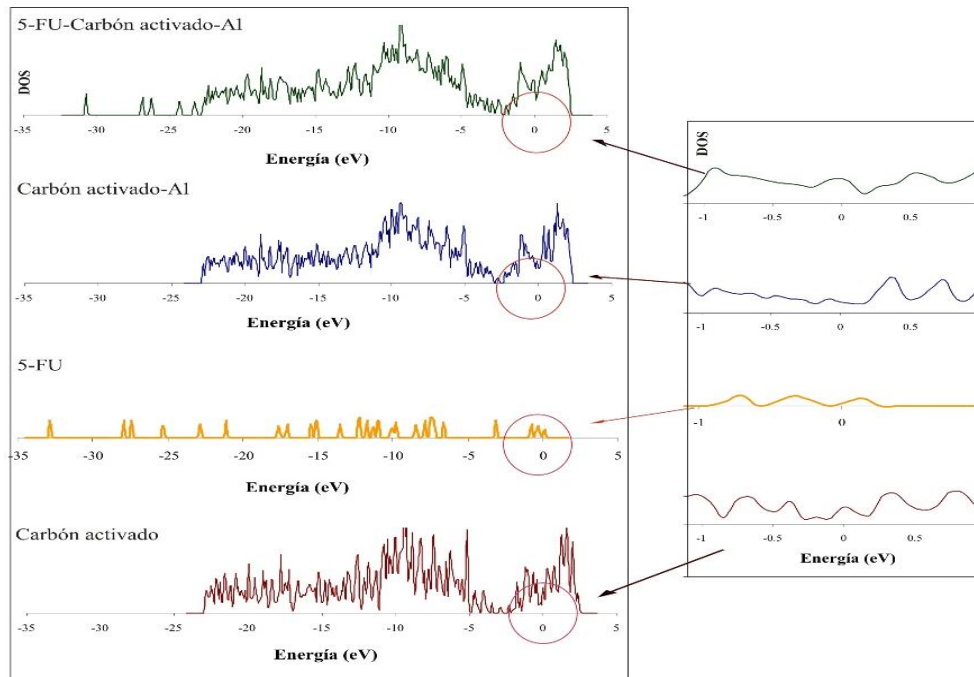


5-FU

Fig. 2. Referencia para los átomos (Tabla 2 y Tabla 3).

Cuando se produce la adsorción en el carbón activado dopado, los cambios principales se observan en los átomos de carbono del anillo unidos al átomo de aluminio. Inicialmente, se reordena la carga del átomo de aluminio y los átomos de carbono adyacentes. Por lo tanto, el sitio dopante actúa como un centro de afinidad para la quimisorción de la molécula 5-FU. En consecuencia, los átomos polares de la droga 5-FU se unen al átomo de aluminio expuesto, lo que hace que la molécula se estabilice más. Por lo tanto, el átomo de aluminio en la superficie de carbón activado es más reactivo al ataque por parte de la molécula 5-FU. En la zona dopada, se produce un reordenamiento en la densidad de electrones y un aumento en la fuerza de las interacciones que resultan en fuertes energías de enlace. Se ha encontrado que las energías son más negativas, lo que implica una mayor estabilidad hacia la unión covalente de la molécula del fármaco en el carbón activado dopado.

Hemos calculado la densidad de estados (DOS) del sistema cuando el fármaco 5-FU se absorbe en la superficie de carbón activado dopada con aluminio. A modo de comparación, también se calcularon las densidades de estados de la superficie aislada dopada con aluminio, la molécula 5-FU aislada y la superficie de carbón activado prístina (ver Fig. 3). Hay bandas asociadas con la interacción entre el fármaco 5-FU y los orbitales de la superficie dopada. La superposición de los orbitales de la molécula y la superficie tiene lugar principalmente dentro del rango de energías entre  $-6$  y  $-18$  eV, y cerca del nivel de Fermi. El fármaco 5-FU contribuye principalmente con nuevos estados en la parte baja de la banda en el rango de energías de  $-24$  a  $-31$  eV. Reemplazar un átomo de carbono por un átomo de aluminio provoca cambios en el gráfico de DOS del carbón activado dopado en comparación con el gráfico de DOS del carbón activado prístino. Aparecen nuevos estados entre  $-1$  eV y el nivel de Fermi que pertenecen a los orbitales 2s y 2p del átomo de aluminio (ver Fig. 3 (derecha)).



**Fig. 3.** Densidades de estados (DOS) del fármaco 5-FU adsorbido en la superficie de carbón activado dopada con aluminio, de la superficie de carbón activado dopada con aluminio, de la molécula de 5-FU y de la superficie de carbón activado pura (a la izquierda de arriba a abajo). Se muestra la DOS ampliada al nivel de Fermi (a la derecha).

Se puede ver una región poblada más uniforme cerca del nivel de Fermi. En consecuencia, los electrones se transfieren más fácilmente desde el nivel de valencia al nivel de conducción durante la adsorción del fármaco. El átomo de aluminio da lugar a un gran aumento en la conductividad eléctrica en la capa de grafeno, lo que conduce a una mayor mezcla orbital y una mayor transferencia de carga. Estas observaciones aportan al entendimiento de la participación del átomo de aluminio en el proceso de transferencia de carga durante la adsorción del fármaco y a la comprensión de la interacción más fuerte obtenida entre la molécula 5-FU y la superficie de carbón activado dopada con aluminio.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio computacional contribuye a abrir nuevas rutas para diseñar materiales eficientes como sistemas de suministro de medicamentos.

La molécula 5-FU no se adsorbe eficientemente en la superficie de carbón activado prístina. Esto se corrobora por la alta energía de adsorción y la gran distancia molécula-superficie. Sin embargo, la molécula 5-FU se estabiliza en la superficie dopada con aluminio. La molécula tiende notablemente a adsorberse a través de sus átomos polares, con una energía de adsorción apreciablemente más fuerte. La menor energía de adsorción, la transferencia de carga en la zona dopada con aluminio y los cambios significativos en la DOS cercana al nivel de Fermi confirman los resultados y abren una nueva perspectiva para diseñar sistemas de suministro de medicamentos basados en superficies de carbono dopadas con aluminio.

## REFERENCIAS

1. Rich T.A., Shepard R.C., Mosley S.T., *J. Clin. Oncol.* 22 (2004) 2214.
2. Wang X., Lin J., Zhang X., Liu Q., Xu Q., Tan R.-X., Guo Z., *J. Inorg. Biochem.* 94 (2003) 186.
3. Lin F.H., Lee Y.H., Jian C.H., Wong J.-M., Shieh M.-J., Wang C.-Y., *Biomaterials* 23 (2002) 1981.
4. Arias J.L., *Molecules* 13 (2008) 2340.
5. Zhu Y., Ikoma T., Hanagata N., Kaskel S., *Small* 6 (2010) 471.
6. Bansal R.C., Donnet J.B., Stoeckli F., *Active Carbon* (Dekker, New York, 1988).
7. Zhong Y., Junxian Z., Peifeng L., Yingge Z., *J. Sci. Conf. Proc.* 1 (2009) 190.
8. Hazrati M.K., Hadipour N.L., *Phys. Lett. A* 380 (2016) 937.
9. Soltani A., Baei M.T., Lemeski E.T., Kaveh S., Balakheyli H., *J. Phys. Chem. Solids* 86 (2015) 57.

10. Hazrati M.K., Javanshir Z., Bagheri Z., *J. Mol. Graph. Model.* 77 (2017) 17.
11. <http://www.vasp.at/>
12. Kresse G., Hafner J., *Phys. Rev. B* 47 (1993) 558.
13. Grimme S., *J. Comput. Chem.* 27 (2006) 1787.
14. Kresse G., Hafner J., *Phys. Rev. B* 48 (1993) 13115.
15. Kresse G., Hafner J., *Phys. Rev. B* 49 (1994) 14251.
16. Perdew J.P., Chevary J.A., Vosko S.H., Jackson K.A., Pederson M.R., Singh D.J., Fiolhais C., *Phys. Rev. B* 46 (1992) 6671.
17. Perdew J.P., Chevary J.A., Vosko S.H., Jackson K.A., Pederson M.R., Singh D.J., Fiolhais C., *Phys. Rev. B* 48 (1993) 4978.
18. Bloch P., *Phys. Rev. B* 50 (1994) 17953.
19. Kresse G., Joubert D., *Phys. Rev. B* 59 (1999) 1758.
20. Monkhorst H.J., Pack J.D., *Phys. Rev. B* 13 (1976) 5188.
21. Methfessel M., Paxton A.T., *Phys. Rev. B* 40 (1989) 3616.
22. Chen N., Yang R.T., *Carbon* 36 (1998) 1061.
23. Chen N., Yang R.T., *J. Chem. Phys. A* 102 (1998) 6348.
24. Lamoen D., Persson B.N.J., *J. Chem. Phys.* 108 (1998) 3332.
25. Zhu Z.H., Lu G.Q., *Langmuir* 20 (2004) 10751.
26. Janiak C., Hoffmann R.R., Sjovald P., Kasemo B., *Langmuir* 9 (1993) 3427.
27. Pliego J.R., Resende S.M., Humeres E., *J. Chem. Phys.* 314 (2005) 127.
28. Thomson K.T., Gubbins K.E., *Langmuir* 16 (2000) 5761.
29. Terzyk A.P., Furmaniak S., Gauden P.A., Harris P.J.F., Wloch J., Kowalczyk P., *J. Phys.: Condens. Matter.* 19 (2007) 406208.
30. Hernández J.M., Anotá E.C., de la Cruz M.T., Melchor M.G., Cocolletzi G.H., *J. Mol. Model.* 18 (2012) 3857.

31. Ao Z.M., Yang J., Li S., Jiang Q., Chem. Phys. Lett. 461 (2008) 276.
32. Wang R., Zhang D., Sun W., Han Z., Liu C., J. Mol. Struct. (THEOCHEM) 806 (2007) 93.
33. Domancich N., Tesis Doctoral, 2013.  
<http://repositoriodigital.uns.edu.ar/handle/123456789/2455>.

# ESTUDIO DEL FÁRMACO DACARBAZINA TRANSPORTADO EN SUPERFICIES DE CARBONO, PRÍSTINA Y FUNCIONALIZADA CON EL GRUPO CARBOXILO: DEPENDENCIA DE LA ADSORCIÓN CON EL PH\*

\*Publicado en Europhysics Letters 126 (2019) 58002.

## RESUMEN

En este capítulo estudiamos la adsorción de la molécula dacarbazina en carbón activado, prístino y funcionalizado con el grupo carboxilo, utilizando el programa Vienna Ab-initio Simulation Program (VASP). Se observan interacciones débiles entre el fármaco dacarbazina y la superficie de carbono prístina que limitarían considerablemente la eficacia de su administración. Sin embargo, la superficie de carbono funcionalizada con carboxilo tiene un efecto significativo sobre la adsorción de dacarbazina a pH neutro y ácido. A bajo pH, los grupos carboxílicos ( $-\text{COOH}$ ) en la superficie actúan como centro de atracción del fármaco protonado a través de enlaces hidrógeno e interacciones electrostáticas, lo que podría dar como resultado una menor energía de adsorción y una liberación más controlada. A  $\text{pH}=7$ , podría esperarse un aumento en la velocidad y la cantidad de dacarbazina liberada porque las interacciones electrostáticas entre la molécula neutra y el grupo carboxilo disminuyen. A pH básico, el fármaco desprotonado y el grupo carboxílico ionizado ( $-\text{COO}^-$ ) presentan una repulsión electrostática más fuerte y una energía de adsorción más grande, lo que podría aumentar la tasa de liberación del fármaco. Las superficies de carbono funcionalizado con carboxilo podrían mejorar la

administración del fármaco dacarbazina adaptándose al requerimiento de la terapia según el pH.

## INTRODUCCIÓN

La dacarbazina [5-(3,3-dimetiltriazeno)imidazol-4-carboxamida] es un derivado de imidazolcarboxamida, estructuralmente correlacionado con las purinas. Fue sintetizado por primera vez en 1959 en el Instituto de Investigación del Sur de Birmingham, Alabama [1]. En 1970, después de numerosos estudios *in vivo* e *in vitro*, la dacarbazina fue aprobada en Estados Unidos y Francia para el tratamiento de variados tumores, sarcomas y linfomas [2-4]. Es un miembro de la clase de agentes alquilantes, que destruyen las células cancerosas al agregar un grupo alquilo ( $C_nH_{2n+1}$ ) a su ADN. La dacarbazina pertenece a la familia de los compuestos triazenos y el sitio activo de estos compuestos está representado por el grupo triazenilo, es decir, tres átomos de nitrógeno adyacentes son responsables de las propiedades químicas, físicas y antitumorales de la molécula [5]. Después de la activación metabólica, la dacarbazina ataca el ADN y alquila las bases, evitando así la multiplicación de las células tumorales de rápido crecimiento [6].

Debido a los efectos secundarios tóxicos de la mayoría de los fármacos terapéuticos, existen algunas restricciones en su uso. En consecuencia, es crucial desarrollar fármacos dirigidos a las células con un amplio índice terapéutico. Los medicamentos administrados en la quimioterapia tradicional afectan a todo el organismo y también destruyen las células sanas. La ventaja de este método es la posibilidad de utilizar la dosis cuidadosamente ajustada del fármaco para destruir el tumor y no provocar los efectos no deseados citados.



Los materiales de carbono son requeridos para un número creciente de aplicaciones. La función se establece por su textura y química superficial [7]. En particular, la textura de los carbonos activados puede ajustarse a su aplicación mediante la selección del método de activación, donde es práctico obtenerlos con diferentes fracciones de tamaño de poros [8]. La porosidad del carbón activado y la superficie resultante hacen que este material sea útil para la adsorción de una amplia variedad de moléculas. Por ejemplo, se eligieron carbonos comerciales a base de cáscara de coco y madera para estudiar los mecanismos de adsorción de los fármacos carbamazepina y sulfametoxazol [9]. Se encontró que la porosidad y la química de la superficie juegan un papel importante en el proceso de adsorción. Los resultados muestran que durante la adsorción tienen lugar reacciones superficiales generalizadas y los adsorbatos sufren transformaciones notables en los poros [9].

Por lo tanto, una estrategia propuesta para modular los efectos no deseados de un fármaco y crear nuevos portadores con perfiles farmacológicos prometedores y mejorados es mediante la modificación de la química de la superficie del carbono. El esqueleto de carbono podría desempeñar un papel fundamental como portador con una eficacia terapéutica mejorada principalmente a través de la funcionalización de su superficie [10]. Al hacer esto, proponemos una superficie de carbón activado como portador del fármaco dacarbazina que potencialmente pueda representarse como un candidato promisorio en un futuro desarrollo farmacéutico. Consideramos que una mejor comprensión de las propiedades de adsorción de este adsorbente conducirá a una mejora en las aplicaciones para la administración de fármacos. Los métodos de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) pueden aportar aspectos importantes al proporcionar detalles atómicos de la dacarbazina adsorbida en la superficie del carbono a través del modelado molecular. En este capítulo, se analizan la capacidad de las superficies de carbón activado prístina y

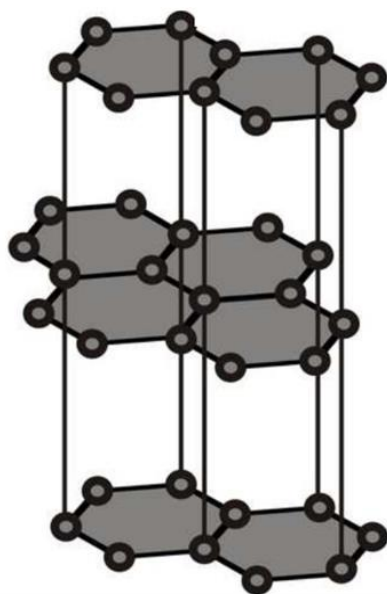
funcionalizada con el grupo carboxilo (-COOH) para adsorber al fármaco dacarbazina. Se calculan las diferentes geometrías (relajadas) para la molécula de dacarbazina neutra adsorbida en carbón activado prístino. Para la configuración óptima, se calcula la energía para las especies de dacarbazina protonada y desprotonada. Luego, se funcionaliza la superficie con el grupo carboxilo y se evalúa el comportamiento de adsorción de las distintas especies a diferentes pH.

## METODOLOGÍA Y MODELO COMPUTACIONAL

Los cálculos DFT se realizaron con el programa Viena Ab initio Simulation Package (VASP), que utiliza una base de ondas planas y un método de supercelda periódica [11-15]. Las interacciones de van der Waals se consideraron mediante el método DFT-D2 de Grimme [16]. Se empleó el método de PAW (Projector-augmented wave) para las interacciones iónicas [17], mientras que los efectos de intercambio y correlación fueron calculados con la aproximación del gradiente generalizado (GGA), utilizando el funcional desarrollado por Perdew – Burke – Ernzerhof (PBE) [18, 19]. Se obtuvieron optimizaciones de la geometría minimizando la energía total de la celda, utilizando un algoritmo de gradiente conjugado para relajar los iones [20]. Las cargas electrónicas en los átomos se calcularon utilizando el análisis de Bader [21].

Como base para la discusión de la estructura del carbón activado, es apropiado considerar la estructura del grafito ideal en el sentido que se aproxima mucho a la unidad estructural básica tanto del carbón activado como del carbón negro [22-24]. La estructura del grafito ideal puede observarse en la Fig.1. Esta estructura está compuesta por un sistema de infinitas capas de hexágonos fusionados. Dentro de cada capa, la distancia del enlace carbono-carbono es 1.415 Å, lo que indica un tercio de carácter de doble enlace. Tres de los cuatro electrones del carbono forman enlaces covalentes regulares con átomos vecinos y están localizados, mientras que el cuarto resuena entre varias estructuras de

enlaces de valencia, dando a cada enlace carbono-carbono un carácter de enlace doble de un tercio. Las fuerzas de van der Waals relativamente débiles actúan entre las capas paralelas para mantener la distancia de separación en aproximadamente  $3.35 \text{ \AA}$ . Las capas de carbono forman una secuencia de apilamiento a-b-a-b-a-b en la que la mitad de los átomos de carbono en cualquier plano se encuentran por encima del centro de los hexágonos en la capa inmediatamente debajo de ella. Los átomos de carbono se superponen directamente en capas alternas. La disposición de los átomos de carbono en los espectros de difracción de cristal de grafito obtenidos para la mayoría de los grafitos naturales indica que esta configuración estructural es de hecho predominante [24].



**Fig. 1.** El arreglo de átomos de carbón en el cristal de grafito.

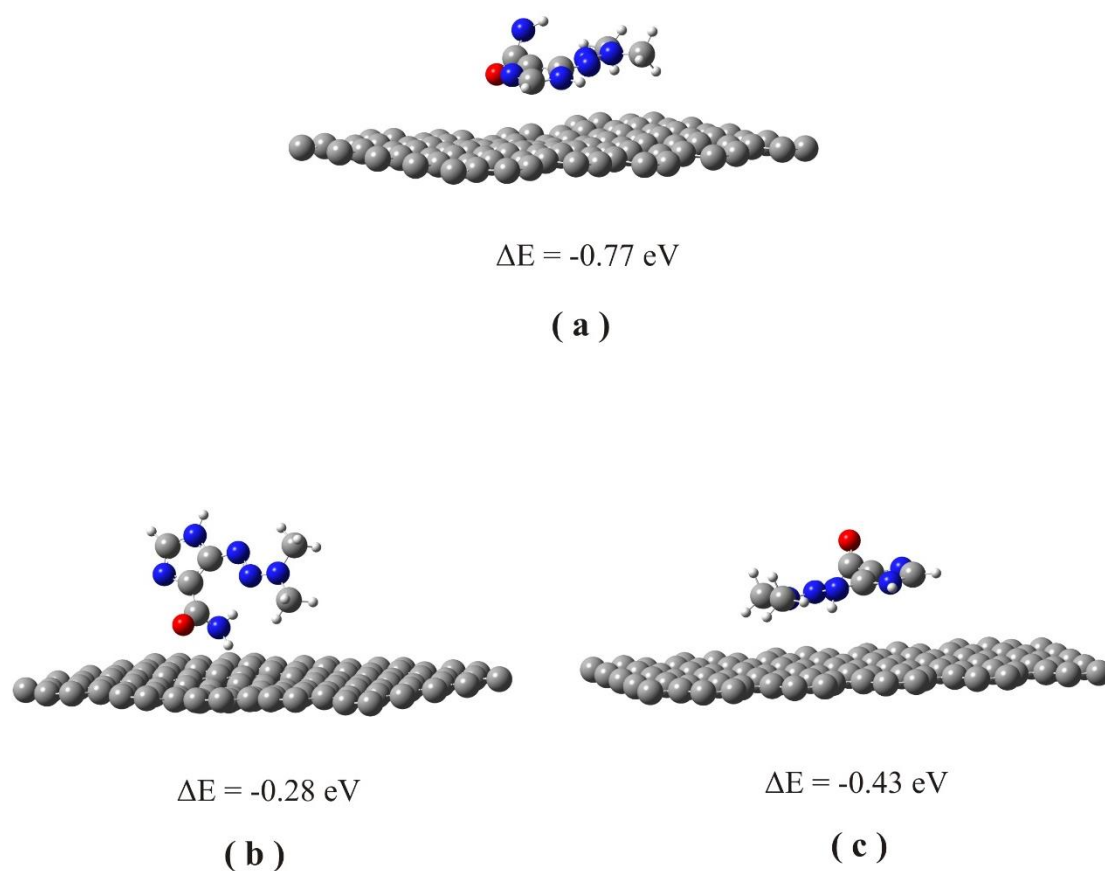
Hemos modelado la superficie con una celda de cinco capas de espesor. El espacio de vacío entre dos celdas repetidas es de  $11 \text{ \AA}$ . Se utilizó un conjunto de puntos k de Monkhorst-Pack  $3 \times 3 \times 1$  para la Zona Brillouin. Durante la optimización, se permitió que la especie adsorbida y las tres primeras capas superficiales se relajaran. Se utilizó un

límite de energía cinética de 400 eV para todos los cálculos y convergencia de la energía total a 1 meV/átomo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se calcularon las diferentes geometrías (relajadas) para la molécula de dacarbazina neutra adsorbida en la superficie del carbón activado. Las configuraciones óptimas se muestran en la Fig. 2. La geometría más estable corresponde a una energía de  $-0.77$  eV (Fig. 2 (a)). La molécula se adsorbe de forma cuasiplanar en la superficie del carbono, con el átomo de oxígeno apuntando hacia la superficie. La otra configuración obtenida corresponde a una energía mínima  $\Delta E = -0.28$  eV (Fig. 2 (b)) donde el fármaco se adsorbe verticalmente con los grupos  $-C=O$  y  $-NH_2$  apuntando hacia la superficie; finalmente, la tercera geometría (Fig. 2 (c)) presenta una energía de  $-0.43$  eV, donde la molécula se adsorbe casi plana con los átomos de nitrógeno apuntando hacia la superficie. Las moléculas están unidas a la superficie del carbono por fuerzas de atracción de van der Waals. Estas fuerzas intermoleculares son débiles y disminuyen al aumentar la distancia entre la superficie y la molécula. En general, las fuerzas de interacción débiles dependen radicalmente de la distancia; la fuerza de interacción disminuye a medida que aumenta la distancia del fármaco a la superficie mientras se produce la adsorción física [25]. Por lo tanto, las interacciones débiles generadas entre la dacarbazina y la superficie de carbono prístino limitarían considerablemente la eficacia del tratamiento medicinal.

Se sabe que, dependiendo del pH, se espera que los conformeros o tautómeros distintivos de un fármaco tengan diferente actividad biológica [26]. Los cálculos DFT ofrecen un enfoque adecuado para responder a la caracterización energética y estructural de los conformeros de fármacos. Entonces, nuestro primer objetivo es investigar la estabilidad de los posibles conformeros del fármaco dacarbazina.

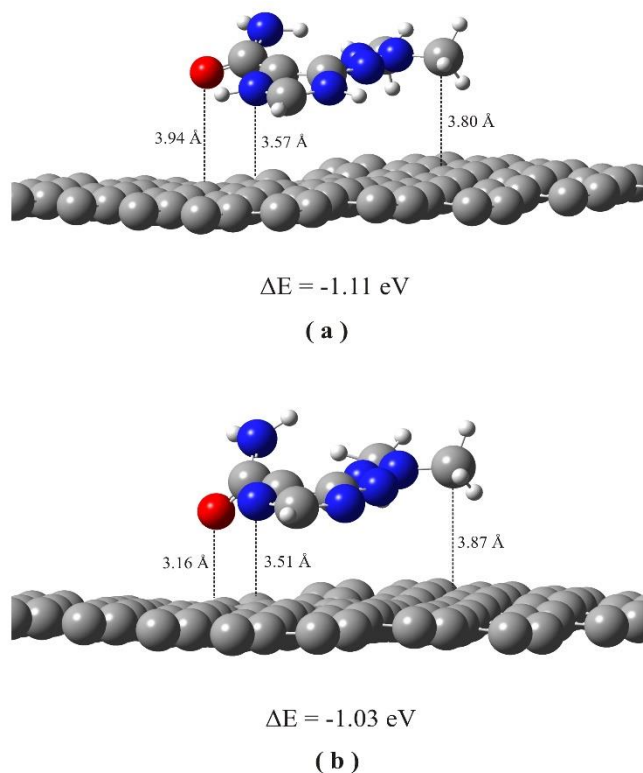


**Fig. 2.** Geometrías optimizadas del fármaco dacarbazina adsorbido en la superficie de carbón activado prístina.

Las geometrías iniciales utilizadas para la optimización de las estructuras se obtuvieron de los datos de difracción de rayos X [46]. La diferencia entre los distintos conformeros está relacionada con la ubicación del segundo hidrógeno en el anillo de imidazol. En la primera especie, el nitrógeno protonado del anillo de imidazol es adyacente al grupo triazeno, mientras que en la otra especie es adyacente al grupo carboxamida.

Los cálculos VASP nos permiten explicar en detalle la adsorción de los conformeros de la dacarbazina. La pequeña energía relativa de ambos conformeros apunta a la posibilidad de coexistencia de estas estructuras, por lo que su interconversión estructural podría esperarse ( $\Delta E = -1.11 \text{ eV}$  vs  $-1.03 \text{ eV}$ ). La presencia de las diferentes

especies moleculares de dacarbazina depende del pH de la solución. Así, al disminuir el valor de pH de la solución predomina la especie protonada, mientras que después de aumentar el valor de pH, la especie desprotonada se vuelve predominante [28].



**Fig. 3.** Geometrías optimizadas de las especies de la dacarbazina (a) protonada y (b) desprotonada, adsorbidas en una superficie de carbón activado prístina.

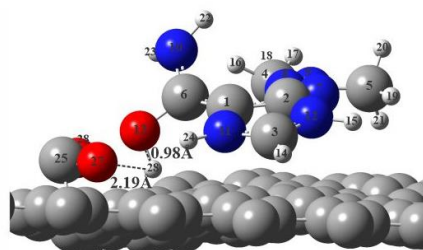
La incorporación de dacarbazina en la estructura del carbón activado funcionalizado con el grupo carboxilo (-COOH) podría permitir futuras aplicaciones en la industria farmacéutica. La dacarbazina es una especie anfótera debido a la presencia de sitios tanto ácidos como básicos en la molécula; por otro lado, el grupo funcional en la superficie se puede protonar/desprotonar con los cambios de pH del medio. La presencia de grupos carbonilo/amina activos en la molécula y grupos carboxilo en la superficie pueden contribuir a la formación de interacciones fármaco-superficie más favorables.

Las aplicaciones potenciales del material funcionalizado resultante para la adsorción del fármaco se estudiaron calculando las distancias de enlace, la energía de adsorción y prediciendo el comportamiento de liberación de las especies protonada, neutra y desprotonada en los rangos de condiciones de pH: ácido, neutro y básico, respectivamente.

A pH bajo, la dacarbazina tiene carga positiva debido a la protonación que experimenta la molécula. La superficie funcionalizada con carboxilo (-COOH) actúa como centro de atracción para la molécula protonada a través de enlaces hidrógeno e interacciones electrostáticas, que dan como resultado una menor energía de adsorción ( $\Delta E = -2.91$  eV) con la cual podría esperarse una liberación más controlada (Fig. 4 (a)).

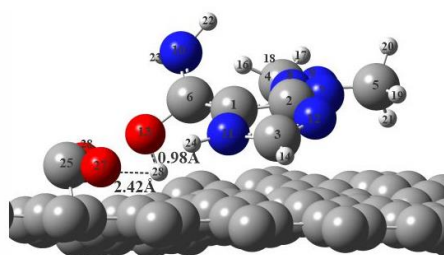
A pH neutro, la molécula se encuentra neutra (Fig. 4 (b)). El proceso de adsorción se produce con un aumento de la energía del sistema ( $\Delta E = -2.06$  eV). Entonces, es de esperar un aumento en la tasa y la cantidad de fármaco liberado atribuido a la disminución de las interacciones electrostáticas entre la dacarbazina neutra y los grupos -COOH en la superficie. A pH básico, la dacarbazina tiene una mayor carga negativa debido a la desprotonación que experimenta la molécula (Fig. 5 (c)). Además, dado que los grupos carboxílicos se ionizan (-COO<sup>-</sup>) a un pH alto, se produce repulsión electrostática entre la molécula desprotonada y el grupo -COO<sup>-</sup> en la superficie; en consecuencia, es de esperar que la velocidad de liberación del fármaco aumente. En consecuencia, este proceso presenta la energía de adsorción más alta ( $\Delta E = -0.97$ eV).

Nuestra atención se centra en la dacarbazina neutra y sus dos posibles conformadores, en su estabilidad y energía cuando son absorbidos sobre la superficie funcionalizada.



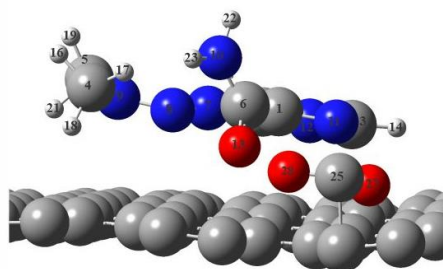
$$\Delta E = -2.91 \text{ eV}$$

( a )



$$\Delta E = -2.06 \text{ eV}$$

( b )



$$\Delta E = -0.97 \text{ eV}$$

( c )

**Fig. 4.** Especies de dacarbazina encontradas a diferentes pH: (a) protonada, (b) neutra, (c) desprotonada, adsorbidas sobre la superficie de carbón activado funcionalizada. Las interacciones puente hidrógeno y la longitud de los enlaces se indican en (a) y (b).

En consecuencia, seleccionamos las geometrías optimizadas correspondientes para realizar los cálculos de la estructura electrónica (ver Tabla 1; la referencia para los átomos se puede ver en la Fig. 4). Los cálculos muestran que el reordenamiento electrónico en la especie protonada ocurre principalmente en los átomos C4, C5, C6 y N10. Cuando la molécula dacarbazina se adsorbe en la superficie, estos átomos aumentan



su carga; mientras que los átomos C1, N7, N9 y O13 de la dacarbazina disminuyen su carga electrónica a medida que el fármaco se adsorbe en la superficie funcionalizada.

A pH neutro, podemos observar un aumento importante de la carga en los átomos C1, C3, C5, C6, N8, N10 y O13, y una disminución en la carga de los átomos C2 N9 y N11 de la dacarbazina. A pH básico, hay principalmente un aumento de carga en los átomos C1, N9, N11 y N12, y una pérdida de carga electrónica en el átomo N7 de la dacarbazina desprotonada (ver Tabla 1). Se presenta un mayor intercambio de carga cuando se adsorben las especies protonada y neutra sobre la superficie funcionalizada. Esto está de acuerdo con las energías de adsorción más bajas encontradas para estas especies. También hay cambios importantes en los átomos de hidrógeno de la dacarbazina: H15, H18 y H20 en el fármaco protonado; H14, H21 y H22 en la especie neutra; y H14, H18 y H19 en la molécula desprotonada. Estos átomos modifican su carga después de la adsorción contribuyendo principalmente a la estabilización de la dacarbazina en la superficie de carbono funcionalizada.

Los átomos de oxígeno del grupo funcional carboxilo (O26 y O27) aumentan su carga electrónica una vez que el fármaco ha sido adsorbido, mientras que el átomo de carbono (C25) disminuye su carga cuando se adsorbe tanto la especie protonada como la neutra (ver Tabla 1). Por otro lado, se evidencian pocos cambios en el grupo carboxilo cuando la especie desprotonada se absorbe en la superficie funcionalizada.

Los mayores cambios se observan cuando la dacarbazina protonada y neutra se adsorben, de acuerdo con las mejores energías de enlace obtenidas para estos sistemas.

**Tabla 1.** Carga parcial en los átomos de la molécula dacarbazina protonada, neutra y desprotonada en la superficie del carbono funcionalizada con carboxilo.

Átomos de dacarbazina	Protonada aislada	Protonada adsorbida sobre la superficie	Neutra aislada	Neutra adsorbida sobre la superficie	Desprotonada aislada	Desprotonada adsorbida sobre la superficie
C1	0.7344	0.8081	1.3557	0.7593	1.5923	1.4912
C2	2.5185	2.4604	2.1935	2.7568	2.6626	2.6415
C3	2.4357	2.3708	2.6651	2.5066	2.6499	2.6983
C4	0.7531	0.6567	0.6945	0.6730	0.6234	0.6271
C5	0.7300	0.6151	0.6518	0.5283	0.5743	0.5224
C6	2.7873	2.1916	2.8316	2.4249	2.8073	2.7548
N7	-1.8097	-1.7394	-1.4421	-1.3803	-1.4030	-1.3250
N8	-0.1506	-0.1312	-0.0483	-0.1676	-0.0626	-0.0736
N9	-1.5840	-1.4034	-1.4364	-1.3191	-1.2666	-1.4124
N10	-3.0695	-3.1542	-3.0082	-3.1044	-2.9891	-2.9768
N11	-2.8988	-2.8613	-2.9976	-2.8341	-2.8984	-2.9387
N12	-2.9226	-2.9708	-2.9375	-2.9881	-2.9678	-3.0422
O13	-1.9165	-1.8534	-1.8597	-1.9502	-1.8310	-1.8453
H14	0.9992	0.9991	0.9993	0.1822	0.1092	0.0474
H15	0.1643	0.2316	-----	-----	-----	-----
H16	0.0271	0.0078	0.0245	0.0191	0.0419	0.0259
H17	0.0445	0.0666	0.0172	0.0374	0.0741	0.0533
H18	0.0527	0.1051	0.0521	0.0735	0.0744	0.1265
H19	0.0384	0.0626	0.0752	0.0785	0.0274	0.0888
H20	-0.0171	0.0397	0.0557	0.0521	0.0374	0.0453
H21	0.0843	0.0835	0.0604	0.1459	0.1454	0.1525
H22	0.9995	0.9994	0.0540	0.9994	0.9995	0.9992
H23	0.9999	0.9999	0.9994	0.9995	0.9996	0.9994
H24	0.9997	1.0000	0.9998	1.0000	-----	-----

Átomos de Carboxilo	Carboxilo aislado	Luego de adsorber la molécula protonada	Luego de adsorber la molécula neutra	Ion hidroxilo aislado	Luego de adsorber la molécula deprotonada
C25	2.5166	2.5667	2.5466	2.5033	2.5029
O26	-1.8111	-1.9999	-2.0230	-2.0017	-2.0146
O27	-1.9271	-2.0228	-1.9915	-2.0121	-2.0079
H28	0.9999	1.0000	1.0000	-----	-----

Los resultados muestran que no solo la carga del fármaco debe considerarse como parámetro importante para determinar su capacidad de adsorción en el carbón activado. Dependiendo de la afinidad química entre la especie farmacéutica y la superficie, cambios importantes en la adsorción pueden tener lugar. Por otro lado, este hecho se debe principalmente al grupo oxígeno incorporado a la matriz de carbono. El oxígeno, además de atraer átomos de moléculas polares, también puede reaccionar con grupos funcionales de la molécula, especialmente con carbonilos y aminas, dando lugar a fuertes fuerzas de

adsorción. Los grupos funcionales -COOH en la superficie del carbono, que contienen oxígeno, actúan como sitios activos y alteran el equilibrio de electrones de la superficie del carbono. La basicidad y acidez de la superficie del carbono juega un papel importante en las propiedades de sorción. Se sabe que la basicidad alta se correlaciona con una alta absorción de gases ácidos (por ej., HCl, SO<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> gaseosos), aniones inorgánicos (por ej., perclorato) y compuestos orgánicos aromáticos (por ej., benceno y tolueno) [29-31]. El origen de la basicidad/acidez en las superficies de carbono es un tema de investigación en curso [32].

El carbón activado se presenta como un material prometedor para la adsorción y liberación de la dacarbazina (y fármacos de polaridad similar). El carbono funcionalizado es adecuado como portador de liberación controlada para las especies, neutra y cargadas del fármaco, debido a la presencia de interacciones electrostáticas y de enlace hidrógeno entre la superficie funcionalizada con carboxilo y los grupos carbonil | amina / imina de la molécula. Las propiedades químicas y físicas de la superficie de carbono cambian mediante la funcionalización; por otro lado, los grupos amina se convierten en especie imina, y viceversa, y pueden actuar como grupo anfótero, según el pH del medio.

## CONCLUSIONES

Las interacciones débiles entre el fármaco dacarbazina y la superficie prístina de carbono limitarían considerablemente la eficacia del tratamiento. Por el contrario, la presencia del grupo funcional carboxilo en la superficie del carbono tiene un efecto significativo en la adsorción del fármaco a pH neutro y ácido. Cuando se funcionaliza la superficie, la molécula se adsorbe más fuertemente en comparación con la adsorción en la superficie de carbono prístina. El cambio en el pH puede causar una desprotonación / protonación de los grupos funcionales amina en la molécula y en el grupo funcional -COOH de la superficie, que conduce a un cambio en la carga de estos grupos. De acuerdo

con esto, a pH ácido, el fármaco dacarbazina protonado es atraído por los grupos carboxílicos (-COOH) de la superficie a través de enlaces puente hidrógeno e interacciones electrostáticas, que resultan en la energía de adsorción más baja. A pH neutro, las interacciones electrostáticas disminuidas entre la molécula neutra y el grupo -COOH causan una disminución en la energía de adsorción. Finalmente, a un pH básico, la fuerte repulsión electrostática entre el fármaco desprotonado y el grupo ionizado (-COO<sup>-</sup>) en la superficie da como resultado la mayor energía de adsorción para el fármaco dacarbazina en la superficie de carbono funcionalizada.

## REFERENCIAS

1. D'incan M., Souteyrand P., *Ann. Dermatol. Venereol* 128 (2001) 517.
2. Legha S. S., *Semin. Oncol.* 16 (1989) 34.
3. Tarhini A. A., Agarwala S. S., *Dermatol. Ther.* 19 (2006) 19.
4. Kumar S. G., Narayana K., Bairy K. L., D'Souza U. J. A., Samuel V. P., Gopalakrishna K., *Mutat. Res.* 607 (2006) 240.
5. Marchesi F., Turriziani M., Tortorelli G., Avvisati G., Torino F., De Vecchis L., *Pharmacol. Res.* 56 (2007) 275.
6. Sanada M., Takagi Y., Ito R., Sekiguchi M., *DNA Repair* 3 (2004) 413.
7. Rodriguez-Reinoso F., *Carbon* 36 (1998) 159.
8. Wigmans T., in *Carbon and Coal Gasification*, edited by Figueiredo J. L. and Moulijn J. A. (Martinus Nijhof Publishers, Dordrecht, The Netherlands) (1986), pp. 559.
9. Nielsen Lilja, Biggs Mark J., Skinner William, Bandosz Teresa J., *Carbon*, 80 (2014) 419.
10. Zhi Y., Liu J., *Chemosphere* 144 (2016) 1224.
11. <https://www.vasp.at/>
12. Kresse G., Hafner J., *Phys. Rev. B.* 47 (1993) 558.

13. Kresse G., Hafner J., Phys. Rev. B. 49 (1994)14251.
14. Kresse G., Furthmuler J, Comput. Mater. Sci. 6 (1996) 15.
15. Kresse G., Furthmuler J., Phys. Rev. B. 54 (1996) 11169.
16. Grimme S. J., Comput. Chem. 27 (2006) 1787.
17. Kresse G., Joubert D., Phys. Rev. B. 59 (1999)1758.
18. Perdew J. P., Burke K., Ernzerhof M., Phys.Rev. Lett. 77 (1996) 3865.
19. Perdew J. P., Burke K., Ernzerhof M., Phys.Rev. Lett. 78 (1997) 1396.
20. Press W. H., Flannery B. P., Teukolsky S. A., Vetterling W. T., Numerical Recipies, Cambridge University Press, New York, 1986.
21. Tang W., Sanville E. y Henkelman G., J. Phys.: Condens. Matter. 21 (2009) 84204.
22. Wolff W. F., J. Phys. Chem 63 (1959) 653.
23. Heckman F. A., Rubber Chem. Technol. 37 (1964) 1245.
24. Walker P. L. jr., Am. Sci. 50 (1962) 259.
25. Koehlert K., Activated Carbon Fundamentals and New Applications, Chemical Engineering, 2017.
26. Balsamo A., Crotti P., Lapucci A., Macchia B.,Macchia F.,Del Tacca M.,Mazzanti L., Ceserani R., J. Med. Chem. 22 (1979) 738.
27. Freeman H. C., Hutchinson D., Acta Crystallogr. B 35 (1979) 2051.
28. Chi,s M., Baia M., Cainap C., Chi,s V., Studia UBB Physica, 61 (LXI), issue No. 1 (2016) 9.
29. Shafeeyan M. S., Daud W. M. A. W., Houshmand A., Shamiri A., J. Anal. Appl. Pyrolysis. 89 (2010) 143.
30. Mangun C. L., Benak K. R., Economy J., Foster K. L., Carbon. 39 (2001) 1809.
31. Wibowo N., Setyadi L., Wibowo D., Setiawan J., Ismadji S., J. Hazard. Mater. 146 (2007) 237.

32. Tascon J. M. D., Novel Carbon Adsorbents, Elsevier, Oxford, 2012.

# ESTUDIO DE LA ADSORCIÓN DEL FÁRMACO MESALAZINA EN GRAFENO FUNCIONALIZADO CON LOS GRUPOS AMINO Y CARBOXILO

\* Publicado en Diamond & Related Materials 110 (2020) 108107.

## RESUMEN

En este capítulo proponemos diferentes superficies de grafeno para modificar la administración del fármaco mesalazina. La adsorción en grafeno prístino y en grafeno funcionalizado con grupos amino y grupos amino-carboxilo se analiza al nivel de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Se observan resultados concluyentes con respecto a la ventaja de utilizar la superficie de grafeno funcionalizada con grupos amino-carboxilo debido a su mayor estabilidad en la energía de adsorción en comparación con las energías más altas obtenidas para el grafeno prístino y funcionalizado con el grupo amino. Los principales cambios en la adsorción se pueden atribuir a la modificación en los orbitales HOMO-LUMO de la mesalazina a pH básico, y a la disminución del ancho entre las bandas de conducción y de valencia en el espectro DOS del grafeno bifuncionalizado, que facilita las interacciones entre el fármaco y la superficie.

## INTRODUCCIÓN

El ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) es un fármaco antiinflamatorio ampliamente utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades [1-5]. Generalmente, el 5-ASA se administra por vía oral [6] y se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino delgado. Sin embargo, para el tratamiento, la adsorción de 5-ASA a nivel del intestino grueso y el colon es especialmente importante [7]. Las dosis elevadas del fármaco pueden producir

efectos secundarios y problemas de resistencia; por otro lado, muchos pacientes pueden recaer [8], lo que enfatiza la importancia de los tratamientos que faciliten la administración eficaz del fármaco. El diseño de nuevos sistemas de administración de medicamentos es un desafío a superar con el objetivo de encontrar estrategias terapéuticas que disminuyan la frecuencia de administración y aumenten la eficiencia de los medicamentos. Se han propuesto diferentes materiales porosos para modificar la administración de los fármacos debido a su biocompatibilidad y bajo costo [9-13]. Se han realizado varios estudios sobre la interacción entre fármacos y diferentes tipos de arcillas utilizadas como nanoportadores [14, 15]. En particular, se han llevado a cabo algunas investigaciones experimentales para analizar la interacción entre el fármaco 5-ASA y los nanotubos de halloysita [16-19]. Por otro lado, la funcionalización puede mejorar las propiedades de adsorción de los portadores porosos. Por ejemplo, la sílice MCM-41 se modificó con grupos amino y amino-carboxílicos [20]. El recubrimiento posterior de las nanopartículas bi-funcionalizadas (amino-carboxílicas) con alginato de sodio revela que la tasa de liberación del fármaco depende del pH. Además, se observó que podría lograrse la reducción del daño de la mucosa [20]. Otro estudio reveló que la capacidad de adsorción y el comportamiento de liberación de la gemcitabina dependen en gran medida del tipo de los grupos funcionales presentes [21]. El material carboxílico-funcionalizado mostró una mayor carga de fármaco debido a la interacción más fuerte entre la gemcitabina y el portador funcionalizado. Se encontró que la funcionalización de la superficie produce una disminución significativa de la tasa de liberación del fármaco y que las muestras funcionalizadas con grupos carboxílicos muestran una tasa de liberación más lenta en contraste con las muestras funcionalizadas con el grupo amino [21]. Los materiales de carbono, incluidos los nanotubos y las heteroestructuras, han recibido una gran atención en la nanotecnología debido a sus propiedades y características particulares.



En los últimos años se han publicado nuevas investigaciones que han producido un avance significativo en el estudio de estos materiales [22-30]. Hoy en día, los materiales porosos a base de carbono se usan comúnmente en la práctica debido a su bajo costo y gran disponibilidad. A pesar de las ventajas significativas, la baja solubilidad de los materiales de carbono es el principal retraso en su uso para aplicaciones biológicas [31-33]. Para superar este problema, los materiales de carbono pueden ser modificados por dopaje o funcionalización que son formas efectivas de activar la superficie [34-38]. La introducción de grupos funcionales, como los grupos carboxilo y amino, no solo puede mejorar la solubilidad del grafeno, sino que también resulta útil para el enlace químico/físico con otras especies (biomoléculas, compuestos inorgánicos, polímeros) [39-42]. Hay que considerar que se han realizado varios estudios utilizando una especie química funcional, en contraposición a la funcionalización con dos o más grupos (multifuncionalización) que es aspecto muy poco investigado en la actualidad. La multifuncionalización de los nanotubos de carbono se puede realizar mediante la introducción de diferentes grupos en las paredes del carbono [43]. Al momento se han empleado eficazmente diferentes estrategias para la multifuncionalización [44-47]. La formación de grafeno con grupos carboxilo y amino en su superficie es un paso vital para unir a las superficies de carbono con moléculas de compuestos. A pesar de la importancia de estas investigaciones para la ciencia de superficies, la mejora de la adsorción a través de la multifuncionalización aún está poco explorada. Los estudios computacionales pueden aportar al estudio de los fenómenos que intervienen durante la adsorción para contribuir al conocimiento de nuevos materiales bi-funcionalizados. El objetivo de este trabajo es estudiar las interacciones entre las superficies de grafeno prístino y funcionalizado con grupos amino-carboxilo, con el fármaco modelo mesalazina; utilizando cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

## METODOLOGÍA Y MODELO COMPUTACIONAL

Los cálculos se realizaron utilizando el programa Viena ab initio Simulation Package (VASP) [48]. Se aplicó la corrección de Grimme-D2 y el método de PAW (Projector-augmented wave) para las interacciones iónicas, mientras que los efectos de intercambio y correlación fueron calculados con la aproximación del gradiente generalizado (GGA), utilizando el funcional desarrollado por Perdew – Burke – Ernzerhof (PBE). La energía de corte de las ondas planas fue fijada en 400 eV. Se utilizó una malla de punto k de acuerdo al esquema propuesto por Monkhorst-Pack equivalente a  $3 \times 3 \times 1$  para la zona de Brillouin, que permite la convergencia de 1 meV/átomo en la energía y la fuerza.

Hemos simulado la superficie con una celda de cinco capas de grafeno. Se consideró una convergencia rápida y razonable en cooperación práctica entre la precisión y el tiempo de cálculo. La superficie posee dimensiones de  $18 \text{ \AA} \times 18 \text{ \AA} \times 14 \text{ \AA}$  y está separada en la dirección normal por una región de vacío. El ancho de este espacio se seleccionó para evitar la interacción entre las celdas. Observamos que una distancia de  $30 \text{ \AA}$  es adecuada para eliminar la interacción entre celdas adyacentes. Se utilizó una celda de  $(20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA})$  para obtener la energía del fármaco mesalazina aislado. La especie se ubicó en la capa superior de la celda y la geometría se optimizó junto con las tres capas superficiales. Hemos considerado variadas posiciones y orientaciones iniciales para la molécula en los diferentes sitios de las superficies, para asegurarnos de haber identificado la estructura adsorbato/sustrato de menor energía. Aquí presentamos y discutimos las geometrías más estables. La visualización de los resultados y los gráficos se realizó utilizando el programa Gauss View 05 [49]. Las geometrías optimizadas se utilizaron para obtener los gráficos de los orbitales moleculares de frontera (FMO) y la densidad de estados (DOS).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

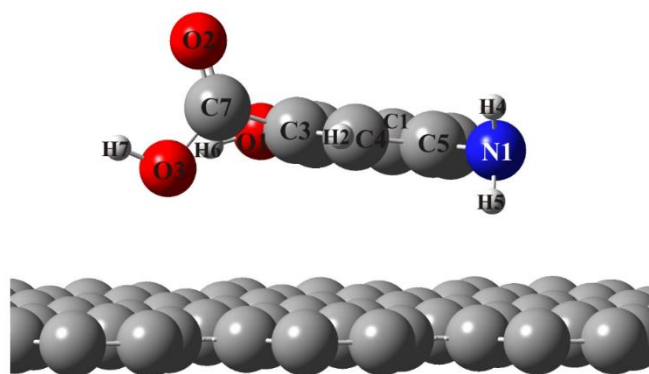
La molécula de mesalazina posee un anillo de carbono conteniendo grupos carboxilo, amina e hidroxilo. Su estructura es similar a la del ácido acetilsalicílico (aspirina), solo que contiene el grupo funcional amino en la posición *para* del grupo carboxílico del anillo bencilo. Los átomos de oxígeno y nitrógeno en la mesalazina tienen una mayor densidad de carga de electrones, convirtiéndose en sitios de atracción favorables para las reacciones. La carga en los átomos de la molécula aislada se puede ver en la Tabla 1.

Se analizó inicialmente la interacción de la molécula mesalazina con la superficie del grafeno prístino. Después de la optimización estructural completa, hemos encontrado la configuración más estable mostrada en la Fig. 1. Es importante enfatizar que se ha reportado una geometría similar para el benceno y otras moléculas aromáticas en el grafeno [50-52]. El anillo aromático está dispuesto coplanar a la superficie y es débilmente atraído por los anillos de carbono del grafeno a través de la fisisorción (-0.53 eV).

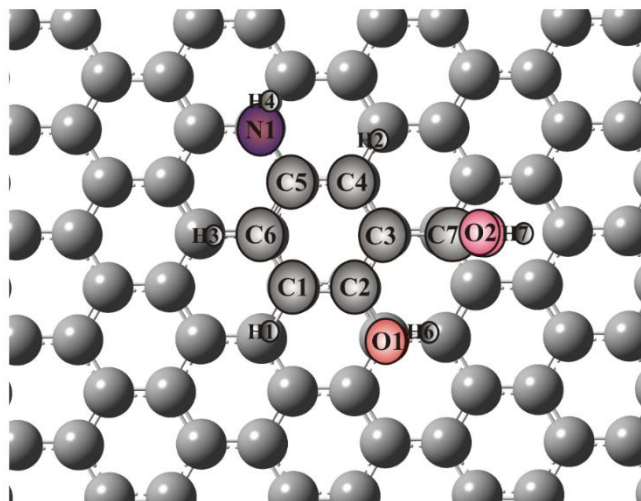
La molécula no se adsorbe de manera significativa en el grafeno prístino y solo experimenta una adsorción física por interacciones del tipo  $\pi$ - $\pi$ . Estos enlaces contribuyen a las interacciones en el grafeno y también se han observado en otras estructuras porosas. Las interacciones  $\pi$  -  $\pi$ , y también CH -  $\pi$ , con varios iones metálicos, biomoléculas y moléculas pequeñas, se han analizado en varios estudios [53-56].

**Tabla 1.** Cargas de la molécula mesalazina, aislada y adsorbida sobre superficies de grafeno (GR), grafeno funcionalizado con  $-NH_2$  (GR- $NH_2$ ), grafeno funcionalizado con  $-NH_2-COOH$  (GR- $NH_2-COOH$ ) y grafeno funcionalizado con  $-NH_2-COO^-$  (GR- $NH_2-COO^-$ )

Átomos de mesalazina	Aislada	GR	GR- $NH_2$	GR- $NH_2-COOH$	GR- $NH_2-COO^-$
C1	0.069	0.094	-0.065	0.135	0.142
C2	0.606	0.705	0.796	0.830	0.911
C3	0.112	-0.057	-0.041	-0.031	0.104
C4	-0.130	-0.033	-0.027	-0.046	-0.080
C5	0.474	0.896	0.918	1.056	1.112
C6	0.017	0.167	0.278	-0.079	-0.105
C7	2.609	2.738	2.654	2.652	-0.104
H1	0.060	0.040	0.126	0.052	0.063
H2	0.050	0.048	0.046	0.109	0.124
H3	0.054	0.021	0.027	0.060	0.046
H4	0.971	0.999	0.999	0.999	0.999
H5	0.984	1.000	0.999	0.999	0.999
H6	0.994	0.999	0.999	0.999	0.999
H7	0.985	0.999	0.999	0.999	-----
N1	-2.293	-2.971	-2.972	-2.933	-2.894
O1	-1.760	-1.840	-1.838	-1.899	-1.905
O2	-1.739	-1.926	-1.879	-1.920	-1.791
O3	-2.066	-1.899	-1.884	-1.856	-1.782



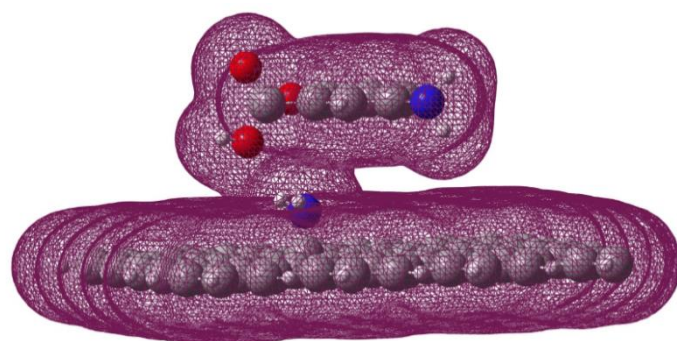
(a)



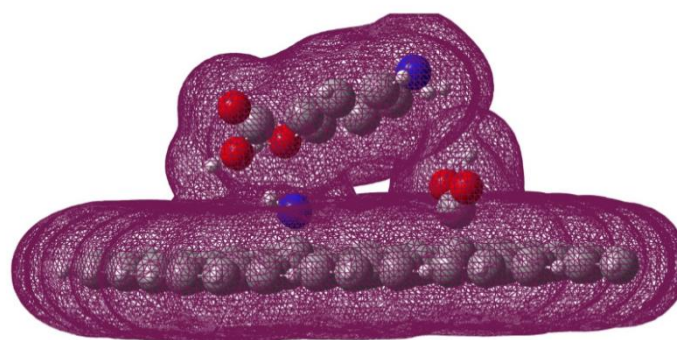
(b)

**Fig. 1.** (a) Vistas lateral y (b) superior de la molécula mesalazina adsorbida en la superficie de grafeno prístino. (Referencia de los átomos para la Tabla 1).

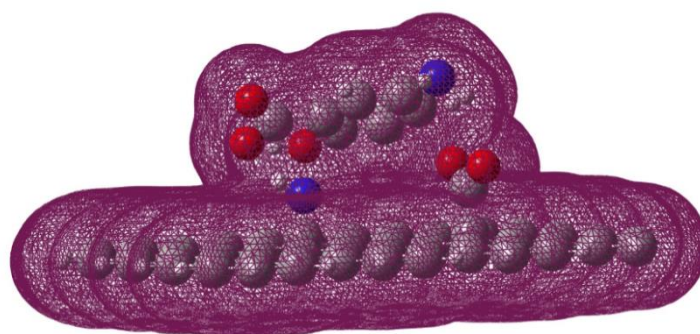
Los cambios en la adsorción ahora se analizan cuando la superficie del grafeno se funcionaliza con grupos amino ( $-NH_2$ ) (ver Fig. 2 (a)). Como podemos observar, el grupo carboxílico de la molécula se encuentra en la zona cercana al grupo funcional amino, pero lejos como para formar una interacción.



( a )

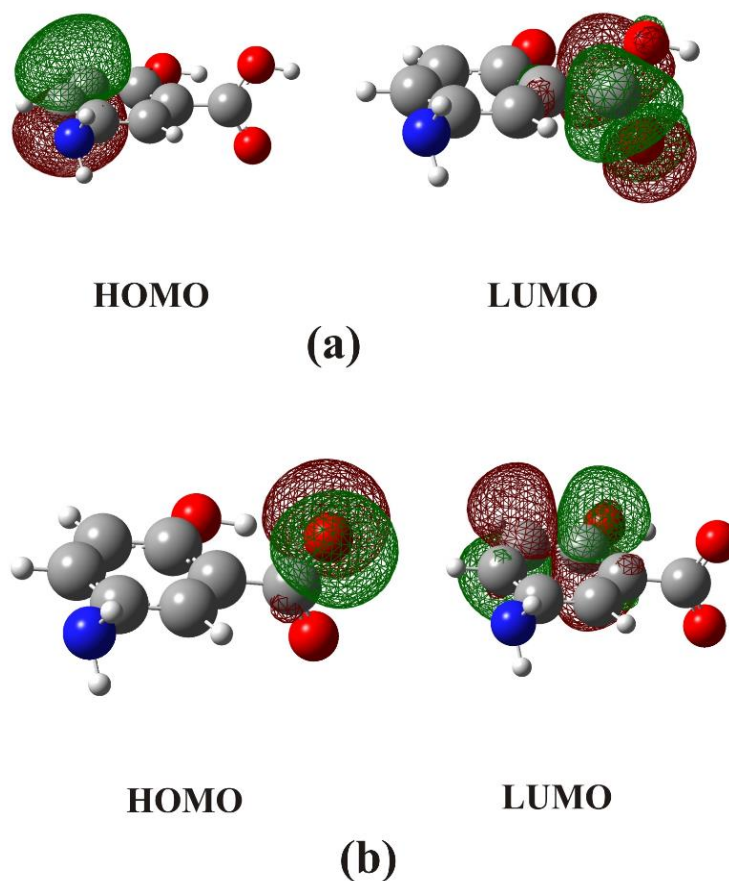


( b )



( c )

**Fig. 2.** Densidad electrónica total de la mesalazina adsorbida en las superficies de grafeno funcionalizadas con los grupos (a)  $\text{-NH}_2$ , (b)  $\text{-NH}_2\text{-COOH}$  y (c)  $\text{-NH}_2\text{-COO}^-$ , respectivamente.



**Fig. 3.** Orbitales HOMO y LUMO de molécula aislada de mesalazina (a) neutra y (b) desprotonada.

Se observa que la energía de adsorción de la mesalazina en la superficie del grafeno amino-funcionalizada es cuasi inestable (-0.17 eV), y superior a la de la superficie sin funcionalizar. Esto puede deberse a factores estéricos, ya que la presencia del grupo amino provoca el alejamiento de la molécula a la superficie y, en consecuencia, los electrones  $\pi$  del grafeno no están disponibles para generar interacciones con los electrones deslocalizados del anillo aromático del fármaco. Finalmente, la energía de adsorción del fármaco en la superficie de grafeno funcionalizada con grupos  $\text{-NH}_2$  y  $\text{-COOH}$  es -1.09 eV (Fig. 2 (b)), resultando menor que en los sistemas estudiados previamente. La presencia de ambos grupos funcionales aumenta la posibilidad de formar interacciones puente hidrógeno. El grupo  $\text{-NH}_2$  de la molécula se ubica cerca del grupo funcional -

COOH de la superficie, mientras que el grupo -COOH de la molécula se ubica cerca del grupo funcional -NH<sub>2</sub> de la superficie, favoreciendo la formación de enlaces hidrógeno entre los grupos de la molécula y la superficie. Hemos corroborado que pueden formarse siete enlaces hidrógeno entre los átomos de oxígeno, nitrógeno e hidrógeno del fármaco mesalazina y los grupos -NH<sub>2</sub>/-COOH de la superficie; las distancias de enlace hidrógeno se encuentran entre 2.50 Å (valor mínimo) y 3.49 Å (valor máximo).

Los cambios en el pH pueden generar cambios en el adsorbato y en las estructuras adsorbentes. La mesalazina neutra presenta los orbitales HOMO-LUMO distribuidos principalmente en los átomos de carbono cercanos al grupo amino y en el grupo carboxilo (ver Fig. 3). Sin embargo, a pH alto predomina la especie desprotonada de la mesalazina y domina el grupo carboxilato cargado negativamente (-COO<sup>-</sup>) en la superficie. Cuando se desprotona la molécula, tienen lugar interacciones de repulsión/ atracción entre las cargas restantes en la molécula y se modifica la ubicación molecular, lo que da como resultado cambios en los orbitales HOMO-LUMO. En consecuencia, cuando la molécula está desprotonada, los orbitales de frontera se distribuyen en el grupo carboxilo y otros átomos de carbono del anillo aromático; esta distribución extendida permite una mejor interacción de la molécula con el grafeno y sus grupos funcionales obteniendo como consecuencia la menor energía de adsorción (- 1.60 eV) (Fig. 2 (c)). La molécula se adsorbe más plana y cercana a la superficie. Por un lado, esta geometría promueve las interacciones CH -  $\pi$  entre la molécula y la superficie del grafeno. Por otro lado, las distancias más cortas de los enlaces hidrógeno formados favorecen la interacción fármaco-superficie, por lo que resulta ser más estable. Este es un hecho importante teniendo en cuenta que para el tratamiento de ciertas enfermedades (por ejemplo, intestino inflamatorio), la mesalazina debe administrarse a un alto pH de los fluidos intestinales y las interacciones más fuertes producen una liberación más lenta, que es mejor para el



tratamiento. No obstante, todavía se espera que la velocidad de liberación sea relativamente rápida (la diferencia de energía es aproximadamente 0.5 eV más estable a un pH más alto). Por otro lado, la diferencia en la energía de adsorción es aproximadamente 1.1 eV más estable en el grafeno bi-funcionalizado que en el grafeno prístino.

Se encuentran resultados en la literatura para la mesalazina adsorbida en sílice funcionalizada y no funcionalizada [20]. La adsorción de mesalazina en materiales funcionalizados, MCM-41-NH<sub>2</sub> y MCM-41NH<sub>2</sub>-COOH, se encontró más rápida e independiente de su funcionalización [20]. El proceso se modificó después del recubrimiento de las partículas portadoras; los perfiles mostraron que la tasa de liberación fue ligeramente menor en comparación con los no revestidos. En general, se espera que la modificación del grafeno con grupos amino y carboxílico aumente la adsorción de fármacos con propiedades ácidas y básicas, respectivamente. En la literatura se encuentran resultados similares trabajando con otros materiales de sílice porosa [57-62]. También se ha investigado el rendimiento de las muestras de SBA-15 funcionalizadas con grupos amino y carboxílico en la adsorción y liberación del fármaco anticancerígeno gemcitabina [21]. Los resultados revelaron que la funcionalización de la superficie conduce a la mejora de la capacidad de carga del fármaco en comparación con el material SBA-15 prístino. Esto se atribuye a la fuerte interacción entre el fármaco y la superficie de las muestras funcionalizadas. Además, la adsorción de gemcitabina en las muestras modificadas mostró dependencia del tipo de grupos funcionales, y se observó que la velocidad de liberación del fármaco de las muestras modificadas que contienen grupos -NH<sub>2</sub> depende del pH. Por el contrario, el material funcionalizado con el grupo carboxílico tiene una velocidad de liberación más lenta. Los autores concluyen que, al controlar las

propiedades superficiales de la zeolita SBA-15, es viable preparar portadores de fármacos con las características de carga/liberación requeridas [21].

La carga electrónica se utiliza para relacionar la interacción entre el fármaco y la superficie, y para encontrar potenciales sitios de reacción. El objetivo de este análisis es presentar una predicción del reordenamiento de los electrones cuando la molécula se adsorbe en las diferentes superficies en comparación con la molécula aislada. La Tabla 1 muestra la carga en los átomos individuales de la molécula mesalazina (ver la referencia de los átomos en la Fig. 1). La mesalazina tiene átomos reactivos que ayudan a la adsorción de la molécula en la superficie del grafeno. Contiene átomos de nitrógeno y oxígeno que podrían desprotonarse/protonarse fácilmente. La diferencia en la densidad electrónica indica que durante la adsorción hay un reordenamiento de la densidad electrónica de acuerdo con las nuevas interacciones. Conforme a los cálculos, los cambios en la población de los orbitales atómicos cuando el fármaco se aproxima a la superficie, tienen lugar principalmente en los átomos de la mesalazina más cercanos a la superficie. En general, los cambios son pequeños de acuerdo con la energía obtenida para todos los sistemas estudiados y aumenta ligeramente a medida que el sistema gana estabilidad con la bi-funcionalización. Por otro lado, el grafeno no reacciona químicamente con la molécula, por lo que el fármaco no modifica su estructura durante la adsorción en los grafenos prístino y funcionalizado.

El método ATR FT-IR se utilizó para investigar la interacción entre la molécula de mesalazina y los portadores MCM-41 modificados con grupos amino y carboxílico [1]. Los espectros FT-IR de las muestras MCM-41NH<sub>2</sub>-mesalazina y MCM-41NH<sub>2</sub>COOH-mesalazina se presentan similares a los de la mesalazina aislada, lo que indica que no hay interacción entre los portadores funcionalizados y la molécula de mesalazina. Los resultados muestran que la mesalazina se localiza en los poros y no puede

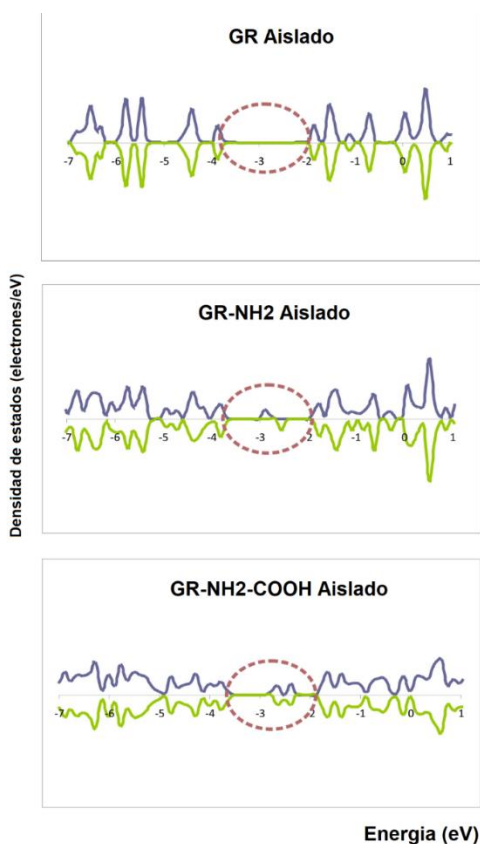
reaccionar con los grupos funcionales. Por otro lado, los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de MCM-41 $\text{NH}_2$  y MCM-41 $\text{NH}_2\text{COOH}$  cargados con mesalazina se comparan con el espectro de mesalazina aislada [1]. No se observan cambios de desplazamiento químico de la señal del grupo carboxílico de la mesalazina en los espectros. Estos resultados apoyan la idea que no existe interacción química entre la molécula del fármaco y los grupos funcionales en la sílica, y está de acuerdo en este aspecto con nuestros resultados obtenidos para las superficies de grafeno estudiadas.

Hemos calculado la densidad de estados (DOS) del grafeno prístino y de las superficies de grafeno funcionalizadas con los grupos amino y amino-carboxílico. Los mayores cambios se pueden ver en la región cercana al nivel de Fermi (ver Fig. 4). Las superficies funcionalizadas presentan mayores cambios en el gráfico DOS en comparación con la superficie de grafeno prístina. Nuevos estados se hacen visibles entre -4 y -2 eV en el grafeno funcionalizado con los grupos amino-carboxílico, disminuyendo el ancho entre las bandas de conducción y de valencia, favoreciendo la interacción entre el fármaco y la superficie. Un trabajo muestra a la sílica SBA-15 funcionalizada con grupos aminopropilo, ácido carboxílico (y otros), con diferentes grados de funcionalización [63]. Para analizar las características de adsorción y liberación molecular se seleccionaron tres moléculas de interés médico (ácido zoledrónico antirresortivo, aminoácido L-triptófano y proteína albúmina sérica bovina). Los aspectos de carga y liberación se estudiaron enfatizando en las interacciones adsorbato-adsorbente, que evidencian el desempeño del adsorbente durante la adsorción y la liberación. Se encontró que el control cuidadoso de la superficie mediante la funcionalización determina la adsorción de la molécula, mientras que la liberación puede ocurrir principalmente por difusión. Por lo tanto, los autores reportan que es viable realizar la carga y liberación de la molécula, diseñando una modificación adecuada de la superficie y ajustando los

requisitos de carga y liberación a la práctica clínica deseada [63]. Por nuestro lado, nuestro estudio DFT evidencia que el análisis de la estructura electrónica (DOS, orbitales fronteras e intercambio de carga) durante la adsorción podría ser una herramienta importante en el estudio de los mecanismos fundamentales de la adsorción de fármacos en materiales porosos ordenados, como las superficies de grafeno.

## CONCLUSIONES

Se han propuesto diferentes superficies de grafeno para la administración de mesalazina como modelo de fármaco, con el fin de contribuir al conocimiento de nuevos materiales porosos bi-funcionalizados. La adsorción del fármaco en grafeno prístino y grafeno funcionalizado con los grupos amino y amino-carboxilo se analiza al nivel de la teoría DFT.



**Fig. 4.** Densidad de estados (DOS) de las superficies de grafeno (GR) funcionalizado y no funcionalizado. Los cambios más importantes están marcados con un círculo.

El anillo aromático de la mesalazina se localiza coplanar a la superficie del grafeno prístino y es atraído débilmente por interacciones del tipo  $\pi$ - $\pi$  (-0.53 eV). Sin embargo, la energía de adsorción es casi inestable (-0.17 eV) cuando la molécula se adsorbe en el grafeno funcionalizado con el grupo amino, ya que el factor de efecto estérico evita la interacción  $\pi$  -  $\pi$  entre la molécula y los anillos superficiales. Por el contrario, se favorece la energía de adsorción de la mesalazina con la superficie de grafeno funcionalizada simultáneamente con los grupos amino y carboxílico (-1.09 eV). Las interacciones adsorbato-sustrato son promovidas por la formación de enlaces hidrógeno entre la molécula y los grupos funcionales de la superficie, que aumentan la estabilidad del sistema. A pH alto, la energía de la mesalazina desprotonada es la más estable (-1.60 eV). Se corrobora con el gráfico de DOS obtenido, donde se observa que la funcionalización disminuye el ancho entre las bandas de conducción y de valencia, facilitando las interacciones entre el fármaco y la superficie. Nuestros resultados sugieren que la condición óptima para la adsorción de la mesalamina, promueve al grafeno bi-funcionalizado como un portador prometedor cuando el fármaco debe ser suministrado al paciente en condiciones de basicidad (p. ej. los fluidos intestinales); este hecho sumado al análisis de la densidad electrónica que descarta cambios notables en la estructura durante la adsorción, permite concluir que el grafeno bi-funcionalizado podría convertirse en un buen vehículo para la administración de mesalazina y fármacos similares.

## REFERENCIAS

1. Gisbert J.P., Gomollón F., Maté J., Pajares J.M., *Dig. Dis. Sci.* 47 (2002) 471.
2. Velayos F.S., Terdiman J.P., Walsh J.M., *Am. J. Gastroenterol.* 100 (2005) 1345.
3. Ford A.C., Kane S.V., Khan K.J., Achkar J.-P., Talley N.J., Marshall J.K., Moayyedi F.P., *Am. J. Gastroenterol.* 106 (2011) 617.

4. Sokollik C., Fournier N., Rizzuti D., Braegger C.P., Nydegger A., Schibli S., Spalinger J., *J. Clin. Gastroenterol.* (2017).
5. Böhm S.K., Kruis W., *Clin. Exp. Gastroenterol.* 7 (2014) 369.
6. Kane S.V., Bjorkman D.J., *Rev. Gastroenterol. Disord.* 3 (2003) 210.
7. Viseras M.T., Aguzzi C., Cerezo P., Viseras C., Valenzuela C., *Microporous Mesoporous Mater.* 108 (2008) 112.
8. Mowat C., Cole A., Windsor A., *Gut.* 60 (2011) 571.
9. Viseras C., Cerezo P., Sánchez R., Salcedo I., Aguzzi C., *Appl. Clay Sci.* 48 (2010) 291.
10. Rautureau M., Gomes C.F., Liewig N., Katouzian-Safadi M., *Clays and Health: Properties and Therapeutic Uses*; Springer International Publishing AG: Cham, Switzerland, 2017, ISBN 978-3-319-42884-0.
11. Awad M.E., López-Galindo A., Setti M., El-Rahmany M.M., Viseras-Iborra C., *Int. J. Pharm.* 533 (2017) 34.
12. Yendluri R., Otto D.P., De Villiers M.M., Vinokurov V., Lvov Y.M., *Int. J. Pharm.*, 521 (2017) 267.
13. Lazzara G., RIELA S., FAKHRULLIN R.F., *Ther. Deliv.* 8 (2017) 633.
14. Rodrigues L.A.S., Figueiras A., Veiga F., Freitas R.M., Nunes L.C.C., Filh E.C.S., Leite C.M.S., *Colloids Surf. B Biointerfaces* 103 (2013) 642.
15. Sainz-Díaz C.I., Francisco-Márquez M., Vivier-Bunge A., *Theor. Chem. Acc.* 125 (2010) 83.
16. Aguzzi C., Viseras C., Cerezo P., Salcedo I., Sánchez-Espejo R., Valenzuela C., *Colloids Surf. B Biointerfaces* 105 (2013) 75.
17. Ghezzi L., Spepi A., Agnolucci M., Cristani C., Giovannetti M., Tiné M.R., Duce C., *Appl. Clay Sci.* 160 (2017) 88.

18. Spepi A., Duce C., Pedone A., Presti D., Rivera J.-G., Ierardi V., Tiné M.R., *J. Phys. Chem. C* 120 (2016) 26759.
19. Borrego-Sánchez A., Awad M. E., Sainz-Díaz C. I., *Minerals* 8 (2018) 61.
20. Popova M., Szegedi A., Yoncheva K., Konstantinov S., Petrova G.P., Aleksandrov H.A., Vayssilov G.N., Shestakova P., *Micropor. Mesopor. Mat.* 198 (2014) 247.
21. Bahrami Z., Badiei A., Ziarani G. M., *J. Nanopart Res* 17 (2015) 125.
22. Kistanov A., Cai Y., Zhang Y.-W., Dmitriev S., Zhou K., *J. Phys.: Condens. Matter* 29 (2017) 095302.
23. Davletshin A., Ustiuzhanina S., Kistanov A., Saadatmand D., Dmitriev S., Zhou K., Korznikova E., *Phys. Rev. B Condens. Matter.*, 534 (2018) 63.
24. Kistanov A., Cai Y., Zhou K., Dmitriev S., Zhang Y.-W., *Phys. Chem. Chem. Phys.* 20 (2018) 12939.
25. Lee E., Balasubramanian K., Weitz R., Burghard M., Kern K., *Nature Nanotechnology*, 3 (2008) 486.
26. Yang S., Chen C., Chen Y., Li J., Wang D., Wang X., Hu W., *Chem. Plus Chem.* 80 (2015) 480.
27. Sun M., Tang W., Li S., Chou J.-P., Hu A., Schwingenschlögl U., *J. Phys.: Condens. Matter* 32 (2020) 055501.
28. Bhirde A., Patel V., Gavard J., Zhang G., Sousa A. A., Masedunskas A., Leapman R. D., Weiger R., Gutkind J. S., Rusling J. F., *ACS Nano* 3 (2009) 307.
29. Heister E., Neves V., Tîlmaciu C., Lipert K., Beltrán V. S., Coley H. M., Silva S. R. P., McFadden J., *Carbon* 47 (2009) 2152.
30. Raju H. B., Goldberg J. L., *Expert Rev. Ophthalmol.*, 3 (2008) 431.
31. Foldvari M., Bagonluri M., *Nanomed: Nanotechnol. Biology and Med.*, 4 (2008) 183.
32. Zhao X., Liu R., *Environ. Int.* 40 (2012) 244.

33. Gomez-Gualdron D. A., Burgos J. C., Yu J., Balbuena P. B., *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 104 (2010) 175.
34. Liu Z., Sun X., Nakayama-Ratchford N, Dai H., *ACS Nano* 1 (2007) 50.
35. Horie M., Stowe M., Tabei M., Kato H., Nakamura A., Endoh S., Morimoto Y., Fujita K., *Toxicol. Mech. and Methods* 23 (2013) 315.
36. Mananghaya M., *J. Mol. Liquids* 212 (2015) 592.
37. Mananghaya, M. R., Santos G. N., Yu D. N., *J. Mol. Liquids* 242 (2017) 1208.
38. Mananghaya M., Promentilla M. A., Aviso K., Tan R., *J. Mol. Liquids* 215 (2016) 780.
39. Banerjee S., Hemraj-Benny T., Wong S.S, *Advanced Materials* 17 (2005) 17.
40. Tasis D., Tagmatarchis N., Bianco A., Prato M., *Chem. Rev.* 106 (2006) 1105.
41. Byrne M.T., Gun'ko Y.K., *Advanced Materials* 22 (2010) 1672.
42. Klinke C., Hannon J.B., Afzali A., Avouris P., *Nano Letters* 6 (2006) 906.
43. Lamanna G., Battigelli A., Ménard-Moyon C., Bianco A., *Nanotech. Rev.* 1 (2012) 17.
44. Menard-Moyon C., Fabbro C., Prato M., Bianco A., *Chem.Eur. J.* 17 (2011) 3222.
45. Holzinger M., Baur J., Haddad R., Wang X., Cosnier S., *Chem. Comm.* 47 (2011) 2450.
46. Wu W., Wieckowski S., Pastorin G., Benincasa M., Klumpp C., Briand J.P., Gennaro R., Prato M., Bianco A., *Angewandte Chemie-International Edition* 44 (2005) 6358.
47. Zhao Z., Yang Z., Hu Y., Li J., Fan X., *Appl. Surf. Sci.* 276 (2013) 476.
48. <https://www.vasp.at/>
49. Roy D., Todd K., John M., *Gauss View, Version 5*, Semichem, Inc.: Shawnee Mission, KS, USA, 2009.
50. Rochefort A., Wuest J., *Langmuir* 25 (2009) 210.



51. Wang Z., Gao Z., Feng S., Wang J., Guo X., *Ind. Eng. Chem. Res.* 58 (2019) 8072.
52. Kolev S. K., Aleksandrov H. A., Atanasov V. A., Popov V. N, Milenov T. I., *J. Phys. Chem. C* 123 (2019) 21448.
53. Deng J.-H., Luo J., Mao Y.-L., Lai S., Gong Y.-N., Zhong D.-C., Lu T.-B., *Sci. Adv.* 6 (2020) eaax9976.
54. Pérez E.M., Martín N., *Chem. Soc. Rev.* 44 (2015) 6425.
55. Umadevi D., Panigrahi S., Sastry G. N., *Acc Chem Res* 47 (2014) 2574.
56. Umadevi D., Sastry G. N., *Frontier in Chemistry* 2 (2014) 1.
57. Yang L.M., Wang Y.J., Luo G.S., Dai Y.Y., *Micropor. Mesopor. Mater.* 84 (2005a) 275.
58. Yang Q., Wang S., Fan P., Wang L., Di Y., Lin K., Xiao FS., *Chem. Mater.*, 17 (2005b) 5999.
59. Zeng W., Qian X.F., Zhang Y.B., Yin J., Zhu Z.K., *Mater. Res. Bull.* 40 (2005) 766.
60. Tang Q., Xu Y., Wu D., Sun Y., *J. Solid State Chem.* 179 (2006) 1513.
61. Nieto A., Balas F., Colilla M., Manzano M., Vallet-Regí M., *Micropor. Mesopor. Mater.* 116 (2008) 4.
62. Halamová D., Badaničová M., Zeleňák V., Gondová .T, Vainio U., *Appl Surf Sci* 256 (2010) 6489.
63. Nieto A., Colilla M., Balas F., Vallet-Regí M., *Langmuir* 26 (2010) 5038.

# ADSORCIÓN DEL FÁRMACO PARACETAMOL SOBRE CARBÓN ACTIVADO. EFECTO DE LA FUERZA IÓNICA Y EL PH: ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL

\* Publicado en Journal of Contaminant Hydrology 236 (2021) 103739.

## RESUMEN

La presencia de residuos farmacéuticos en el medio acuático es un problema conocido en todo el mundo. El paracetamol se usa ampliamente como analgésico y antipirético. Su alto consumo implica un vertido continuo en ambientes acuosos a través de aguas residuales industriales y domésticas que requiere estrategias de mitigación y remediación. El objetivo del presente estudio es analizar la eliminación del paracetamol de soluciones acuosas mediante la técnica de adsorción. Para ello se utilizan dos adsorbentes comerciales con diferentes propiedades texturales: los carbonos activados CAT y CARBOPAL. Se llevan a cabo una serie de experimentos de adsorción por lotes (*Batch*) a diferentes valores de pH (3.0, 7.0 y 10.5) y fuerza iónica (0.01, 0.5 y 1 M) para investigar los efectos sobre la eliminación del paracetamol de la solución acuosa. Además, investigamos el mecanismo de adsorción utilizando cálculos computacionales basados en la Teoría del Funcional de la Densidad.

Observamos que la adsorción es mayor en el rango de pH ácido, ya que la variación del pH muestra una influencia significativa en la carga superficial de los adsorbentes y el grado de ionización del paracetamol. La capacidad de adsorción de los adsorbentes aumenta con el aumento de la fuerza iónica de la solución. A 25 °C, pH = 3, fuerza iónica 1 M, 167 mg L<sup>-1</sup> de adsorbente y concentraciones iniciales de paracetamol entre 25 y 150 mg L<sup>-1</sup>, la capacidad máxima de adsorción fue de 560 mg g<sup>-1</sup> y 450 mg g<sup>-1</sup>, para CAT

y CARBOPAL respectivamente. Los datos cinéticos experimentales se ajustan al modelo de pseudo-segundo orden y los datos de isothermas de equilibrio al modelo de Langmuir. En adición, los cálculos computacionales nos proporcionan detalles atomísticos sobre el paracetamol adsorbido en la superficie del carbono.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el desarrollo de métodos de análisis nuevos y más sensibles ha alertado sobre la presencia de residuos de medicamentos, productos farmacéuticos, veterinaria, cuidado personal, aditivos alimentarios, pesticidas y otros contaminantes en el agua. Estos contaminantes emergentes llegan al medio ambiente a través de aguas residuales domésticas e industriales, residuos de plantas de tratamiento, efluentes hospitalarios, etc. La eliminación de estos contaminantes se ha convertido en una de las mayores preocupaciones ambientales por el impacto que tienen en la salud humana y los efectos nocivos que generan en la naturaleza [1]. Los contaminantes emergentes generalmente no son biodegradables y, a menudo, no se eliminan mediante los tratamientos de aguas residuales convencionales (primarios, secundarios y terciarios) basados en procesos biológicos, físicos y químicos [2-4]. Cuando los procesos de depuración no logran eliminarlos, llegan a lagos, ríos y, en ocasiones, redes de agua potable.

El paracetamol (N-(4-hidroxifenil) acetamida), también conocido como acetaminofén, es uno de los analgésicos y antipiréticos más utilizados en todo el mundo. Debido a su alta estabilidad, solubilidad e hidrofilia se ha detectado en aguas superficiales, aguas residuales y agua potable en todo el mundo [5-7].

Las principales tecnologías y tratamientos convencionales capaces de eliminar sustancias contaminantes incluyen la degradación aeróbica [8], coagulación - floculación [9], electrólisis [10], ozonización [11], proceso foto-Fenton [12] y filtración con

nanomembranas [13]. Este tipo de tratamientos en general no son suficientes para la remoción total de los contaminantes, y muchos de ellos persisten sin ninguna alteración después del tratamiento.

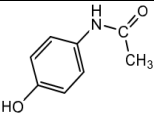
En este contexto, es fundamental desarrollar procesos selectivos que sean efectivos cuando hay pequeñas cantidades de contaminante. La adsorción es una de las técnicas más eficientes, prometedoras y ampliamente utilizadas en los procesos de tratamiento de aguas residuales. Algunas de sus ventajas son el bajo costo, la simpleza en la operación e implementación, la aplicabilidad en concentraciones muy bajas, la posibilidad de regeneración y reutilización, y la posibilidad de utilizar materiales adsorbentes de diferentes orígenes. Se pueden cambiar varias condiciones como la fuerza iónica, el pH y la temperatura para que este proceso sea lo más eficiente posible [14, 15]. Además, la síntesis, caracterización y evaluación de nuevos adsorbentes se ha convertido en uno de los campos más prometedores para ampliar este estudio. La eficiencia y la facilidad de eliminación son factores que deben mejorarse constantemente [16-20].

El objetivo de este capítulo es determinar experimentalmente la influencia de la fuerza iónica, el pH, y la composición química de la superficie del adsorbente en la adsorción de paracetamol a partir de una solución acuosa utilizando dos tipos de carbón activado con diferentes propiedades fisicoquímicas. El efecto de la fuerza iónica y el pH inicial en la capacidad de adsorción del compuesto se determina a partir de las isothermas de adsorción. Además, estudiamos mediante cálculos DFT, las interacciones que se producen en el proceso de adsorción, mediante el análisis de las propiedades electrónicas como la densidad de estados y la densidad de carga.

## METODOLOGÍA Y MODELO COMPUTACIONAL

El paracetamol fue suministrado por Sigma-Aldrich con un grado analítico de pureza superior al 99%. La Tabla 1 muestra las propiedades fisicoquímicas relevantes.

**Tabla 1.** Estructura y propiedades del paracetamol.

<b>Paracetamol</b>	<b>Peso molecular (g mol<sup>-1</sup>)</b>	<b>pKa</b>	<b>Solubilidad en agua a 25 °C(g/L)</b>
	<b>151.163</b>	<b>9.4</b>	<b>13.85</b>

Se utilizaron los carbones activados Hydrogen Sulfide CAT-Ox 4 mm pellet Activated Carbon (UMI 2000) y CARBOPAL MB 4S (Donau), en lo sucesivo denominados CAT y CARBOPAL, respectivamente. Los parámetros de la estructura de la superficie se calcularon a partir de las isothermas de adsorción/desorción de N<sub>2</sub> a -195.8 °C, realizadas en un equipo volumétrico automatizado (ASAP 2020 de Micromeritics). El área de superficie específica (SBET) se calculó utilizando el método BET a p/p<sub>0</sub> = 0.209. Se empleó la cantidad de nitrógeno adsorbido a una presión relativa de p/p<sub>0</sub> = 0.988 para determinar el volumen de poros total (V<sub>tot</sub>). El área de la superficie de los microporos (S<sub>mic</sub>) y el área de la superficie externa (S<sub>ext</sub>), así como el volumen de los microporos (V<sub>mic</sub>), se evaluaron utilizando el método t-plot. El diámetro de poro medio DP se calculó como DP = 4 V<sub>tot</sub> /SBET. La distribución del tamaño de los poros se derivó de la BET. Además, las muestras se caracterizaron químicamente, el tipo y la cantidad de grupos de oxígeno de la superficie se determinaron mediante titulación de Boehm así como mediante desorción a temperatura a programada (TPD). Los grupos básicos se cuantificaron mediante titulación de Boehm, mientras que el pH de la carga de punto cero (pH<sub>pzc</sub>) se determinó mediante titulación de masa [21,22].

#### ISOTERMAS DE ADSORCIÓN

Los estudios de adsorción se realizaron en un baño termostático a 25 °C con una velocidad centrífuga de 250 rpm, agregando 5 mg de material adsorbente seco a 30 mL

de soluciones acuosas con diferentes concentraciones iniciales (25 - 150 mg L<sup>-1</sup>) de paracetamol.

Se investigó el efecto de la fuerza iónica sobre la adsorción usando NaCl 0.01, 0.50 y 1 M para preparar soluciones de paracetamol y agregando una solución 0.1 M HCl hasta alcanzar pH = 3.0. No se utilizaron soluciones Buffer para evitar la posible formación de precipitados o competencia con el soluto en el proceso de adsorción.

Se investigó el efecto del pH de la solución sobre la adsorción de paracetamol regulando el pH a 3.0, 7.0 y 10.5 mediante la adición de soluciones de HCl 0.1 M o NaOH 0.1 M (antes de la adición del adsorbente).

En todos los casos, las muestras se agitaron durante 24 h y se encontró que el equilibrio de adsorción se logró dentro de este tiempo en todas las condiciones de operación estudiadas. Se tomaron muestras del sistema, se filtraron a través de un filtro de jeringa de nailon de 0.45 µm y se examinaron mediante espectroscopía UV-Vis. Las concentraciones iniciales y de equilibrio se determinaron en un espectrofotómetro UV-Vis de doble haz (Shimadzu UV-1203) a 245 nm, donde el paracetamol tiene un máximo de adsorción. La curva de calibración se ajustó mediante un análisis de regresión lineal. Cada experimento se realizó por triplicado y los resultados se promediaron para reducir los errores experimentales o algún error aleatorio.

Una isoterma de equilibrio expresa la relación entre la cantidad de adsorbato eliminado de la solución por unidad de masa de adsorbente a temperatura constante en equilibrio.

La capacidad de adsorción en equilibrio,  $q_e$  (mg g<sup>-1</sup>), se calcula de acuerdo con la Ecuación 1:

$$q_e = \frac{(C_o - C_e)V}{W} \quad (1)$$

Donde  $C_0$  y  $C_e$  ( $\text{mg L}^{-1}$ ) son las concentraciones en fase líquida de paracetamol en el tiempo inicial y de equilibrio respectivamente,  $V$  es el volumen de la solución en litros y  $W$  es el peso del adsorbente en gramos.

Las isothermas de adsorción describen cómo los adsorbatos interactúan con los adsorbentes y, por lo tanto, son fundamentales para optimizar el uso de los adsorbentes. Por tanto, la correlación de los datos de equilibrio mediante ecuaciones teóricas o empíricas es esencial para el diseño práctico y el funcionamiento de los sistemas de adsorción. Para establecer las correlaciones más apropiadas para los datos de equilibrio experimental, se probaron los dos modelos isotérmicos más comunes, Langmuir y Freundlich [23,24].

El modelo de Langmuir es aplicable a procesos de adsorción homogéneos donde la superficie adsorbente es uniforme, es decir, todos los sitios de adsorción son equivalentes, no hay interacciones entre especies adsorbidas y solo es posible la formación de monocapa. La expresión lineal del modelo de isoterma de Langmuir se muestra en la Ecuación 2:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L q_m} + \frac{C_e}{q_m} \quad (2)$$

Donde  $q_e$  y  $q_m$  son la cantidad adsorbida en el equilibrio y la capacidad máxima de adsorción ( $\text{mg g}^{-1}$ ), respectivamente;  $C_e$  es la concentración de paracetamol en equilibrio ( $\text{mg L}^{-1}$ ) y  $K_L$  es la constante de Langmuir ( $\text{L mg}^{-1}$ ) directamente relacionada con la afinidad y la fuerza con la que una molécula de adsorbato es retenida en la superficie del sólido. Graficando  $C_e/q_e$  vs  $C_e$  es posible obtener los valores de  $K_L$  y  $q_m$ .

La isoterma de Freundlich es un modelo empírico que no se limita a la formación de monocapa, sino que también describe la adsorción multicapa y contempla además

superficies heterogéneas. La forma lineal del modelo de Freundlich se puede expresar mediante la Ecuación 3:

$$\ln q_e = \ln K_F + \frac{\ln C_e}{n} \quad (3)$$

Donde  $q_e$  es la cantidad de paracetamol adsorbido en equilibrio (mg / g),  $C_e$  es la concentración (mg/L) de adsorbato en equilibrio;  $K_F$  y  $n$  son constantes de Freundlich que incorporan los factores que afectan la capacidad de adsorción y la intensidad de adsorción, respectivamente. Graficando  $\ln q_e$  vs.  $\ln C_e$  es posible obtener los valores de  $K_F$  y  $n$ .

### CINÉTICA DE ADSORCIÓN

El estudio cinético se realizó con un tiempo de contacto total de 24 h mediante la adición de 83 mg del adsorbente a 500 mL de solución de paracetamol  $150 \text{ mg L}^{-1}$  (NaCl 1 M), ajustando el pH a 7.

Los experimentos se realizaron en un baño termostático a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  con una velocidad centrifuga de 250 rpm. En varios intervalos, se separaron muestras de las suspensiones utilizando filtros de jeringa de nailon de  $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ . Las concentraciones se controlaron utilizando un espectrofotómetro UV-visible a 245 nm. Todos los experimentos fueron realizados por triplicado. La cantidad de paracetamol adsorbido  $q_t$  ( $\text{mg g}^{-1}$ ), en el tiempo  $t$  (min), se calculó mediante la Ecuación 1. Se adoptaron el modelo de pseudo primer orden, el modelo de pseudo-segundo orden y el modelo Elovich para interpretar el mecanismo cinético de adsorción [25-28]. Las ecuaciones lineales que utilizan pseudo-primer orden, pseudo-segundo orden y Elovich se presentan en la Tabla 2.



**Tabla 2.** Las expresiones matemáticas de los modelos de cinética de adsorción.

Modelo	Forma linealizada
pseudo-primer orden	$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 \cdot t$
pseudo-segundo orden	$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 \cdot (q_e)^2} + \frac{t}{q_e}$
Elovich	$q_t = \left(\frac{1}{\beta}\right) \ln(\alpha \beta) + \left(\frac{1}{\beta}\right) \ln t$

Donde  $q_e$  es la capacidad de adsorción en equilibrio ( $\text{mg g}^{-1}$ );  $q_t$  es la capacidad de adsorción en el tiempo  $t$ , ( $\text{mg g}^{-1}$ );  $k_1$  es la constante de velocidad de pseudo-primer orden ( $\text{min}^{-1}$ );  $k_2$  es la constante de velocidad de pseudo-segundo orden ( $\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$ );  $\alpha$  es la velocidad de quimisorción con cobertura cero ( $\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$ ) y  $\beta$  es el grado de cobertura de la superficie y la energía de activación para la quimisorción ( $\text{g mg}^{-1}$ ).

## ESTUDIO COMPUTACIONAL

Como el pH de la solución puede ejercer una influencia significativa en la adsorción de paracetamol, también se realizó un estudio computacional para obtener más información sobre el proceso de adsorción, utilizando el software Gaussian 09 para realizar los cálculos teóricos. Las optimizaciones de la geometría se realizaron utilizando el método DFT con el conjunto funcional B3LYP y base 6-311G (d, p) [29]. Se calcularon las cargas electrónicas y la densidad de estados de la molécula de paracetamol adsorbida en el material carbonoso.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El carbón activado tiene una química superficial variada que, además de sus propiedades ácido-base, puede generar cargas superficiales positivas o negativas dependiendo del pH de la solución. La influencia combinada de todos los grupos funcionales determina  $\text{pH}_{\text{pzc}}$ , en el que la carga superficial neta sobre el carbono es neutra. Se sabe que la carga neta en la superficie del carbono es positiva a un pH de la solución menor que el correspondiente al  $\text{pH}_{\text{pzc}}$  de la superficie debido a la protonación de grupos básicos, y es negativa a un pH de la solución superior a  $\text{pH}_{\text{pzc}}$  debido a la desprotonación

de los grupos funcionales. Por lo tanto, es muy importante conocer la carga superficial del material en medios acuosos, especialmente en los estudios de adsorción, ya que no es solo el área superficial la que determinará la capacidad de adsorción.

La Tabla 3 resume los valores relevantes relacionados con las propiedades químicas de textura y superficie de los adsorbentes utilizados.

**Tabla 3.** Propiedades fisicoquímicas relevantes de CAT y CARBOPAL.

	<b>CAT</b>	<b>CARBOPAL</b>
BET Área Superficial ( $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ )	983	1588
Superficie de microporos ( $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ )	579	198
Volumen de poro total ( $\text{mL g}^{-1}$ )	0.66	1.25
Volumen de microporos ( $\text{mL g}^{-1}$ )	0.25	0.04
Volumen de mesoporo ( $\text{mL g}^{-1}$ )	0.41	1.21
Diámetro de poro medio (nm)	2.23	3.89
Grupos carboxílicos ( $\text{mmol g}^{-1}$ )	2.72	1.31
Grupos fenólicos ( $\text{mmol g}^{-1}$ )	7.78	7.92
Grupos básicos ( $\text{mmol g}^{-1}$ )	2.44	7.83
$\text{pH}_{\text{pzc}}$	7.46	4.76

El bajo valor de  $\text{pH}_{\text{PZC}}$  observado para CARBOPAL podría atribuirse a un aumento en la cantidad de oxígeno en la superficie debido a la presencia de grupos ácidos y, según la valoración de Boehm, la mayoría de estos grupos ácidos son fenólicos. Además, CARBOPAL tuvo el mayor número de grupos básicos. A través de la titulación, también se determinó que CAT tiene el mayor número de grupos carboxílicos.

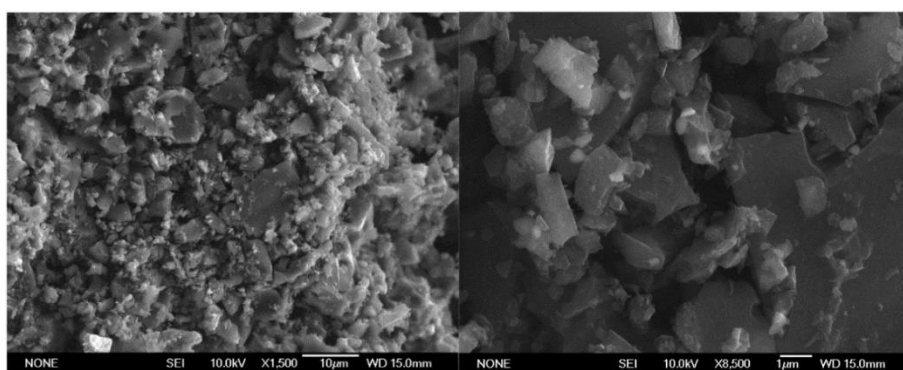
La caracterización morfológica de los carbonos comerciales se ha examinado mediante microscopio electrónico de barrido (SEM). En la Fig. 1 se muestran las imágenes SEM correspondientes a los materiales carbonosos CAT y CARBOPAL. Se observa que la estructura no es uniforme ni ordenada.

## EXPERIMENTOS DE ADSORCIÓN

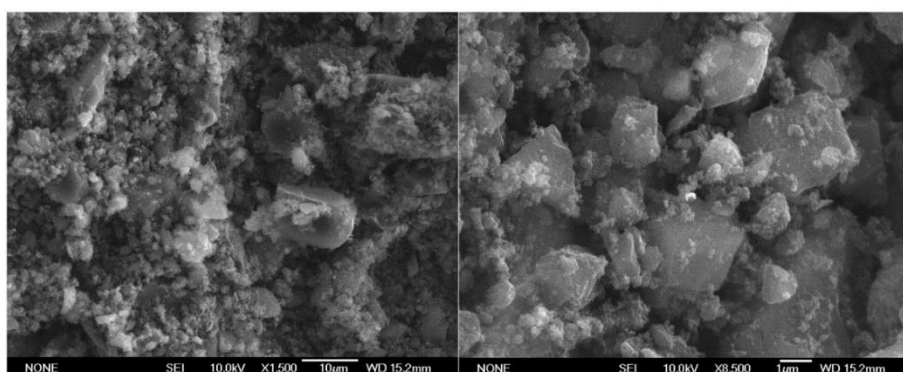
El proceso de adsorción está influenciado por interacciones electrostáticas entre adsorbente y adsorbato. Por tanto, las modificaciones del pH pueden generar cambios en la estructura del adsorbato y en las propiedades fisicoquímicas del adsorbente.

### EFFECTO DE LA FUERZA IÓNICA

La fuerza iónica es un factor importante en el estudio del equilibrio de la fase acuosa. Se obtuvieron isothermas con tres concentraciones diferentes de solución de NaCl: 0.01, 0.50 y 1.00 M. Las Figs. 2 y 3 muestran las isothermas de adsorción de paracetamol obtenidas en CAT y CARBOPAL a diferentes fuerzas iónicas (IS).

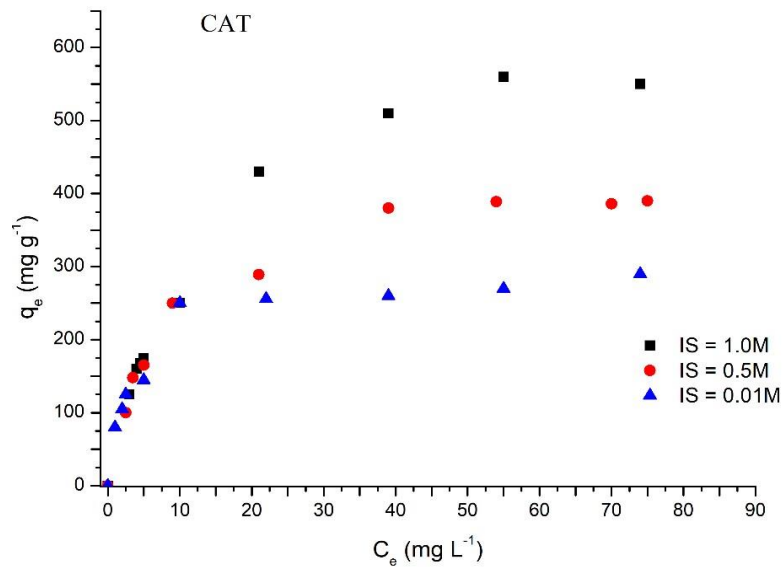


(a)

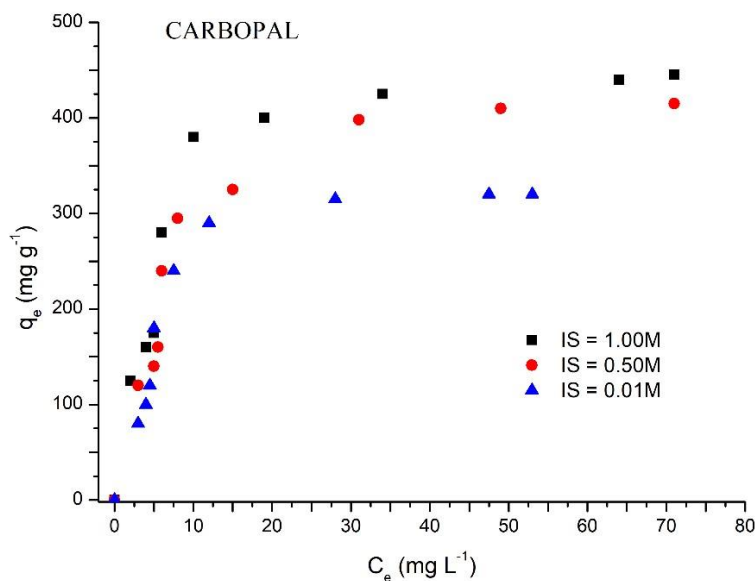


(b)

**Fig. 1.** Microfotografías SEM (a) CAT y (b) CARBOPAL.



**Fig. 2.** Isotermas de adsorción de paracetamol en CAT a diferentes fuerzas iónicas (1.0, 0.5 y 0.01 M). Condiciones experimentales: dosis de adsorbente =  $167 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $C_0 = 25\text{--}150 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $\text{pH} = 3$ , tiempo de contacto=24 h,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .



**Fig. 3.** Isotermas de adsorción de paracetamol en CARBOPAL a diferentes fuerzas iónicas (1.0, 0.5 y 0.01 M). Condiciones experimentales: dosis de adsorbente =  $167 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $C_0 = 25\text{--}150 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $\text{pH} = 3$ , tiempo de contacto=24 h,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

El efecto de la modificación de la fuerza iónica es significativo. Cuanto mayor sea la fuerza iónica, mayor será la cantidad de paracetamol adsorbido. Cuando se usa CAT como adsorbente, la adsorción de paracetamol disminuyó de  $550 \text{ mg g}^{-1}$  a  $390 \text{ mg g}^{-1}$  (30%) con una disminución en la fuerza iónica de 1.00 a 0.50 M. Cuando la fuerza iónica

disminuyó a 0.01 M, la adsorción disminuyó a 290 mg/g (casi la mitad con respecto a la obtenida para la solución 1.00 M). Cuando se utiliza CARBOPAL como adsorbente, la variación en la capacidad de adsorción al modificar la fuerza iónica no es tan notable; cambió de 445 mg g<sup>-1</sup> a 415 mg g<sup>-1</sup> (disminución del 7%) a medida que la fuerza iónica disminuyó de 1.00 a 0.50 M; y se redujo a 320 mg g<sup>-1</sup> para una fuerza iónica de 0.01 M (disminución del 28%).

El aumento de la adsorción de paracetamol en estos adsorbentes carbonosos con el aumento de la fuerza iónica también podría deberse a la disminución de la solubilidad del fármaco en la solución salina, comúnmente caracterizada como efecto salino. Una revisión de la literatura muestra que, en muchos casos, el aumento de la concentración de sal produce un aumento de la capacidad de adsorción [30]. Los iones Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> de la disociación de NaCl en agua son fuertemente solvatados por moléculas de agua, formando grandes esferas de hidratación. Estas moléculas de agua tendrán una movilidad restringida y serán menos capaces de interactuar con las moléculas de paracetamol. Por tanto, la solubilidad del paracetamol en la solución disminuye y se favorece su difusión hacia la superficie adsorbente.

A menudo se asume que un material con una superficie total más grande tiene una capacidad de adsorción más favorecida y, por lo tanto, funcionará mejor. Sin embargo, al comparar las dos superficies de carbono analizadas, se obtuvo una mayor capacidad de adsorción para CAT, que tiene menor S<sub>BET</sub> que CARBOPAL (Tabla 3). Esta diferencia en la eficiencia del adsorbente se atribuye al hecho de que CAT tiene un mayor número de microporos. En este carbono V<sub>micro</sub> representa el 38% de V<sub>T</sub>, mientras que en CARBOPAL V<sub>micro</sub> representa sólo el 3.2% de V<sub>T</sub>. La estructura de los poros puede afectar significativamente la cinética de adsorción. Los tipos principales de interacciones entre el paracetamol y la superficie del carbón activado son: la interacción de dispersión

$\pi$ - $\pi$  y la formación del complejo donador-aceptor de electrones. La interacción  $\pi$ - $\pi$  se fortalece cuando la adsorción tiene lugar en microporos más pequeños. Esto se debe al potencial de adsorción mejorada que se produce en las paredes de grafenos vecinos. Por el contrario, se postula que la formación del complejo donante-aceptor se produce en microporos y mesoporos más amplios [31]. Por tanto, la distribución del tamaño de los poros es un factor determinante en la capacidad de adsorción de los carbonos analizados, más que en la superficie específica.

A pH = 3 el paracetamol está en su forma neutra y ambos carbonos están cargados positivamente, pero el número de grupos básicos que pueden protonarse a este valor de pH es mucho mayor en el caso de CARBOPAL (Tabla 3). Esta mayor carga positiva también podría afectar el proceso de adsorción, considerando que los sitios activos del carbono disminuyen debido a la protonación de grupos básicos (pironas, cromenos, capas de grafeno que actúan como bases de Lewis y forman complejos donante-aceptor de electrones con moléculas de H<sub>2</sub>O o grupos amino).

---

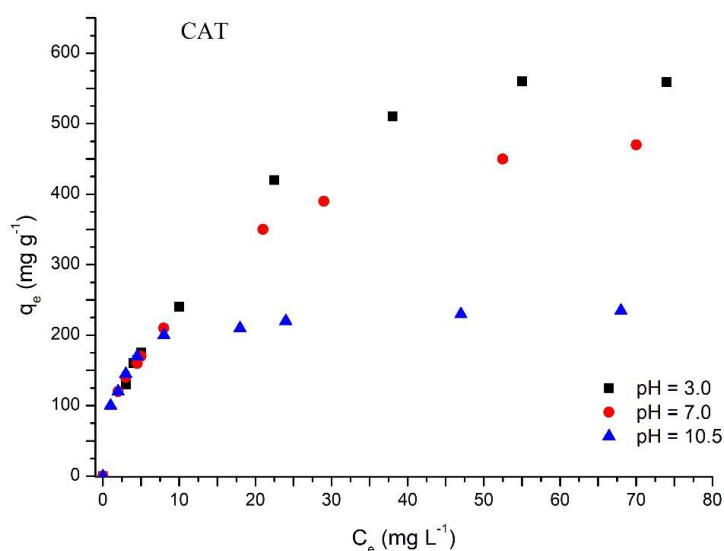
#### EFFECTO DEL PH

Es bien sabido que el pH afecta el estado de ionización de un electrolito débil (este es el caso del paracetamol, con pKa ~ 9) y las cargas que pueden aparecer en la superficie del absorbente. Las Figs. 4 y 5 muestran las isotermas de adsorción de paracetamol a diferentes valores de pH usando 167 mg L<sup>-1</sup> de adsorbente y una concentración farmacéutica inicial que oscila entre 25 y 150 mg L<sup>-1</sup>. En estos experimentos, la temperatura se mantuvo a 25 °C y la fuerza iónica se mantuvo constante agregando una solución de NaCl 1 M.

Los carbonos activados tienen grupos superficiales que pueden protonarse o desprotonarse a diferentes valores de pH. Los sitios de superficie asociados con grupos funcionales representan una pequeña proporción de la superficie total. Sin embargo,

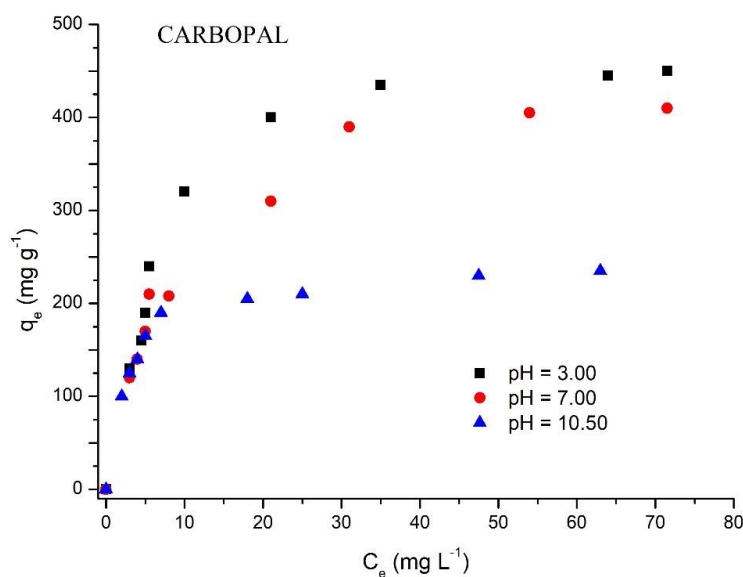
pequeñas variaciones en la naturaleza química del adsorbente pueden producir cambios importantes en su capacidad de adsorción.

En general, la adsorción de compuestos fenólicos en materiales carbonosos es mucho mayor a valores de pH bajos que a valores altos [32]. A  $\text{pH} < \text{pH}_{\text{PZC}}$ , la superficie del carbono se carga positivamente favoreciendo la adsorción de especies aniónicas. Por otro lado, la adsorción de especies catiónicas se verá favorecida a  $\text{pH} > \text{pH}_{\text{PZC}}$ , cuando el carbono está cargado negativamente.



**Fig. 4.** Isotermas de adsorción de paracetamol en CAT a diferentes valores de pH (3.0, 7.0 y 10.5). Condiciones experimentales: dosis de adsorbente =  $167 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $C_0 = 25\text{--}150 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $IS=1.0 \text{ M}$ , tiempo de contacto= $24 \text{ h}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Los electrolitos débiles, como el paracetamol, pueden existir tanto en forma ionizada como no ionizada, según el pH de la solución. Teniendo en cuenta que el pKa del paracetamol es de 9.3, se deduce que tanto a  $\text{pH} = 3$  como a  $\text{pH} = 7$  el fármaco estará presente principalmente en su forma no ionizada, mientras que a  $\text{pH} = 11$  la forma desprotonada es la predominante.



**Fig. 5.** Isothermas de adsorción de paracetamol en CARBOPAL a diferentes valores de pH (3.0, 7.0 y 10.5). Condiciones experimentales: dosis de adsorbente = 167 mg L<sup>-1</sup>, C<sub>0</sub> = 25–150 mg L<sup>-1</sup>, IS=1.0 M, tiempo de contacto=24 h, T = 25 °C.

La interacción entre cada especie y la superficie adsorbente puede favorecer o desfavorecer el proceso de adsorción dependiendo de la magnitud de las fuerzas de atracción o repulsión [33].

Cuando se usa CARBOPAL ( $pH_{PZC} = 4.76$ ) como adsorbente en solución a pH = 3.0, su superficie está, en promedio, cargada positivamente. En estas condiciones, el paracetamol estará en su forma neutra (no dissociado) y la adsorción se llevaría a cabo principalmente por interacciones  $\pi$ - $\pi$ , entre electrones  $\pi$  del anillo aromático de las moléculas de paracetamol y electrones  $\pi$  de la capa de grafeno. Además, pueden tener lugar puentes hidrógeno. A pH=7.0, la superficie de CARBOPAL está cargada negativamente y el paracetamol no se disocia principalmente, por lo que nuevamente las interacciones dominantes no serían electrostáticas sino más bien las de dispersión  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos aromáticos. A pH=10.5, la superficie de CARBOPAL está cargada negativamente y el paracetamol se encuentra principalmente en su forma ionizada (desprotonada), por lo que las interacciones electrostáticas adsorbato-adsorbente serán



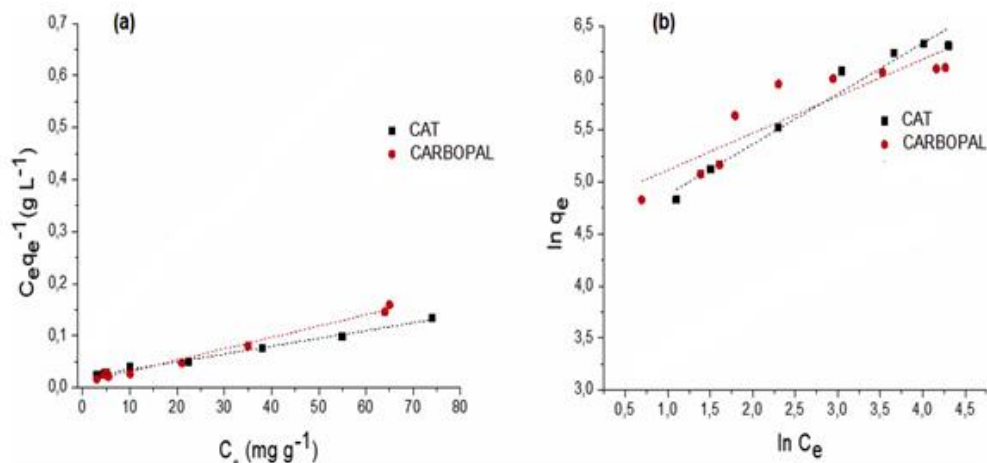
repulsivas y la capacidad de adsorción del paracetamol por la superficie de carbono disminuye.

En el caso de CAT ( $pH_{PZC}=7.46$ ), a  $pH = 3.0$  está cargado positivamente y el paracetamol está en su forma neutra, por lo que las interacciones dominantes serán el apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos aromáticos del carbono y del paracetamol, y enlaces hidrógeno. A  $pH = 7.0$ , el carbono será casi neutro, como el paracetamol, por lo que las interacciones dominantes no serán electrostáticas. Sin embargo, a  $pH=10.5$ , tanto la superficie del carbono como el paracetamol están cargados negativamente, por lo que las interacciones electrostáticas serán repulsivas, lo que dará como resultado una menor capacidad de adsorción a este valor de  $pH$ .

Como se discutió anteriormente, a  $pH=3.0$ , CAT tuvo una mayor capacidad de adsorción, esto podría explicarse considerando que CARBOPAL tiene un mayor número de grupos básicos, los cuales al protonarse, inhiben la adsorción de paracetamol en estos sitios. Comparando  $q_{max}$  a  $pH=3.0$ , CAT adsorbe un 10% más que CARBOPAL. A  $pH=7.0$ , CARBOPAL presenta la menor capacidad de adsorción de paracetamol lo que puede explicarse por la carga negativa que presenta su superficie, mientras que el adsorbente CAT a este valor de  $pH$  es prácticamente neutro ( $pH_{PZC}= 7.46$ ). La diferencia en  $q_{max}$  a este  $pH$  es casi del 9%. A  $pH=10.5$ , la capacidad de adsorción es la misma para ambos carbonos, lo que apoya las explicaciones anteriores, ya que no se produce ninguna de las dos diferencias mencionadas. A este  $pH$ , tanto los carbonos como el paracetamol están cargados negativamente, por lo que las interacciones serán repulsivas. La adsorción se producirá en menor grado que a otros  $pH$  y debido a interacciones no electrostáticas.

Las isotermas de adsorción a  $pH=3.0$  y fuerza iónica 1.0 M en los dos adsorbentes se muestran en la Fig. 6, todas ellas ajustadas a los modelos de Freundlich y Langmuir.

Los parámetros característicos se determinan a partir de la forma lineal respectiva y se muestran en la Tabla 4.



**Fig. 6.** Modelos isotermos para la eliminación de paracetamol de medios acuosos; a) Langmuir; (b) Freundlich. Condiciones experimentales: dosis de adsorbente =  $167 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $C_0 = 25\text{--}150 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=3$ ,  $\text{IS}=1.0 \text{ M}$ , tiempo de contacto= $24 \text{ h}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ \text{C}$ .

**Tabla 4.** Resultados de la aplicación de las ecuaciones de Freundlich y Langmuir a las isotermas de adsorción de paracetamol (dosis de adsorbente =  $167 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $C_0 = 25\text{--}150 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=3$ ,  $\text{IS}=1.0 \text{ M}$ , tiempo de contacto= $24 \text{ h}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ \text{C}$ ).

Absorbente	Freundlich	Langmuir
<b>CAT</b>	$K_F (\text{mg g}^{-1}) = 81.01$ $n = 2.06$ $R^2 = 0.968$	$q_m (\text{mg g}^{-1}) = 666.67$ $K_L = 0.075$ $R^2 = 0.992$
<b>CARBOPAL</b>	$K_F (\text{mg g}^{-1}) = 166.66$ $n = 2.82$ $R^2 = 0.788$	$q_m (\text{mg g}^{-1}) = 460.83$ $K_L = 0.027$ $R^2 = 0.989$

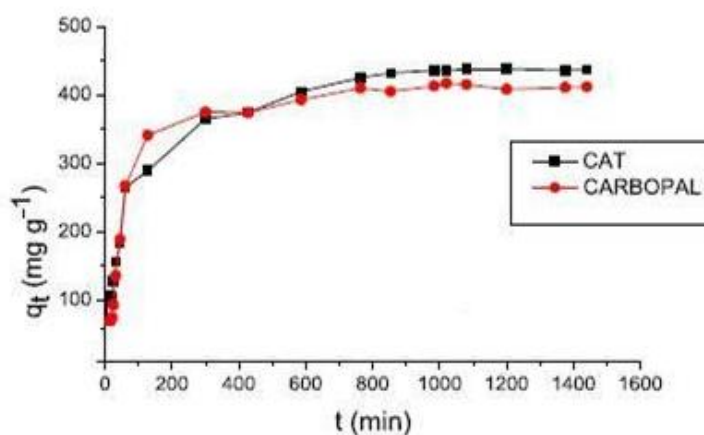
En todos los casos, el coeficiente de correlación  $R^2$  muestra que el modelo de Langmuir es el que mejor se ajusta a los datos experimentales. Además, los valores teóricos de  $q_m$  derivados del modelo de Langmuir son más consistentes con la cantidad de adsorción experimental, lo que indica además la validez del modelo de Langmuir para describir la adsorción del paracetamol. El hecho de que la isoterma de Langmuir se ajuste

muy bien a los datos experimentales sugiere la cobertura monocapa de paracetamol sobre las partículas adsorbentes.

## CINÉTICA DE ADSORCIÓN DEL PARACETAMOL

La evolución de la concentración de paracetamol en función del tiempo se muestra en la Fig. 7. En los dos materiales estudiados, la adsorción fue rápida durante los primeros 200 min y luego disminuyó gradualmente, alcanzando el equilibrio en aproximadamente 800 min.

La cinética de adsorción de paracetamol en los dos adsorbentes con los ajustes correspondientes a los tres modelos cinéticos (modelo de pseudo-primer orden, modelo de pseudo-segundo orden y modelo de Elovich) se puede encontrar en el material complementario, al final del capítulo.



**Fig. 7.** Perfiles cinéticos de adsorción del paracetamol. Condiciones experimentales: dosis de adsorbente =  $167 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $C_0 = 25\text{--}150 \text{ mg}$ ,  $C_0 = 150 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $\text{pH}=7$ ,  $\text{IS}=1.0 \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

En la Tabla 5 se muestran los parámetros obtenidos en los ajustes con su respectivo coeficiente de correlación.

Para los modelos cinéticos de pseudo-primer orden y Elovich, los datos experimentales se desvían de la linealidad (ver material complementario). Por lo tanto, los modelos de pseudo-primer orden y Elovich son inaplicables a los sistemas estudiados.

**Tabla 5.** Parámetros del modelo cinético para la adsorción de paracetamol en CARBOPAL y CAT.

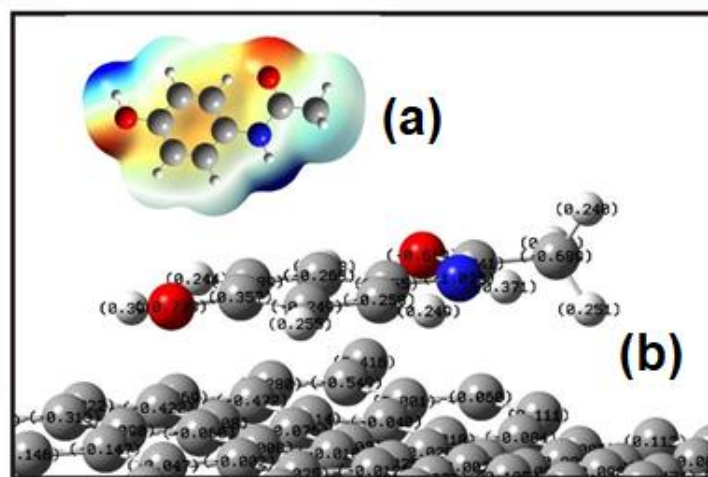
	<b>CAT</b>	<b>CARBOPAL</b>
<b>pseudo-primer orden</b>	$k_1 = 0.0041 \text{ min}^{-1}$ $q_e = 300 \text{ mg/g}^{-1}$ $R^2 = 0.947$	$k_1 = 0.0034 \text{ min}^{-1}$ $q_e = 230 \text{ mg/g}^{-1}$ $R^2 = 0.839$
<b>pseudo-segundo orden</b>	$k_2 = 3.8 \cdot 10^{-5} \text{ min}^{-1}$ $q_e = 455 \text{ mg/g}^{-1}$ $R^2 = 0.999$	$k_2 = 3.7 \cdot 10^{-5} \text{ min}^{-1}$ $q_e = 435 \text{ mg/g}^{-1}$ $R^2 = 0.999$
<b>Elovich</b>	$\alpha = 24.5 \text{ mg/g}^{-1}$ $\beta = 0.013 \text{ g}^{-1}$ $R^2 = 0.974$	$\alpha = 18.6 \text{ mg/g}^{-1}$ $\beta = 0.013 \text{ g}^{-1}$ $R^2 = 0.943$

Se sabe que la ecuación de Elovich describe bien la quimisorción, por lo que el bajo coeficiente de correlación indica escasa interacción química en los dos sistemas. Por el contrario, el coeficiente de correlación y el valor  $q_e$  que se determinaron a partir del modelo de pseudo-segundo orden concuerdan bien con los datos experimentales. Esto indicaría que el paso limitante en el proceso de adsorción sería la transferencia de masa desde la solución a la superficie del adsorbente.

#### ESTUDIO DFT COMPUTACIONAL

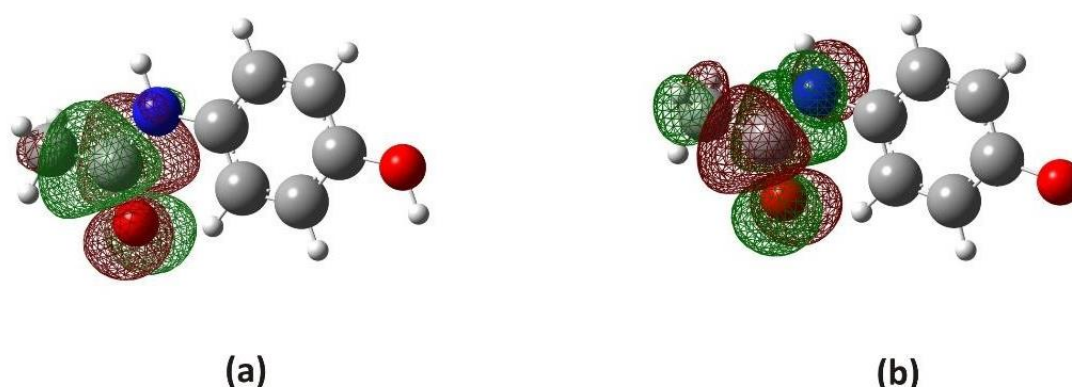
La estructura química modelada del paracetamol adsorbido en el carbón activado luego de la optimización, se muestra en la Fig. 8. El mapa de energía potencial electrostática muestra las distribuciones de carga en el paracetamol aislado y permite visualizar las regiones de diferente carga en la molécula. Un fuerte potencial negativo se localiza alrededor de los grupos  $\text{-C=O}$  y  $\text{-OH}$  presentes en el paracetamol. Estas dos áreas están en oposición a la parte restante ligeramente positiva de la molécula.

La adsorción de compuestos farmacéuticos de fases acuosas se debe principalmente a interacciones entre los grupos funcionales en la estructura del fármaco y los grupos en la superficie del adsorbente sólido.



**Fig. 8.** (a) Densidad total de la molécula aislada de paracetamol. (b) Vista lateral del paracetamol adsorbido en carbón activado. Se indican las cargas atómicas.

Por otro lado, el efecto del pH sobre las interacciones adsorbato-adsorbente y la distribución de carga en estos grupos tienen efectos significativos sobre la capacidad de adsorción. Por lo tanto, el conocimiento adicional sobre las distribuciones de carga puede ser útil para explicar cómo interactúa la molécula con la superficie adsorbente. Se consideran entonces, los cambios en la distribución de la densidad de electrones del paracetamol comparando su estructura electrónica antes y después de la adsorción (ver Fig. 9 y Tabla 6).



**Fig. 9.** Orbitales HOMO y LUMO de las especies (a) neutra y (b) desprotonada, de molécula de paracetamol.

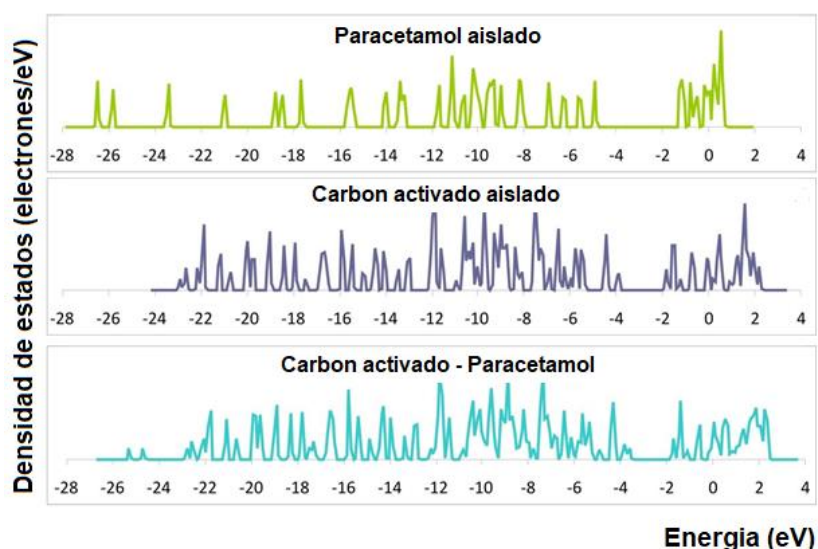
**Tabla 6.** Carga parcial en átomos para paracetamol aislado y adsorbido en carbón activado.

Átomos del Paracetamol	Carga parcial	
	Paracetamol aislado	Paracetamol sobre carbón activado
C	-0.7297	-0.6885
C	-0.2236	-0.2498
C	-0.2216	-0.2491
C	<b>0.2114</b>	<b>0.3572</b>
C	-0.2468	-0.2894
C	<b>0.4830</b>	<b>0.8410</b>
C	-0.2269	-0.2679
C	<b>0.2131</b>	<b>0.3552</b>
H	0.2605	0.2397
H	0.1994	0.2507
H	0.2256	0.2684
H	0.3586	0.3710
H	0.2721	0.2435
H	0.3190	0.3427
H	0.2521	0.2554
H	0.2519	0.2494
H	<b>0.2018</b>	<b>0.3902</b>
N	<b>-0.6580</b>	<b>-1.0384</b>
O	<b>-0.5423</b>	<b>-0.6190</b>
O	<b>-0.3997</b>	<b>-0.7387</b>

Como podemos observar, todos los cambios son pequeños y esto concuerda con un proceso de adsorción física. Por otro lado, se producen cambios importantes en los átomos de los grupos -NH, -C=O y C-OH de la molécula de paracetamol (en negrita, Tabla 6). La formación de un complejo donante-aceptor de electrones es posible entre los grupos conteniendo átomos electronegativos (nitrógeno y oxígeno) con pares de electrones libres en la molécula de paracetamol, y los anillos de carbono en el carbón activado. A pH bajo y neutro, la molécula de paracetamol existe como especie neutra. La molécula neutra presenta baja densidad electrónica y se puede atribuir principalmente al grupo carbonilo (ver Fig. 9 (a)). A valores de pH superiores a 10, predomina la forma aniónica del paracetamol. Las regiones con alta densidad electrónica se encuentran en el grupo carbonilo y, además, en los grupos amina y metilo (ver Fig. 9 (b)). La interacción de especies ionizadas y no ionizadas con la superficie sólida puede favorecer o

desfavorecer el proceso de adsorción cuando prevalecen fuerzas de atracción o repulsión, respectivamente, es decir, la disminución/aumento de la capacidad de adsorción puede estar relacionada con el mismo/diferente signo de la carga de las especies que interactúan. Cuando la adsorción ocurre a pH bajo/neutro, el adsorbente cargado positivo/neutro puede atraer las cargas electrónicas de la molécula de paracetamol neutra ubicadas en los grupos NH, -C=O y C-OH. Las cargas de paracetamol pueden ser atraídas débilmente por los anillos de carbono (carbón activado) a través de la adsorción física.

La densidad de estados para la molécula de paracetamol adsorbida en el carbón activado se puede observar en la Fig. 10. En esos gráficos podemos observar regiones donde los estados de la molécula y de la superficie tienen la posibilidad de superponerse. La energía de adsorción del paracetamol es de -2.12 eV, lo que confirma la naturaleza física de la interacción molécula-superficie. Como se indicó anteriormente, el proceso de adsorción del paracetamol está influenciado por las interacciones electrostáticas entre el adsorbente y el adsorbato.



**Fig. 10.** Densidad de estados (DOS) para (a) paracetamol aislado. (b) carbón activado aislado. (c) paracetamol adsorbido en carbón activado.

Por lo tanto, los cambios de pH pueden modificar la estructura del adsorbato y las propiedades fisicoquímicas del adsorbente. En resumen, los diferentes mecanismos de adsorción del paracetamol en el carbón activado corresponden a interacciones dispersivas por electrones  $\pi$  y complejos de electrones donador-aceptor.

## CONCLUSIONES

Se evalúa la capacidad de eliminación del paracetamol de soluciones acuosas utilizando dos adsorbentes, resultando la capacidad de adsorción del carbón CAT superior a la de CARBOPAL. La capacidad de adsorción de estos adsorbentes está fuertemente influenciada por el pH y la fuerza iónica en solución. La adsorción de paracetamol está desfavorecida por el valor de pH que determina una carga negativa simultánea del adsorbente ( $\text{pH} > \text{pH}_{\text{pzc}}$ ) y un alto grado de ionización del adsorbato ( $\text{pH} > \text{pK}_a$ ). Por lo tanto, en este estudio, se selecciona el  $\text{pH}=3$  como el pH óptimo en la adsorción de paracetamol. Además, se encontró que valores altos de fuerza iónica favorecen la adsorción. Así, a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH}=3$ ,  $\text{IS}=1\text{ M}$ ,  $167\text{ mg L}^{-1}$  de adsorbente y concentraciones de paracetamol entre  $25$  y  $150\text{ mg L}^{-1}$ , la capacidad máxima de adsorción fue de  $560\text{ mg g}^{-1}$  para CAT y  $450\text{ mg g}^{-1}$  para CARBOPAL.

El uso de modelos cinéticos muestra que la adsorción de paracetamol sigue una cinética de adsorción de pseudo-segundo orden. El modelo de Langmuir fue apropiado para describir la isoterma de adsorción, lo que muestra que la adsorción se lleva a cabo mediante la formación de monocapa.

Las cargas de paracetamol pueden ser atraídas débilmente por los anillos de carbono del carbón activado a través de la adsorción física. Los cálculos DFT muestran una buena correlación con los resultados experimentales, proporcionando detalles atomísticos a través del modelado molecular.



Los estudios de adsorción sobre los dos materiales carbonosos muestran que sus capacidades de adsorción son adecuadas para la remoción de este contaminante emergente presente en el agua. Los resultados obtenidos sugieren la potencial aplicación en el tratamiento de aguas contaminadas con paracetamol, que podría extenderse a compuestos químicamente similares.

## REFERENCIAS

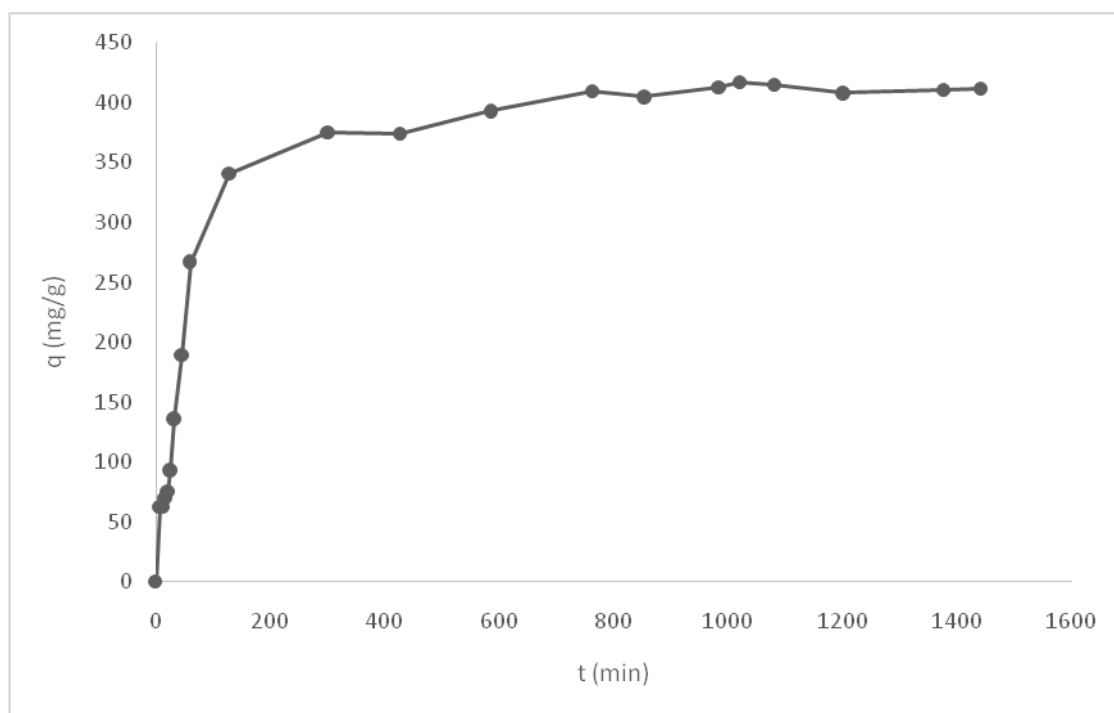
1. Lapworth D. J., Baran N., Stuart M. E., Ward R. S., *Environ. Pollut.* 163 (2012) 287.
2. Buttiglieri G., Knepper T. In *Handbook of Environmental Chemistry* 5 Part S/2. (2008) 1.
3. Gogoi A., Mazumder P., Tyagi V., Tushara Chaminda G.G., An A.K., Kumar M., *Groundwater for Sustainable Development* 6 (2018) 169.
4. Wang J., Wang S., *J. of Environ. Manage.* 182 (2016) 620.
5. Birch G.F., Drage D.S., Thompson K., Eaglesham G., Mueller J.F., *Mar. Pollut. Bull.* 97 (2015) 56.
6. Oulton R.L., Kohn T., Cwiertny D.M., *J. Environ. Monit.* 12 (2010) 1956.
7. Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton, H.T., *Environ. Sci. Technol.* 36 (2002) 1202.
8. Wu S., Zhang L., Chen, J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 96 (2012) 875.
9. Teh C.Y., Budiman P.M., Shak K.P.Y., Wu T.Y., *Ind. Eng. Chem. Res.* 55 (16) (2016) 4363.
10. Chen R.H., Chai L.Y., Wang Y.Y., Liu H., Shu Y. D., Zhao, J. *Trans. Nonferr. Met. Soc. China.* 22 (2012) 983.
11. Gogate P.R., Pandit A.B. *Adv. Environ. Res.* 8 (2004) 501.
12. Rad L. R., Haririan I., Divsar F. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 136 (2015) 423

13. Bhattacharya A., *Sep. Purif. Rev.* 35 (2006) 1.
14. Saleh T.A., Al-Absi A.A., *J. Mol. Liq.* 248 (2017) 577.
15. Tuzen M., Sari A., Saleh T.A., *J. Environ. Manag.* 206 (2018) 170.
16. Saleh T.A., Ali I., *J. Environ. Chem. Eng.* 6 (2018) 5361.
17. Saleh T.A., Tuzen M. Sari A., A. J., *Environ. Chem. Eng.* 7 (2019) 103436.
18. Saleh T.A., *J. Water Supply Res. Technol. AQUA* 64 (2015) 892
19. Abubakar Sani H., Ahmad M.B., Saleh T.A., *RSC Adv.* 6 (2016) 108819.
20. Spaltro A., Simonetti S., Alvarez Torrellas S., Garcia Rodriguez J., Ruiz D., Juan A., Allegretti P., *App. Surf. Scie.* 433 (2018) 487.
21. Spaltro A., Simonetti S., Laurella S., Ruiz D., Compañy A. D., Juan A., Allegretti, P., *Journal of Contaminant Hydrology.* 227 (2019) 103542.
22. Delgado N., Capparelli A., Navarro A., Marino D., *J. Environ. Manag.* 236 (2019) 301.
23. Kumar S.V., *Arab. J. Chem.* 12 (2016) 316.
24. Zhou Y., Luan L., Tang B., Niu Y., Qu R., Liu Y., Xu, W., *J. Chem. Eng.* 398 (2020) 125651
25. Zhang Z., Niu Y., Chen H., Yang Z., Bai L., Xue Z., Yang H., *ACS Sustain. Chem. Eng.* 7 (2019) 7324.
26. Song X., Niu Y., Qiu Z., Zhang Z., Zhou Y., Zhao J., Chen H., *Fuel* 206 (2017) 80.
27. Somsesta N., Sricharoenchaikul V., Aht-Ong D., *Mater. Chem. Phys. J.* 240 (2020) 122221.
28. Chen S., Qin C., Wang T., Chen F., Li X., Hou H., Zhou M., *J. Mol. Liq.* 285 (2019) 62.

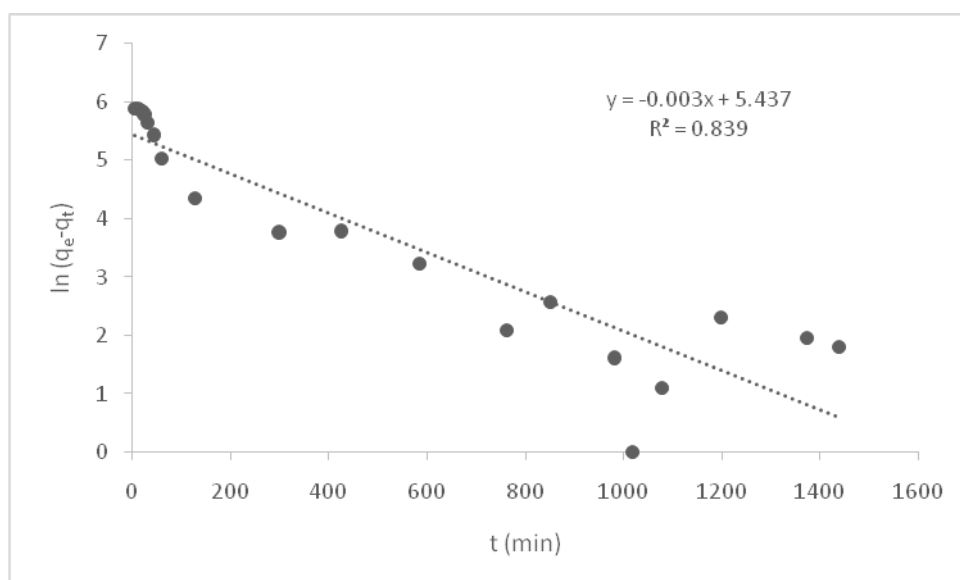
29. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A. Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., et al. Gaussian 09, Revision C.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2010.
30. Arafat H. A., Franz M., Pinto N. G., Langmuir 15 (1999) 5997.
31. Lorenc-Grabowska E., Adsorption 22 (2016) 599.
32. Lazo-Cannata J. C., Nieto-Márquez A., Jacoby A., Paredes-Doig A. L., Romero A., Sun-Kou M. R., Valverde J. L., Sep. Purif. Technol. 80 (2011) 217.
33. Alade I.O., Abd Rahman M.A., Saleh T.A., Nano Struct. Nano Objects 17 (2019) 103.

## Material Complementario

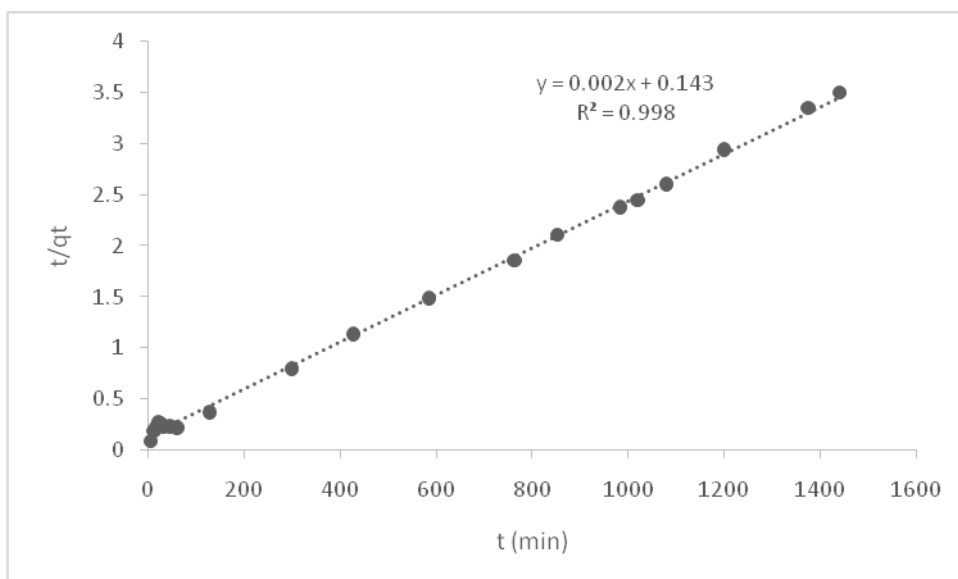
Cinética de adsorción de paracetamol sobre CARBOPAL a pH=3 y IS=1 M, a 25°C.



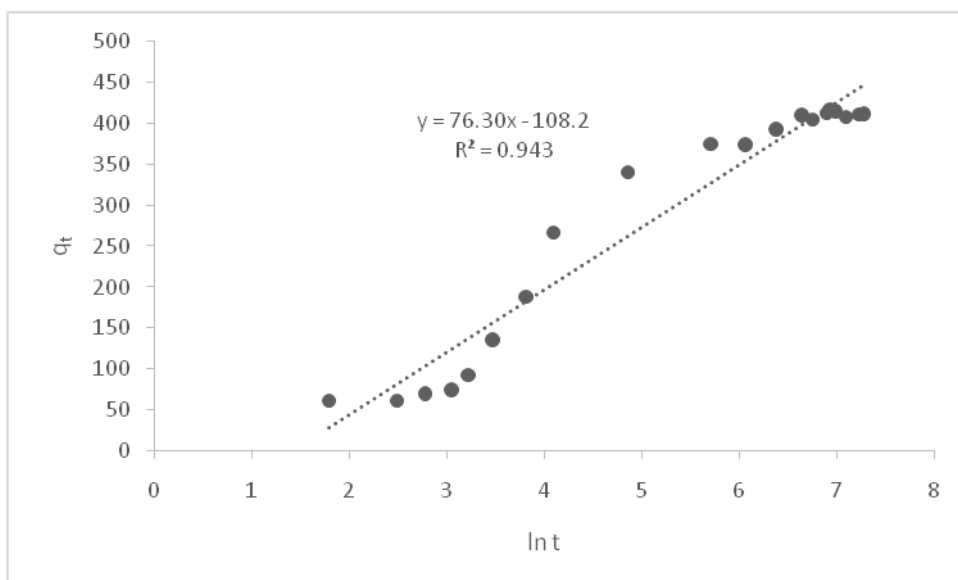
Modelo cinético de pseudo-primer orden linealizado para la adsorción de paracetamol por CARBOPAL.



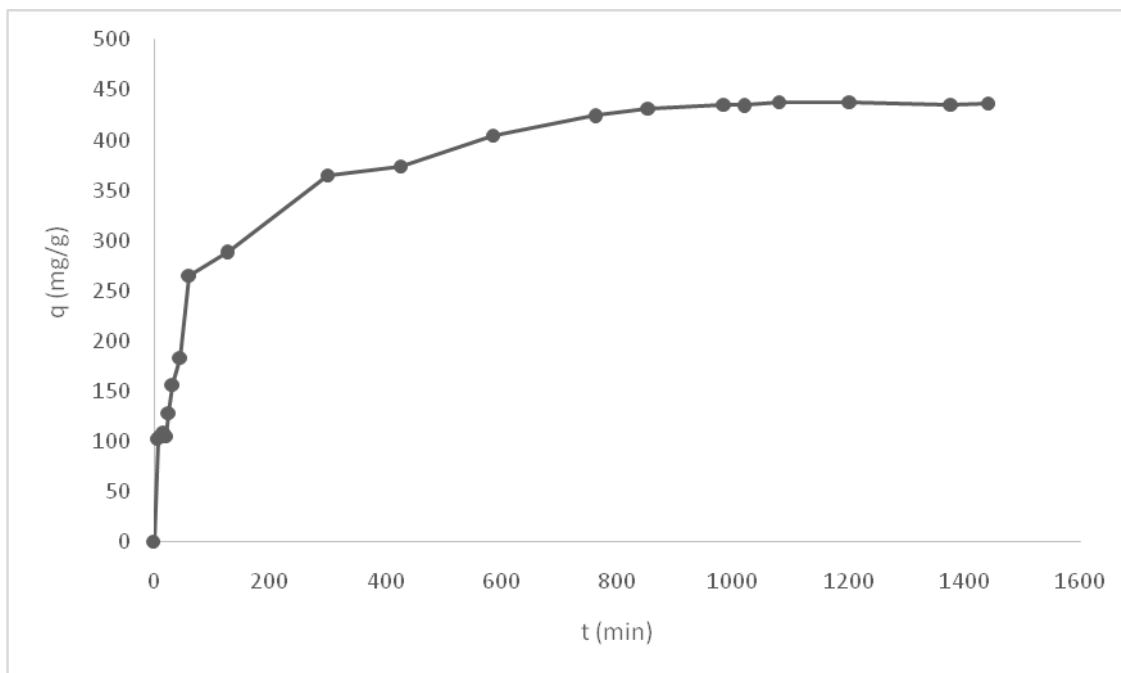
Modelo cinético de pseudo-segundo linealizado para la adsorción de paracetamol por CARBOPAL.



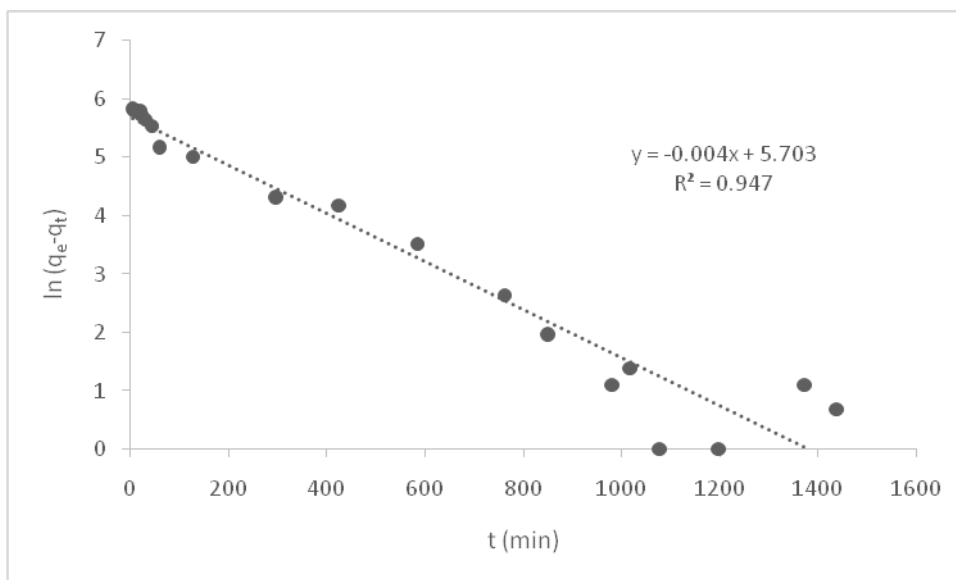
Modelo cinético de Elovich linealizado para la adsorción de paracetamol por CARBOPAL.



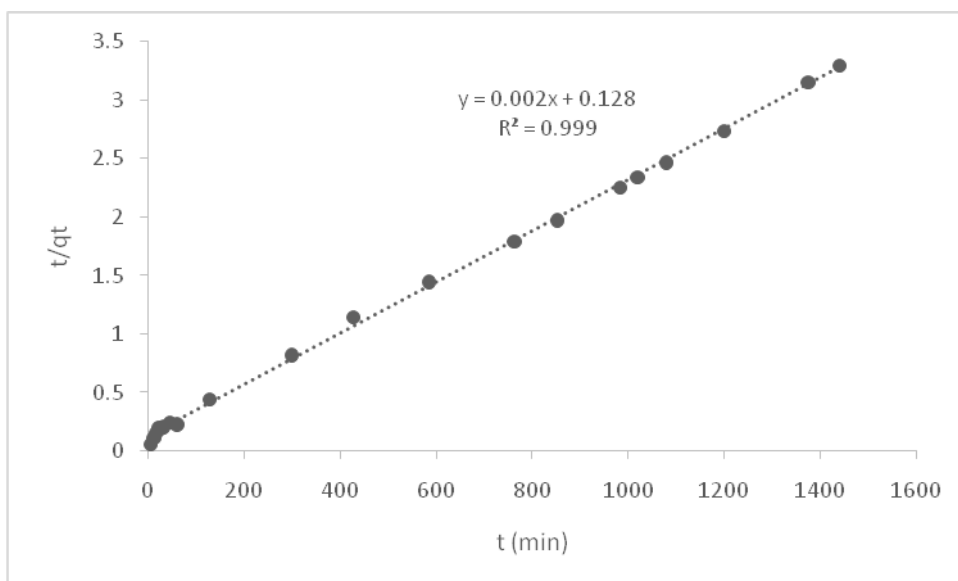
Cinética de adsorción de paracetamol en CAT a pH = 3 y IS=1 M, a 25°C.



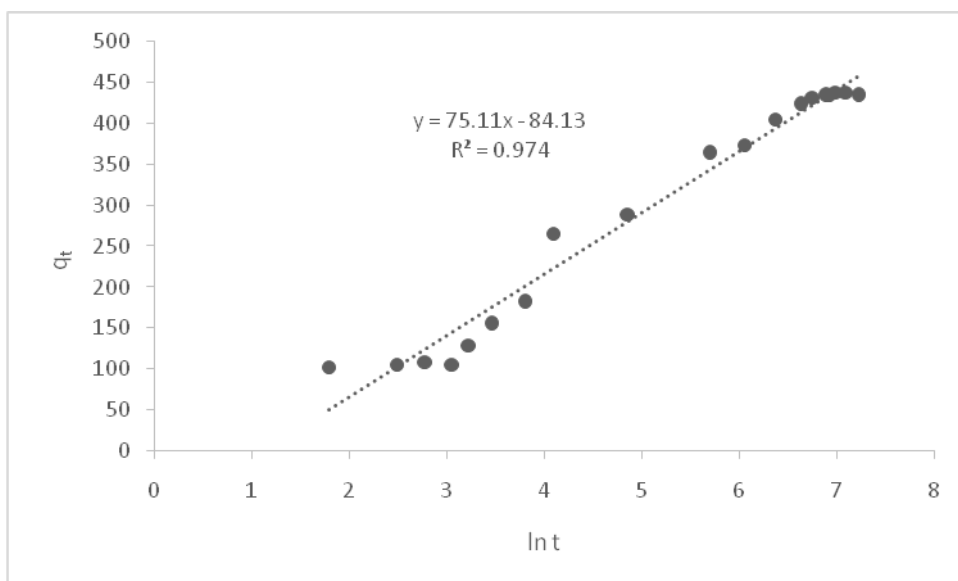
Modelo cinético de pseudo-primer orden linealizado para la adsorción de paracetamol por CAT.



Modelo cinético de pseudo-segundo orden linealizado para la adsorción de paracetamol por CAT.



Modelo cinético de Elovich linealizado para la adsorción de paracetamol por CAT.



# CONCLUSIONES GENERALES

## CONCLUSIONES

Es importante comprender el fenómeno de adsorción en la superficie del carbón activado para optimar tanto la administración como el transporte del fármaco y así poder mejorar en el futuro los sistemas de soporte de medicamentos para alcanzar la liberación sostenida del principio activo; con la finalidad de mejorar la respuesta terapéutica proporcionando niveles de fármacos en sangre más consistente, con un régimen de dosificación menos frecuente y menores concentraciones, con lo que se lograría un tratamiento más eficaz, una mayor seguridad y menor probabilidad de llegar a concentraciones tóxicas para el paciente resultando en menores reacciones adversas.

El empleo de superficies modificadas del carbón activado resulta muy útil para el soporte de los diferentes fármacos estudiados en esta tesis, ya que, en general, los fármacos estudiados, no son adsorbidos significativamente en la superficie prístina.

Una característica muy importante que nos ofrece el carbón activado es la capacidad de poder dopar su superficie con un heteroátomo muy próximo en la tabla periódica, como es el aluminio, y así generar una superficie con propiedades muy diferentes a las que tenía antes de ser dopada. También se logró cambiar notablemente las propiedades de la superficie modificando la misma por medio de otra técnica muy utilizada en el estudio de diferentes materiales adsorbentes como es la funcionalización, logrando cambios en la adsorción con una fuerte dependencia del pH.

Las conclusiones más importantes obtenidas en esta tesis son las siguientes:

- Los fármacos estudiados se adsorben espontáneamente sobre las superficies de carbón activado.



- Los fármacos que poseen anillo aromático en su estructura se disponen en forma coplanar a la superficie del grafeno prístino, atrayéndose débilmente a través de interacciones físicas del tipo  $\pi$ - $\pi$ .
- Las interacciones que se producen al modificar al material adsorbente, en general son más fuertes que en el caso de la superficie prístina, obteniéndose energías de adsorción más estables. Hay excepciones, por ej. el fármaco mesalazina se adsorbe muy débilmente en el grafeno funcionalizado con  $-\text{NH}_2$ , pero esto se debe a un factor de efecto estérico que minimiza las interacciones  $\pi - \pi$  entre el fármaco y la superficie.
- La interacción electrostática es, en general, la que tiene una influencia importante en la adsorción como también la formación de enlaces hidrógeno.
- Al dopar la superficie del grafeno con aluminio se logra adsorber al fármaco a través de los átomos polares del mismo, debido a la redistribución de carga que se genera en la superficie dopada.
- La presencia del grupo funcional carboxilo en la superficie del carbono tiene un efecto significativo sobre la adsorción del fármaco (dacarbazina) y es dependiente del pH del medio.
- La funcionalización de la superficie mediante dos grupos funcionales mejoró notablemente la adsorción del fármaco (mesalazina). Los cambios en el pH causan en general la protonación o desprotonación de los grupos funcionales  $-\text{NH}_2$  y  $-\text{COOH}$ , produciendo cambios en la carga neta tanto de la superficie bifuncionalizada como del mismo fármaco, que generan interacciones de atracción o repulsión que favorecen o desfavorecen, respectivamente, el proceso de adsorción.

- Luego de la adsorción, no se detecta degradación en el fármaco, la interacción con las superficies estudiadas no causa ningún impacto en la estructura del mismo.
- Al dopar o funcionalizar la superficie de carbón activado, se observan cambios significativos en la densidad de estados (DOS) en la región cercana al nivel de Fermi. La funcionalización disminuye el gap entre las bandas de conducción y la de valencia facilitando las interacciones entre el fármaco y la superficie.
- Los cambios en la adsorción con los cambios en el pH se atribuyen principalmente a la modificación de la distribución del HOMO-LUMO de la molécula del fármaco para las distintas especies presentes en cada intervalo de pH.
- Mediante la experimentación observamos que la capacidad de adsorción del paracetamol en la superficie del carbón activado CAT es mayor que en la de CARBOPAL, y en ambas superficies, la capacidad de adsorción aumenta a bajos pH y a altos valores de fuerza iónica en solución. El modelo de Langmuir es el más adecuado para describir la isoterma de adsorción, mostrando un comportamiento de monocapa, y la adsorción sigue una cinética de pseudo-segundo orden. Los cálculos DFT mostraron una buena correlación con los resultados experimentales.

El análisis de los distintos fármacos adsorbidos en las diferentes superficies de carbono proporciona datos de importancia para determinar mediante futuros estudios la vía de administración a utilizar, la dosis efectiva a administrar, la forma de transporte y su protección, en busca de una constante optimización de la dosificación, su eficacia y disminución de los efectos secundarios y toxicidad.

# PUBLICACIONES

## **Publicaciones en revistas internacionales**

- 1. A first principles study of pristine and Al doped activated carbon interacting with 5-Fluorouracil anticancer drugs**

G. Román, E. Nosedá Grau, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti

European Physical Journal E (EPJE) 41 (2018) 107-112.

- 2. pH dependence of dacarbazine adsorption: DFT study of the drug carried on pristine and carboxyl functionalized carbon surfaces**

G. Román, E. Nosedá Grau, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti

Europhysics Letters 126 (2019) 58002-p1 a p6.

- 3. Improvement on adsorption of amino-carboxy-functionalized graphene: A first-principles study**

G. Román, E. Nosedá Grau, A. Díaz Compañy, A. Juan, L. Sourrouille, S.

Simonetti

Diamond & Related Materials 110 (2020) 108107-108112.

- 4. Removal of paracetamol from aqueous solution by activated carbon and silica. Experimental and computational study**

A. Spaltro, M. Pila, D. Colasurdo, E. Nosedá Grau, G. Roman, S. Simonetti,

D.L.Ruiz

Journal of Contaminant Hydrology 236 (2021) 103739-103748.

## **Publicaciones en congresos internacionales**

### **1. Aluminum modified activated carbon: computacional study of 5-Fu adsorption**

G. Román, E. Nosedá Grau, A. Díaz Compañy, S. Simonetti

Quantum Technology International Conference, Paris, Francia, 5-7 de septiembre de 2018.

### **2. DFT study of 5-Fluorouracil drug transported on activated carbon carrier**

G. Román, E. Nosedá Grau, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti

Advanced Materials 2019 – Advanced Materials and Engineering Meeting, San Francisco, United States, 18-20 de febrero de 2019.

### **3. Adsorción de la droga dacarbazina en carbón activado y su dependencia con el pH: estudio DFT**

G. Román, E. Nosedá Grau, A. Díaz Compañy, S. Simonetti

Sólidos 2019. VIII Encuentro Nacional de Sólidos-Argentina. Primer Encuentro Bi-Nacional de Sólidos-Uruguay, Montevideo Uruguay, 20-22 de noviembre de 2019.

### **4. Computational study of silica and graphene as protective coatings for 5-fluorouracil administration**

E. Nosedá Grau, G. Roman, S. Ulacco, A. Díaz Compañy, S. Simonetti

Condensed Matter Divisions of the Spanish Royal Physics Society (RSEF-GEFES) and of the European Physical Society (EPS-CMD). CMD2020GEFES online, Madrid, España, 31 de agosto- 4 de septiembre de 2020.

## **Publicaciones en congresos nacionales**

### **1. Estudio DFT comparativo de la absorción de 5- fluorouracilo sobre carbón activado puro y dopado con aluminio**

G. Román, G. Brizuela, A. Juan, S. Simonetti

VII Reunión Nacional de Sólidos, Bahía Blanca, Argentina, 22-24 de noviembre de 2017.

### **2. Estudio DFT de la adsorción de la droga 5-fluorouracilo en superficies de sílica y grafeno**

G. Roman, E. Nosedá Grau, S. Ulacco, S. Simonetti

104<sup>a</sup> Reunión de la Asociación Física Argentina, Santa Fe, Argentina, 30 de septiembre al 3 de octubre de 2019.

### **3. Dependencia de la adsorción de la dacarbazina con el pH: Estudio de fármaco transportado en superficies de carbono**

G. Román, A. Díaz Compañy, S. Simonetti

XXII Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica, La Plata, Argentina, 19-29 de abril de 2021.