BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
INSTITUTO DE CIENCIAS
Centro de Química

Estudio de la adsorción, desorción y transmetalación de complejos de gadolinio usados en imagenología de resonancia magnética

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

LICENCIADO EN QUÍMICO FARMACOBIÓLOGO

PRESENTA
JESSICA ITANDEHUI RUIZ CRUZ

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. MARÍA DE LA PAZ ELIZALDE GONZÁLEZ

ASESOR INTERNO:
DRA. MARÍA ANA PÉREZ CRUZ

Proyectos:
VIEP: 19 (2015)
DLR (Alemania)-CONACyT (México): 165431 (2014)
Puebla 2015

DEDICATORIAS

AGRADECIMIENTOS

A los integrantes de la Comisión Revisora de Tesis y Miembros del Jurado

1.Dr. Mario González Perea	Fac. de Cs. Químicas
2. Dra. Lidia Esmeralda García Díaz	Centro de Química, ICUAP
3. QFB. María Reyna Jurado Andrade	Fac. de Cs. Químicas

A las instituciones y profesores que favorecieron el desarrollo de la tesis

A los todos los integrantes del Cuerpo académico “Química Física Básica y Aplicada” por su contribución a este trabajo durante los coloquios internos.

A los siguientes profesores por su contribución:

Dra. Lidia Esmeralda García Díaz por su apoyo y experiencia que me han servido durante este trayecto.

Dr. Jürgen Mattusch (UFZ-Center for Environmental Research, Leipzig, Alemania) por hacer mi estancia más agradable en dicho instituto y apoyarme en la realización de los experimentos y sobre todo la confianza que deposito en mí.

Finalmente, agradezco a la Dra. Ma. de la Paz. Elizalde González, directora de esta tesis, por su incansable esfuerzo de transmitir conocimiento, brindarme su apoyo en todas las etapas de este trabajo y haber contribuido a mi desarrollo personal y profesional. Sobre todo por su paciencia y hacerme una mejor persona.

Esta tesis se desarrolló en el Laboratorio de Adsorción y Cromatografía del Centro de Química del ICUAP

Agradezco a mis compañeros y amigos

Juan Carlos Bonilla, **A**lba Santes, **M**aricruz Ramírez, **A**nahí Hernández, **M**ario Guerrero, **M**ia Wei, **J**essica Saatz y **E**manuel

Por ayudarme, apoyarme y compartir conmigo esta experiencia

Hilda Mota, **G**ustavo Ortiz, **D**avid Palacios, por estar siempre conmigo en los buenos y malos momentos. Me demostraron el verdadero significado de tener amigos. Son parte de este trabajo.

La ignorancia afirma o niega rotundamente; la ciencia duda

Voltaire

La ciencia siempre se equivoca. Nunca resuelve un problema sin crear otros diez

George Bernard Shaw

La alegría no está en las cosas, sino en nosotros

Richard Wagner

COMUNICACIONES DERIVADAS

- Recuperación de gadolinio a partir de compuestos usados como agentes de contraste en imagenología de resonancia magnética (MRI).
    - ✓ Seminario del grupo académico Química Física Básica y Aplicada, Instituto de Ciencias de la BUAP, Puebla, Puebla. Mex. Septiembre 2013
    - ✓ Programa “Jóvenes Investigadores Primavera” Septiembre 2013
    - ✓ Primer encuentro con la Calorimetría, Facultad de Ciencias Químicas, Puebla, Puebla. Mex. Noviembre 2013

RESUMEN

El gadolinio es uno de los metales paramagnéticos más utilizados como medio de contraste en imagenología de resonancia magnética (IRM) para el diagnóstico y monitoreo de enfermedades. El preparado suministrado a los pacientes es un complejo de gadolinio, el cual es excretado a través de la orina descargándose en aguas residuales. Actualmente se ha dado importancia a la determinación de gadolinio antropogénico en agua residual, ya que el elemento en su forma libre provoca daños a la salud y al medio ambiente. Con el desarrollo de técnicas analíticas sensibles y específicas para la detección de gadolinio es posible su cuantificación.

En el presente trabajo se estudió la adsorción de los complejos de gadolinio sobre zeolitas, carbones y resinas de intercambio iónico.

Se investigó la desorción de los complejos denominados Gd-EOB-DTPA y Gd-DOTA en disolución acuosa y orina sintética a partir de resinas y carbones, respectivamente.

Con la finalidad de simular *in vitro* la transmetalación, se realizó la reacción entre Fe^{3+} y los complejos DOTA y DTPA, ya que el hierro pertenece a los iones endógenos del ser humano.

Los métodos analíticos empleados fueron la complejometría y la cromatografía de líquidos (LC) para determinar la concentración en equilibrio en los sistemas de intercambio y adsorción estudiados.

INDICE

	Pág.
Objetivos	1
Hipótesis	2
Capítulo I. Introducción general	3
1.1 Diagnóstico clínico	3
1.2 Medios de contraste en imagenología de resonancia magnética (IRM)	3
1.2.1 Química del gadolinio	5
1.2.2 Síntesis de los complejos IRM	6
1.3 Problemática ambiental	6
1.4 Métodos de remoción	7
1.4.1 Adsorción	7
1.4.2 Isoterma de adsorción	8
1.4.3 Carbón activado	9
1.4.4 Zeolita	10
1.4.5 Resina de Intercambio	11
1.5 Cromatografía	11
1.6 Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC)	12
1.7 Bibliografía	13
Capítulo II. Adsorción de gadolinio por zeolitas	15
2.1 Introducción	15
2.2 Parte experimental	17
2.3 Resultados y Discusión	19
2.4 Conclusiones	23
2.5 Bibliografía	24
Capítulo III. Adsorción de complejos de gadolinio por zeolitas	26
3.1 Introducción	26
3.2 Parte experimental	26
3.3 Resultados y discusión	29
3.4 Conclusiones	31

3.5 Bibliografía 31
Capítulo IV. Adsorción y desorción de complejos de gadolinio por resinas 32
4.1 Introducción 32
4.2 Parte experimental 32
4.3 Resultados y discusión 34
4.4 Conclusiones 38
4.5 Bibliografía 38
Capítulo V. Desorción del complejo Gd-DOTA en carbón activado 39
5.1 Introducción 39
5.2 Parte experimental 39
5.3 Resultados y discusión 42
5.4 Conclusiones 45
5.5 Bibliografía 45
Capítulo VI. Incursión en la transmetalación del Gd^{3+} en un complejo IRM 46
6.1 Introducción 46
6.2 Parte experimental 48
6.3 Resultados y discusión 49
6.4 Conclusiones 52
6.5 Bibliografía 52
Conclusiones finales 55
ANEXOS 56

Lista de abreviaturas

Símbolo	Descripción
CA1	Hueso de aguacate activado con 25% de H3PO4, carbonizado a una T_{max}= 900°C, oxidado con HNO3 2 N y calentando a una Tmax 300 °C.
CA2	Hueso de aguacate activado con 25% de H3PO4 y carbonizado a una T_{max}.= 900°C.
d_p	Diámetro de poro
FIA-ICP-MS	Análisis por inyección en flujo acoplado inductivamente con plasma con detección por espectrometría de Masas
Gd-DOTA	Gadoterato de meglumina (DOTA)
Gd-DTPA	Gadopentato de dimeglumina (DTPA)
Gd-EOB-DTPA	Ácido gadoxético (EOB)
HPLC-MS	Cromatografía líquida de alto rendimiento con detector de masas
IRA-67	Amberlita resina aniónica débil
pH_{pzc}	pH del punto de carga cero

NOMENCLATURA

Símbolo	Descripción
Å	Angstrom
A	Cantidad adsorbida
a_e	Cantidad adsorbida en el equilibrio
AHB	Ácido α-hidroxi-isobutírico
a_m	Capacidad de monocapa
C_0	Concentración inicial
C_f	Concentración final
C_{eq}	Concentración en equilibrio
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
K_H	Constante de Henry
m	Masa del adsorbente
m/v	Relación masa volumen
R^2	Coeficiente de determinación Lineal
T	Tiempo
Uv-Vis	Región Ultravioleta-Visible
V	Volumen
χ^2	Chi-square

LISTA DE FIGURAS

Número	Título de la Figura	Pág.
1.1	Imagenología de resonancia magnética del cerebro	4
1.2	Microscopia electrónica de barrido de un carbón activado (AC)	10
1.3	Estructura tridimensional de las zeolitas Faujasita, Mordenita y Mutinaita	11
1.4	Esquema general de un cromatógrafo de líquidos	13
2.1	Estructura química de agentes quelatantes para gadolinio	16
2.2	Espectros Vis de una disolución de Arsenazo III y del complejo Gd-Arsenazo III y dependencia del área de pico a 651 nm, a 535 nm con la concentración de gadolinio	18
2.3	Espectros Vis de disoluciones del complejo Gd-Arsenazo III en ausencia y presencia de ácido α-hidroxi-isobutírico, con una concentración de 0.1 y 1 mg L^{-1} de gadolinio	20
2.4	Espectros Vis del complejo Gd-Arsenazo III para diferentes relaciones molares y dependencia de la intensidad a 651 nm	21
2.5	Espectros Vis de complejo Gd-EDTA para diferentes razones molares y dependencia de la intensidad de la banda para diferentes relaciones molares	21
2.6	Estructura tridimensional del complejo Gd-Arsenazo III y Gd-EDTA	22
2.7	Isotermas de adsorción de gadolinio empleando zeolita sintética Mordenita y NaY obtenidas por HPLC y espectrofotometría Vis	23
3.1	Curva de calibración de gadolinio estándar obtenida por FIA-ICP-MS	27
3.2	Curva de calibración para DOTA obtenida por HPLC-MS	28
3.3	Estructuras químicas de los complejos de gadolinio EOB y DOTA	29
3.4	Isotermas de adsorción de EOB por diferentes zeolitas sintéticas (NaY, ZSM-5 y Mordenita)	29
3.5	Isotermas de adsorción de DOTA por las zeolitas sintéticas NaY, ZSM-5 y Modernita obtenida HPLC-MS	30
4.1	Curva de calibración Gd estándar y de EOB utilizando como eluente HNO_3 5Mm	33
4.2	Diagrama de trabajo para adsorción y desorción en resinas usando EOB-DTPA	33
4.3	Isoterma de adsorción de EOB sobre diferentes resinas 50Wx8, 1x8 e IRA-67	34
4.4	Porcentaje de regeneración de EOB empleando como resina Dowex 1x8, Dowex 50Wx8 e IRA-67. En sistema acuoso	35
4.5	Isoterma de adsorción EOB usando resina Dowex 50Wx8	36
4.6	Porcentaje de regeneración de EOB empleando como resina Dowex 1x8, Dowex 50Wx8 e IRA-67. En orina sintética	37
5.1	Curva de calibración de DOTA en medio acuoso y en orina sintética	40
5.2	Diagrama de trabajo para desorción	41
5.3	Porcentaje de desorción a partir de CA1 para 2 desorciones del complejo DOTA adsorbido en medio acuoso y orina	43

5.4	Porcentaje de desorción a partir de CA1 para el total (3 experimentos de desorción consecutivas) del complejo DOTA adsorbido en medio acuoso	44
5.5	Porcentaje de desorción total para dos experimentos de desorción consecutiva a partir de CA2 del complejo DOTA adsorbido en medio acuoso y orina	45
6.1	Esquema experimental de la transmetalación de Gd por Fe en los complejos DOTA y DTPA	48
6.2	Cromatogramas con detección UV-Vis (λ= 215 nm) Fe –EDTA	49
6.3	Cromatogramas de transmetalación con detección UV-Vis (λ =215 nm) Gd-DOTA	49
6.4	Espectro de masas de transmetalación del complejo Fe-DOTA y DOTA sin columna	50
6.5	Cromatogramas de transmetalación con detección UV-Vis (λ =215) Gd-DTPA	51
6.6	Espectro de masas de transmetalación del complejo Fe-DTPA y Gd-DTPA sin columna	52

LISTA DE TABLAS

Número	Título de la Tabla	Pág.
1.1	Métodos de eliminación de contaminantes orgánicos	7
2.1	Condiciones en el método cromatográfico	19
2.2	Composición química (mg Kg^{-1}) de las zeolitas sintéticas estudiadas y su capacidad teórica de intercambio (TER)	19
2.3	Valores para la constante de Henry y de Freundlich obtenidas por espectrofotometría Vis (VS) y por cromatografía de líquidos (LC)	23
3.1	Condiciones de la separación cromatográfica	28
3.2	Resultados del ajuste de las curvas de calibración	28
3.3	Valores de la constante de Henry KH (L g^{-1}) para la adsorción del complejo EOB en 3 zeolitas con diferente relación m/v	30
3.4	Constante de Henry para la adsorción de DOTA por diferentes zeolitas.	31
4.1	Resultado del ajuste de las curvas de calibración de Gd^{3+} y EOB	33
5.1	Características texturales de los carbones empleados en la recuperación de DOTA	40
5.2	Condiciones cromatográficas para el análisis de disoluciones de desorción para un volumen de inyecciones de 1 µL y en ionización negativa	41
5.3	Porcentaje de desorción de DOTA en CA1	41
5.4	Porcentaje de desorción de DOTA en CA2	43
6.1	Constantes termodinámica de estabilidad (log K) con diversos agentes derivados de ácidos poliaminocarboxílicos	48

OBJETIVO GENERAL

Lograr la adsorción y desorción de complejos de gadolinio sobre diferentes materiales adsorbentes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudiar la adsorción de dos agentes de contraste empleados en imagenología de resonancia magnética (IRM) sobre zeolitas y resinas.
- Estudiar la desorción de los agentes de contraste Gd-DOTA y Gd-EOB-DTPA a partir de resinas y carbón activado.
- Obtener isotermas de adsorción para Gd^{3+}, Gd-DOTA y Gd-EOB-DTPA sobre diferentes materiales adsorbentes.
- Obtener isotermas de adsorción de Gd-EOB-DTPA en medio acuoso y en matriz de orina sintética sobre resinas de intercambio iónico.
- Comparar la cuantificación de Gd^{3+} por dos metodologías: espectrofotometría UV-Vis y por cromatografía HPLC.
- Usar el ligando Arsenazo III en el método complejométrico y acoplarlo a cromatografía LC para detección UV-Vis.
- Realizar *in vitro* la transmetalación de Gd-DOTA con Fe^{3+}.

HIPÓTESIS

El uso de diferentes materiales adsorbentes y la combinación de la adsorción con la desorción y el intercambio iónico de complejos de gadolinio posibilita la recuperación de los medios de contraste usados en imagenología de resonancia magnética.

Capítulo I
Introducción general

1.1 Diagnóstico clínico.

Las técnicas de imagen son unas de las principales herramientas para el diagnóstico y el monitoreo de enfermedades. En el año 1946, Felix Bloch y Edward Purcell descubrieron el fenómeno de la resonancia magnética nuclear. A finales de los años setenta se obtuvieron las primeras imágenes del organismo humano logradas por esta técnica. En los últimos años, con la exigencia de rendimiento técnico sobre las técnicas de imagen, su desarrollo ha aumentado gradualmente hasta convertirse en la imagenología de resonancia magnética (IRM), la cual puede dividirse de la siguiente forma: IRM sin contraste, IRM con contraste y Angioresonancia Magnética.

1.2. Medios de contraste en imagenología de resonancia magnética (IMR).

La imagenología de resonancia magnética (IRM) se deriva directamente del fenómeno de resonancia magnética nuclear.[1] Se basa en un fenómeno en el cual un campo magnético oscilante excita a los átomos de hidrógeno, los cuales emiten una señal de radiofrecuencia mediante un mecanismo de relajación longitudinal (T1) y relajación transversal (T2).[2] La información obtenida por IRM proviene de las propiedades magnéticas naturales de los átomos de hidrógeno (protones) de los órganos de los seres vivos. Estos órganos en su interior contienen agua y cuando someten sus átomos a un campo magnético intenso, sus espines se alinean con el campo. Al cesar el campo magnético los espines vuelven a su estado original emitiendo una señal que se recoge y procesa. Cada tejido produce una señal diferente, según la cantidad de agua que posea. Los agentes de contraste de gadolinio son ampliamente utilizados. La función que cumplen es la de promover

potentemente la relajación T1 y T2 para mejorar la señal de las lesiones que tienen vascularidad alterada.

La IRM es un método no invasivo importante e indispensable para el diagnóstico clínico de diversas enfermedades y la alteración en partes blandas como músculos, ligamentos, articulaciones. Consiste en dar un panorama visual de los tejidos u órganos y está basado en un ión de un metal paramagnético que posea pares de electrones sin aparear en la capa $4f$. El gadolinio es uno de los elementos lantánidos más empleados en IRM. Se utiliza alrededor del 30% en IRM para mejorar la calidad de las imágenes. Dentro de las propiedades del gadolinio está la reducción del tiempo de spin de relajación corto del par agua-protón por lo que aumenta la intensidad de la señal en IRM. El gadolinio fue introducido en 1988 al mercado farmacéutico como complejo y como la primera forma intravenosa para el diagnóstico por IRM. La dosis de complejos de gadolinio administrada por vía intravenosa a los pacientes es: 0.2 mL de medio de contraste/kg.[3] La razón por la cual se prepararon complejos de gadolinio es la alta toxicidad de la forma iónica de gadolinio (Gd^{3+}). Fue necesario utilizar agentes quelatantes como el ácido poliaminocarboxílico para lograr la estabilidad del complejo tanto *in vivo* como *in vitro* para no producir reacciones en el cuerpo humano**.**

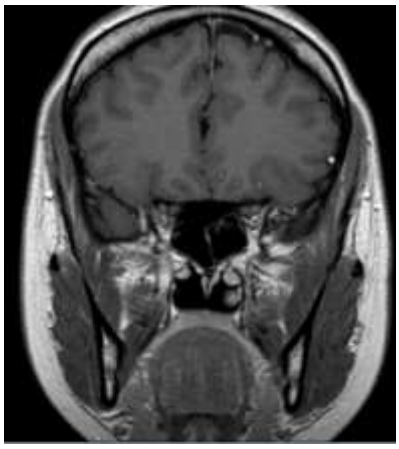

Fig. 1.1 Imagenología de resonancia magnética del cerebro.

1.2.1 Química del gadolinio.

El gadolinio (Gd) es un elemento químico de la tabla periódica cuyo número atómico es 64. El elemento fue nombrado en honor del químico J. Gadolinio. El gadolinio es uno de los cuarenta elementos más abundantes en la Tierra y uno de los seis más abundantes dentro del grupo de tierras raras. La abundancia en la corteza terrestre es de aproximadamente 6.4 ppm.[4]

El gadolinio se obtiene de un mineral llamado gadolinita, el cual es óxido de gadolinio (Gd_2O_3). Fue separado por primera vez por Marignac en 1880 y de forma independiente por Lecoq de Boisbaudran a partir de tierra de Itrio de Mosander en 1886.[5] Existen estudios que reportan la toxicidad del gadolinio en animales y humanos. Los resultados comprueban la acumulación de gadolinio en tejidos, órganos e incluso huesos.[6] Una de las razones por las cuales el gadolinio es tóxico en sistemas biológicos es porque compite con el Ca^{2+} intracelular. El reemplazo de Ca^{2+} por Gd^{3+} produce una alteración en el sistema biológico, teniendo como consecuencia que algunas enzimas no lleguen a cumplir su función en el organismo.[7]

Por otro lado, se ha descrito una asociación entre el gadolinio y la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), la cual es una enfermedad cutánea relativamente nueva y crónica, pero que solo se presenta en pacientes con alteraciones en la función renal y no tiene cura.[8] Dentro de los síntomas se encuentran: engrosamiento, hinchazón y rugosidad de la piel.

Actualmente el gadolinio es obtenido de varios minerales. Dentro de los más importantes a nivel comercial están la Monacita ($(Sm, Gd, Ce, Th)PO_4$) y la Bastnasita ($(Ce, La, Y)CO_3F$).

El Gadolinio es un elemento del Grupo III: Lantánidos o tierras raras. Sus propiedades físicas y químicas son: color blanco plateado, maleable, dúctil, punto de fusión 1312 °C, punto de ebullición 3000 °C, potencial de electrodo estándar -2.39 V. [9] El radio iónico de los cationes lantánidos trivalentes va desde 1.1 Å para La^{3+} a 0.85 para Lu^{3+}, mientras que el Gd^{3+} se encuentra

exactamente en medio, teniendo un radio iónico de 0.99 Å [10]. A temperatura ambiente se cristaliza en forma alfa hexagonal.

El gadolinio metálico es paramagnético y por debajo de la temperatura ambiente se convierte en ferromagnético. Tiene una sección transversal de absorción muy alta para los neutrones térmicos y es soluble en ácido diluido. El polvo de gadolinio metálico representa un riesgo debido a que puede provocar incendios y explosiones.

Los ácidos poliaminocarboxílicos, como el EDTA, EOB, DTPA, Y DOTA, son algunos de los ligandos (L) capaces de formar complejos estables con lantánidos trivalentes (RE), debido a la afinidad de los RE hacia los donantes N y O y la capacidad quelatante de los ligandos.

1.2.2 Síntesis de los complejos IRM.

La síntesis de los complejos IRM se lleva a cabo normalmente calentando a reflujo una mezcla acuosa de ácido poliaminocarboxílico y un óxido de RE seleccionando en una relación molar de RE: L=1:1. La solución resultante puede ser neutralizada a pH 5-6 mediante la adición de una solución diluida de NaOH, KOH, $NH_3 \bullet H_20$ y $NaHCO_3$. Después de la filtración, el complejo se puede cristalizar por evaporación o con la adición de etanol. El óxido RE puede ser reemplazado por un carbonato de RE u otras sales solubles, tales como cloruros, nitratos, percloratos y acetatos.[11] La síntesis también se puede hacer en condiciones hidrotérmicas,[12] lo que conduce a que los complejos tengan una estructura polimérica, mientras que la mayoría de los complejos obtenidos en condiciones ambientales son monómeros.

1.3. Problemática ambiental.

Las anomalías de las concentraciones de gadolinio en agua fueron reportadas en 1996 por Bau.[13] Los agentes de contraste basados en gadolinio son administrados a los humanos y no se metabolizan completamente por lo que son excretados en la orina (>99%) que posteriormente se encontrará en el drenaje. El tratamiento de aguas

residuales común no los elimina, por lo que se ha encontrado en los ríos en el noreste de Alemania, indicando la presencia de gadolinio antropogénico. Así mismo en el año 2000 se encontró gadolinio en 75 plantas de tratamiento de agua residual con un promedio de concentración de 116 ng/L.[14] En algunas ciudades europeas se han incrementado las concentraciones de gadolinio alrededor de 1.5-11.5 veces en agua potable.[15] Los complejos de gadolinio se han detectado en Europa, Japón, EE.UU. y Australia. Estos resultados indican en primer lugar la alta demanda de la imagenología IRM y en segundo lugar que los complejos de gadolinio no son eliminados en las plantas de tratamiento.

El gadolinio iónico antropogénico en el medio ambiente es el resultado de diferentes procesos derivados de la industria electrodoméstica y de preparación de catalizadores principalmente. La inhalación de vapores provoca problemas de salud. En organismos acuáticos el gadolinio causa daños a las membranas celulares y afecta la función del sistema nervioso.

1.4 Métodos de remoción.

1.4.1 Adsorción.

Existen diferentes tipos de tratamiento para remover los contaminantes en medio acuoso o del agua natural. Para elegir uno de ellos es necesario conocer las características fisicoquímicas del contaminante.

Tabla 1.1 Métodos de eliminación de contaminantes orgánicos.

Métodos de separación	***Proceso***
Físico	Filtración
Químico	Oxidación-Reducción
	Adsorción
Biológico	Degradación por bacterias anaerobio/aerobio

Una manera conveniente de eliminar los contaminantes orgánicos presentes en aguas residuales es la adsorción sólido-líquido, fenómeno fisicoquímico que consiste en la retención de un soluto (adsorbato) en una superficie sólida (adsorbente) por medio de la interacción de fuerzas intermoleculares.
Los adsorbentes más utilizados son el carbón activado, las zeolitas y resinas. Esta interacción entre el adsorbato y adsorbente depende de varios factores en el adsorbente (morfología de la superficie, superficie específica y grupos funcionales) y en el adsorbato (polaridad, solubilidad, tamaño de molécula y temperatura).

1.4.2 Isoterma de adsorción.

Existen muchas ecuaciones matemáticas que describen las isotermas de adsorción para sistema sólido-líquido, pero en este apartado se hablará del modelo de Langmuir y Freundlich. La ecuación (1.1) describe la distribución de energía entre los sitios activos de adsorción, en donde la entalpía disminuye logarítmicamente con el recubrimiento de la superficie.
Los postulados que se consideran en este modelo son los siguientes:

- La superficie del adsorbente presenta sitios energéticamente homogéneos
- Solo se adsorbe una molécula en cada sitio
- Se forma monocapa
- La moléculas adsorbidas no interaccionan entre ellas

$$a = \frac{a_m K_L C_e}{1+K_L C_e} \qquad \text{(ec.1.1)}$$

donde a_m es la capacidad máxima de adsorción en la monocapa formada (mg g^{-1}), K_L la constante de adsorción de Langmuir y C_e es la concentración del adsorbato en el equilibrio de adsorción.
Otra ecuación empírica que describe el sistema sólido-líquido sobre materiales heterogéneos es la ec. de Freundich:

$$a = K_F C_e^{1/n} \qquad \text{(ec. 1.2)}$$

donde a es la cantidad adsorbida, K_F la constante de Freundlich, C_e la concentración del adsorbente en el equilibrio de adsorción y 1/n el factor de heterogeneidad de la superficie (0< $1/n$< 1).

Para calcular la cantidad adsorbida se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$a = V\,(Co - Cf)/m \qquad \text{(ec. 1.3)}$$

donde a es la cantidad adsorbida (mg g^{-1}), V es el volumen (L) en contacto con el adsorbente, m es la masa del adsorbente (g), C_o y C_f son las concentraciones iniciales y final de las disoluciones.

1.4.3 Carbón activado.

El carbón activado es un material poroso obtenido de materia orgánica que ha sido expuesto a un proceso de activación mediante una reacción con gases o con ciertas sustancias químicas como es el ácido fosfórico. La activación puede ser antes o después del proceso de carbonización.

La estructura del carbón activado (AC) es microcristalina laminar y puede presentar ciertos desarreglos, los cuales dejan unos pequeños huecos llamados poros (Fig.1.1). En estos poros y en la superficie externa rigen fuerzas de van der Waals de intensidad suficiente para hacer posible el proceso de adsorción. Una de las ventajas del carbón activado es la incapacidad para reaccionar químicamente con la disolución en contacto y ser de bajo costo.

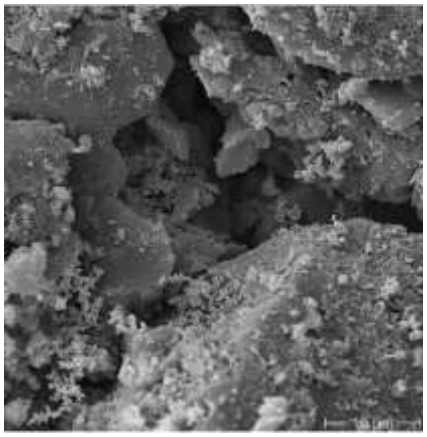

Fig. 1.2 Microscopía electrónica de barrido de un carbón activado (AC).

1.4.4 Zeolita.

Las zeolitas son silicatos cristalinos microporosos. Su estructura consta en de tetraedros de alúmina y sílica que se encuentran unidos por medio de átomos de oxígeno en los vértices, formando arreglos espaciales regulares (Fig.1.2). Las dimensiones moleculares que tienen los canales de una zeolita son de 3 a 10 Å. Los huecos se encuentran ocupados por elementos del grupo I y II, los cuales neutralizan la carga negativa generada por el aluminio unido a cuatro átomos de oxígeno en una configuración tetraédrica. Estos cationes son relativamente móviles y pueden ser reemplazados utilizando técnicas de intercambio iónico estándar. La capacidad de adsorción e intercambio depende del tamaño de los canales y de las cavidades, de la concentración y tipo de los cationes intercambiables.

Para su correcto estudio, las zeolitas se han clasificado en grupos en función de su estructura interna: Analcima (cúbica), Natrolita (estructura basada en cadenas), Heulandita (cristalina monocíclica en forma de láminas), Philipsita (anillos dobles), Mordenita (forma láminas de seis tetraedros), Faujasita (tetraedros en unidades cubo-octahedral) y Chabazita (Forma octaédrica).[16]

Dentro de sus aplicaciones, las zeolitas se usan como adsorbentes, intercambiadores de iones, tamizadores moleculares y catalizadores.

Con base en las características mencionadas, son ideales para la eliminación de contaminantes catiónicos y en este trabajo se seleccionaron zeolitas sintéticas de canales grandes como las representadas en la Fig. 1.2.

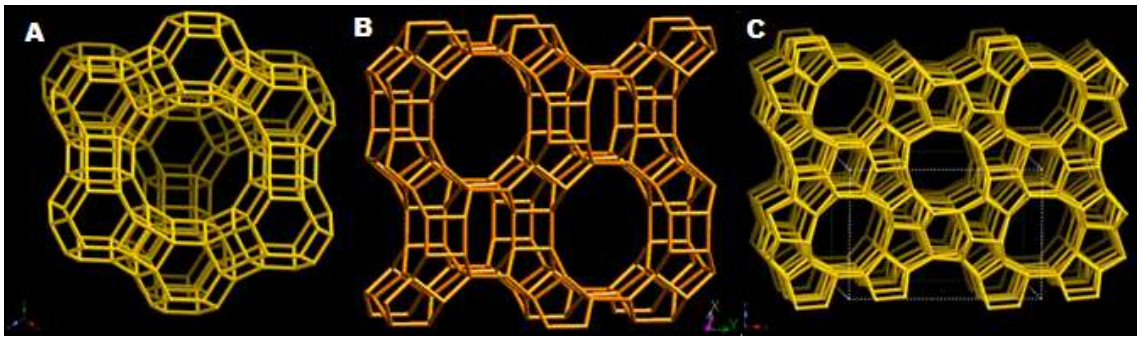

Fig.1.3. Estructura tridimensional de las zeolitas Faujasita (A), Mordenita (B) y Mutinaita (C).

1.4.5 Resina de intercambio.

Las resinas son partículas poliméricas amorfas (no cristalinas), que se utilizan comúnmente como intercambiadores iónicos. La síntesis de estas resinas se realiza en muchos casos por medio de la copolimerización de estireno y divinilbenceno. Porcentajes altos de divinilbenceno producen un aumento en el grado de entrecruzamiento, originando estructuras más rígidas y menos porosas.

Los intercambiadores iónicos se clasifican en ácidos o básicos, fuertes o débiles, de acuerdo con el grupo funcional que contiene en la matriz. Algunos grupos aniónicos y catiónicos son: sulfonato ($-SO_3^-$), carboxilo (CO_2^-) y amonio ($-NR_3^+$).

La mayor aplicación de las resinas es en el campo de la retención de metales en el tratamiento de aguas residuales.

1.5 Cromatografía.

La cromatografía es una técnica analítica cualitativa y cuantitativa la cual permite la separación de los componentes de una muestra. Consiste en una fase estacionaria que se empaca en una columna de forma uniforme. Ésta

puede ser un sólido o un líquido y la fase móvil un líquido o un gas. La forma de observar gráficamente la relación de la señal en función del tiempo es un cromatograma.

Los métodos cromatográficos se pueden clasificar de acuerdo a la naturaleza de la interacción del analito con la fase estacionaria. Los tipos de separación pueden ser por: adsorción, intercambio iónico y exclusión molecular.

1.6 Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC).

En los últimos años hubo un gran avance tecnológico que permitió modificar a la cromatografía clásica con tiempos de análisis muy prolongados, baja eficiencia y alto consumo de disolventes. La Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) se desarrolló para alcanzar altas presiones y separaciones más eficientes. En la Fig. 1.3 se muestran los componentes de un equipo HPLC. Las ventajas de emplear HPLC fueron el aumento de la eficiencia y sensibilidad, al tener una mejor resolución de los componentes.

Entre los componentes principales que constituyen este equipo se encuentra un reservorio de solventes que constituyen la fase móvil. El papel esencial del sistema de bombeo es impulsar la fase móvil y mantener un flujo constante. La columna de acero inoxidable que contiene a la fase estacionaria, es el sitio donde ocurre la separación. Las columnas son de acero inoxidable. Por último el detector, el cual mandará la señal analógica digital a la computadora para poder visualizar los cromatogramas.

En este trabajo se utilizaron los detectores UV-Vis y masas. El primero consiste en visualizar al analito analizado a una determinada longitud de onda. La espectrometría de masas se basa en la medición de la relación masa/carga de especies ionizadas.

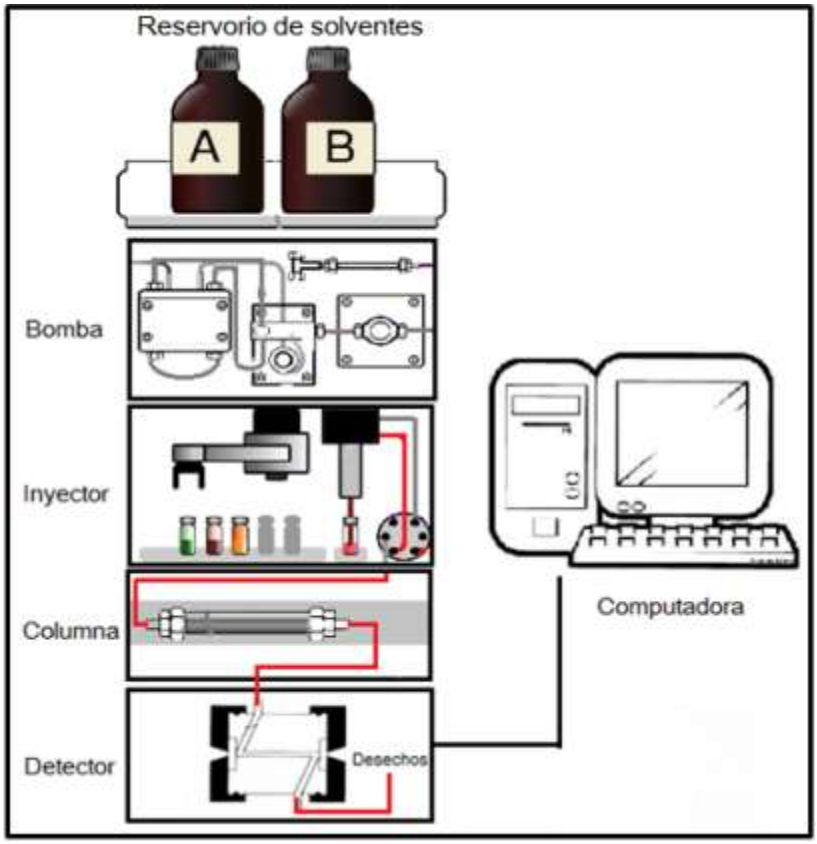

Fig. 1.4 Esquema general de un cromatógrafo de líquidos.

1.7 Bibliografía

[1] Ernst R., Bodenhausen G., Wokaun A. Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions, Clarendon Press, 7 (1987), 610.

[2] Tóth E., Helm L., Merbach A.E. In Comprehensive Coordination Chemistry, Elsevier (2004) 841-881.

[3] Cura R.J. Radiología esencial, Sociedad Española de Radiología Médica, Panamericana, 2 (2010).

[4] Krebs R. The history and use of our earth´s chemical elements, Greenwood Publishing Group (2016).

[5] Lecoq P.E., Le Yα de Marignac est définitevement nomme Gadolinium. In: Comptes Rendus. (1886) 902.

[6] Thakral C., Alhariri J., Abraham J.L. Long- term retention of gadolinium in tissues from nephrogenic systemic fibrosis patient after multiple gadolinium- enhanced MRI SCANS: case report and implications. Contrast Media Mol. Imaging 2 (2007) 199-205.

[7] Darnali D.W., Birnbaum E.R. Lanthanide ions activate alpha – amylase. Biochemistry, 12 (1973) 3489-3491.

[8] Cowper S.E., Robin H., Steinberg S.M, Su L.D., Guptas P.E. Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. Lancet, 356 (2000) 1000.

[9] Karcher R., Jakubke H.D., Spektrum: Lexikon der Chemie, 1 (2008) 476.

[10] Sherry A.D., Caravan P., Lenkinski R.E. Primer on Gadolinum Chemistry. J. Magn. Reson. Imaging. 30 (2009) 1240-1248.

[11] Sakagami N., Yamada Y., Konno T., Okamoto K. Crystal structures and stereochemical properties of lanthanide (III) complexes with ethylenediamine –N.N.N_,N_-tetraacetate, Inorg. Chim. Acta. 288 (1999) 7-16.

[12] Xiong, D.B., Chen H.H., Yang X.X., Zhao J.T. Hydrothermal synthesis and characterization of a new 1-D polymeric lanthanum ethylenediaminetetraacetate with less metal-aqua coordinations: [La(EDTA) (H20)]2]n. Inorg. Chim. Acta. 360 (2007) 1616-1620.

[13] Bau M.,Dulski P. Anthropogenic origin of positive gadolinium anormalies in river water, Earth Planet Sci. Lett. 143 (1996) 245.

[14] Cyris M., Behavior of Gadolinium–based diagnostic in water treatment. Dissertation, Thesis of Doctor of natural sciences work, University Duisburg-Essen (2013).

[15] Neubert C., Länge R., Steger Hartmann T. Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Systems, CRC Press. (2008).

[16] Barret R.M., Zeolites and Clay Minerals as Sorbents and Molecular Sieves, Academic Press (1978).

Capítulo II

Adsorción de gadolinio por zeolitas

2.1 Introducción.

La primera zeolita sintética caracterizada y descrita en 1948 fue la Mordenita, actualmente de gran importancia industrial.[1] La síntesis comercial de la zeolita Y fue reclamada por Breck en 1964.[2] después de la primera fabricación industrial de los tipos A y X por Milton.[3,4] La Mordenita y la zeolita NaY presentan poros de grandes dimensiones, alrededor de 0.67 x 0.7 nm y 0.6 x 0.8 nm. En cambio la ZSM-5 tiene un tamaño de poro de 0.54 x 0.56 nm.[5]

La ZSM-5 se sintetizó por primera vez por Argauer y Landolt en 1972. Esta es una zeolita de mediana porosidad y canales definidos por diez eslabones. En 1975, la compañía Mobil Oil Company patentó el uso de la ZSM-5 en la industria del petróleo como catalizador heterogéneo de reacciones de isomerización de hidrocarburos. En 1969, Sherry reportó el intercambió iónico de los iones Na^+ en zeolitas como la NaX, NaY con cationes de las tierras raras (lantánidos)[6]. Estudios más recientes de Yajing Wu y col. en 2010 demostraron que es posible el intercambio iónico de Ce y La en la estructura de la zeolita MCM-22.[7]

Otro campo de investigación de la sustitución de los cationes zeolíticos por Gd^{3+} se enfoca a la producción de los agentes IRM mismos. Por ejemplo, Zhang y col. introdujeron Gd^{3+} a la zeolita LTL,[8] produciendo un agente de contraste zeolítico de administración oral. En otro trabajo se aplicaron microondas para la sustitución en la nanozeolita sodalita.[9] Las zeolitas NaY y NaA dealuminadas también han sido intercambiadas con Gd^{3+}.[10] Las zeolitas tipo Y[11] y otra no caracterizada también se han usado para intercambiar sus cationes por Gd^{3+} y para usarse directamente como agentes de IRM.[12]

2.1.1 Agentes quelatantes

Para la determinación de los elementos del grupo de los lantánidos se emplean reactivos orgánicos para formar un complejo coloreado analizable

por espectrofotometría. Un ejemplo de estos compuestos son los derivados 2,7 diazo del ácido cromotrópico, bastante útiles para la determinación de un gran número de elementos de las tierras raras. Los más utilizados son: Arsenazo III, (ver Fig. 2.1) Sulfoclorofenol S y Clorofosfonazo III. El Arsenazo III fue sintetizado en el año 1959 por S.B. Savvin. [13] Este reactivo mejora la selectividad de la reacción con los lantánidos en un medio ácido.

El ácido etilendiaminotetraacético o EDTA (ver Fig.2.1), es una sustancia utilizada como agente quelatante que puede crear complejos[1] con un metal que tenga una estructura de coordinación octaédrica. Coordina a metales pesados de forma reversible por cuatro posiciones acetato y dos amino, lo que lo convierte en un ligando hexadentado.

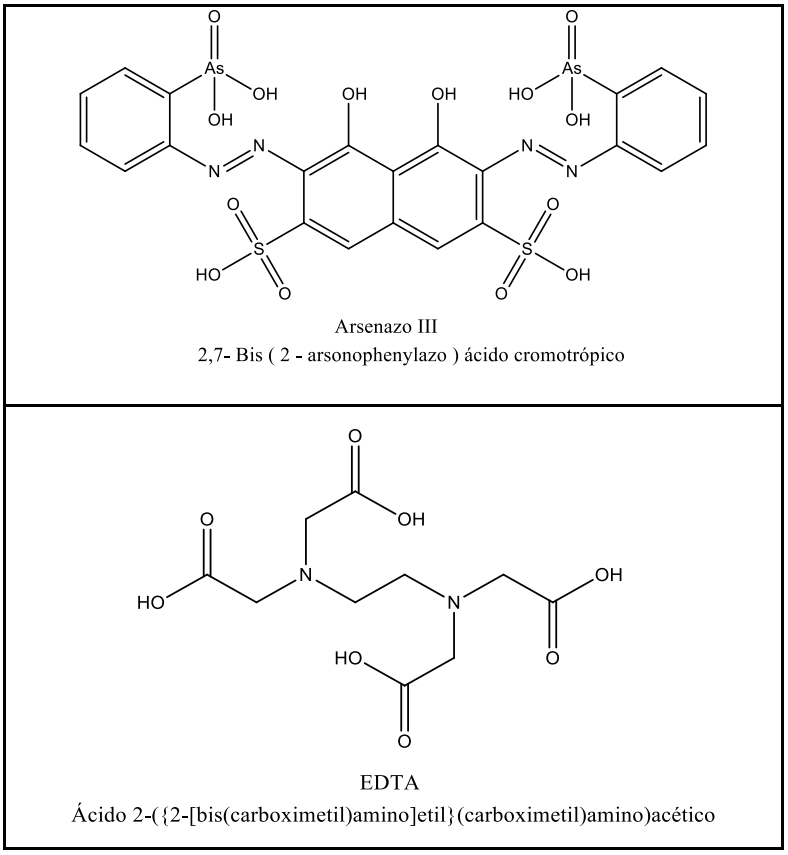

Fig. 2.1 Estructura química de agentes quelatantes para gadolinio.

[1] Antiguamente se les llamaba complejos por que se desconocía su estructura, ahora es más correcto usar compuestos de coordinación.

2.2. Parte Experimental.

Los reactivos, materiales y equipos utilizados se encuentran en el Anexo A1 y A2.

2.2.1 Método de razón molar.

Se prepararon diferentes disoluciones: Gd^{3+}, Arsenazo III y EDTA a una concentración de 6.35 x 10^{-6} M la cual corresponde a 1, 5, y 0.02 mg L^{-1}, respectivamente. Se realizaron los cálculos para obtener las relaciones 0.5:1, 1:1, 2:1, 6:1, 10:1 de cada ligando con respecto al catión (Gd^{3+}). El volumen de la disolución de gadolinio se mantuvo constante en todas las relaciones molares. A su vez, se definió la influencia que ejerce en la absorbancia de las disolución el ácido α-hidroxi-isobutírico (AHB) para la relación 1:1 y 10:1 en el complejo Gd-Arsenazo y Gd-EDTA para acelerar la reacción de acomplejamiento y dar estabilidad al complejo. Para dar seguimiento a la reacción de formación del complejo Gd-EDTA fue necesario adicionar el indicador Negro de Eriocromo T para observarlo colorimétricamente. El indicador se preparó de la siguiente manera: 0.1 g de Negro T, 7.5 mL de trietanolamina en 2.5 mL de etanol absoluto. En las pruebas de precipitación se adicionaron diferentes cantidades del ácido AHB: 14.44, 43.41, 72.7, 109.3 y 145.4 mg. Transcurrieron 24 horas a temperatura ambiente (22 °C) para observar la precipitación en cada uno de los tubos.

2.2.2 Isoterma de Adsorción analizada por espectrofotometría.

Se emplearon las zeolitas sintéticas Mordenita y NaY las cuales fueron previamente tratadas térmicamente a 120 °C. Se pusieron en contacto 0.1 gramos de zeolita con 2 mL de disolución de gadolinio estándar. El intervalo de concentración fue de 0.1 a 1 mg L^{-1} a temperatura ambiente (24 °C) durante 12 horas. Para la cuantificación de las concentraciones en equilibrio fue necesario mezclar 1.2 mL de Arsenazo III y EDTA con una concentración de 5 mg L^{-1} junto con 200 µL de disolución Gd^{3+}. Las disoluciones se pasaron a tubos Eppendorf y fueron almacenadas en refrigeración a 4°C.

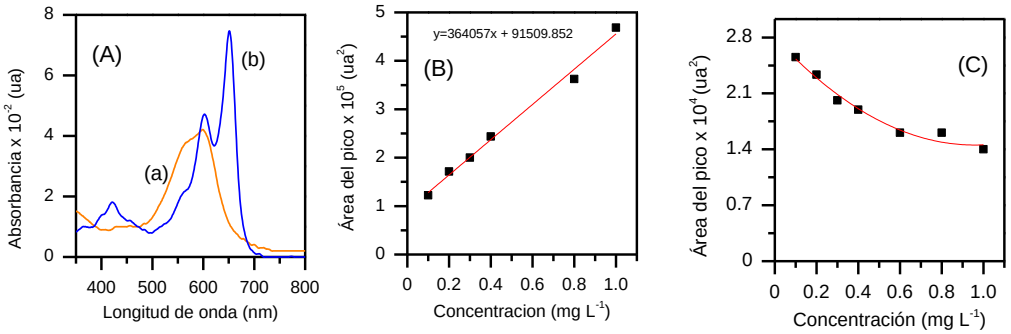

Fig.2.2 Espectros Vis (A) de una disolución de Arsenazo III (a) y del complejo Gd-Arsenazo III (b) y dependencia del área de pico a 651 nm (B), a 535 nm (C) con la concentración de Gd^{3+}.

Se usó un factor de dilución de 1:33 para medir el espectro Vis a una longitud de onda de máxima absorbancia de 651 nm (ver Fig.2.2 A).

2.2.3 Análisis cromatográfico de las concentraciones de equilibrio de adsorción.

Para el análisis por HPLC las muestras se centrifugaron a 12000 rpm durante 30 min para evitar tener cualquier rastro de partículas de zeolita. El líquido se retiró con una pipeta Pasteur, se tomó una alícuota de 100 µL de la muestra y 900 µL de agua desionizada (MiliQ) para realizar inyecciones de 20 µL. Cada una de las muestras se inyectó por duplicado. El análisis cromatográfico se realizó bajo las condiciones que se presentan en la Tabla 2.1. Las curvas de la Fig. 2.2 presentan datos de área del pico vs concentración (B y C). La primera corresponde al complejo Gd-Arsenazo III (Fig. 2.2A) y la última al ligando Arsenazo III (Fig. 2.2C), de acuerdo con el espectro Vis de la Fig. 2.2A.

Tabla 2.1 Condiciones en el método cromatográfico.

Columna	**Spherisorb ODS2 PhaseSep 15 cm x 4.6 mm, D_p: 5 µm**
Flujo	1 mL min^{-1}
Fase móvil	MeOH 15 %
Volumen de Inyección	20 µL
Detector	UV-Vis (535 y 651 nm)
Temperatura	24 °C

2.3. Resultados y discusión.

En este capítulo se investigó la adsorción de gadolinio por zeolitas como método de eliminación de gadolinio libre contenido en el ambiente o bien producido por un proceso de dequelación de los agentes IRM.

2.3.1 Caracterización de las zeolitas.

El estudio de fluorescencia de Rayos X (Tabla 2.2) permitió cuantificar a los óxidos de los elementos que componen a las zeolitas. A su vez muestra el tipo de cationes presentes, el cual influye en la distribución general de la carga y la capacidad de intercambio. Se observó que ZSM-5 contiene pequeñas cantidades de Na y Ca, mientras que la Mordenita y la zeolita Y son sódicas y la última tiene casi el doble de capacidad de intercambio catiónico que la Mordenita.

Tabla 2.2 Composición química (mg kg^{-1}) de las zeolitas sintéticas estudiadas y su capacidad teórica de intercambio (TER).

Zeolita	**Al**	**Si**	**Na**	**Mg**	**K**	**Ca**	**TER (meq g^{-1})**
Mordenita	48810	330430	41860	0	360	330	1.84
ZSM-5	29420	356540	230	0	0	240	0.021
NaY	82060	236720	72870	0	140	880	3.20

2.3.2 Cuantificación de gadolinio por complejometría.

La cuantificación de Gd^{3+} se realizó por espectrofotometría del complejo Gd-Arsenazo III, donde la intensidad máxima de la banda a 651 nm depende de la concentración del metal. En la Fig. 2.3 se muestran el efecto del AHB.

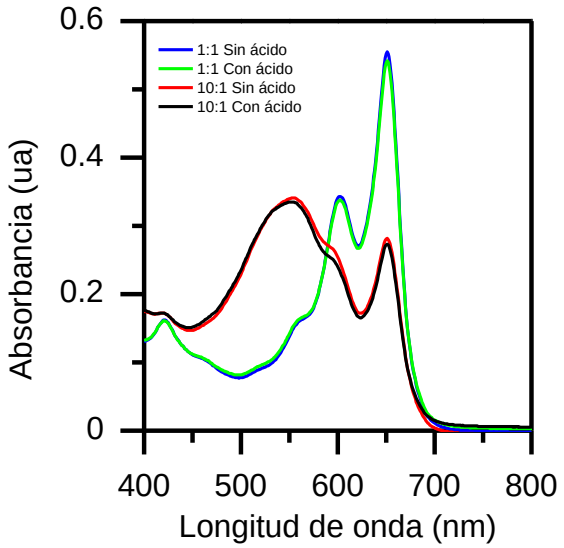

Fig.2.3. Espectros Vis de disoluciones del complejo Gd-Arsenazo III en ausencia (azul y rojo) y presencia (verde y negro) de ácido α-hidroxi-isobutírico, con una concentración de 0.1 (rojo) y 1 mg L^{-1} de gadolinio (negro).

La molécula de Arsenazo III tiene grupos cromóforos simétricos por ello se observa solo una banda de absorbancia en el espectro. Esto se debe a que el elemento iónico está unido directamente a los grupos funcionales. La Fig. 2.4A muestra los espectros obtenidos para la determinación de la relación Gd^{3+}: ligando por el método de la razón molar.

El método de la razón molar o método de Job se utiliza para determinar la estequiometría de complejos,[15] donde las disoluciones deben ser equimolares y tener un volumen constante del metal. I.P. Alimarin menciona que el Arsenazo III forma complejos 1:1 con elementos que tienen doble y triple valencia como el gadolinio que posee esa misma relación.[16] En la Fig. 2.4B se observa un máximo en la absorbancia en la relación molar 6:1 para el ligando Arsenazo III. En el caso del ligando EDTA, la Fig. 2.5 muestra los

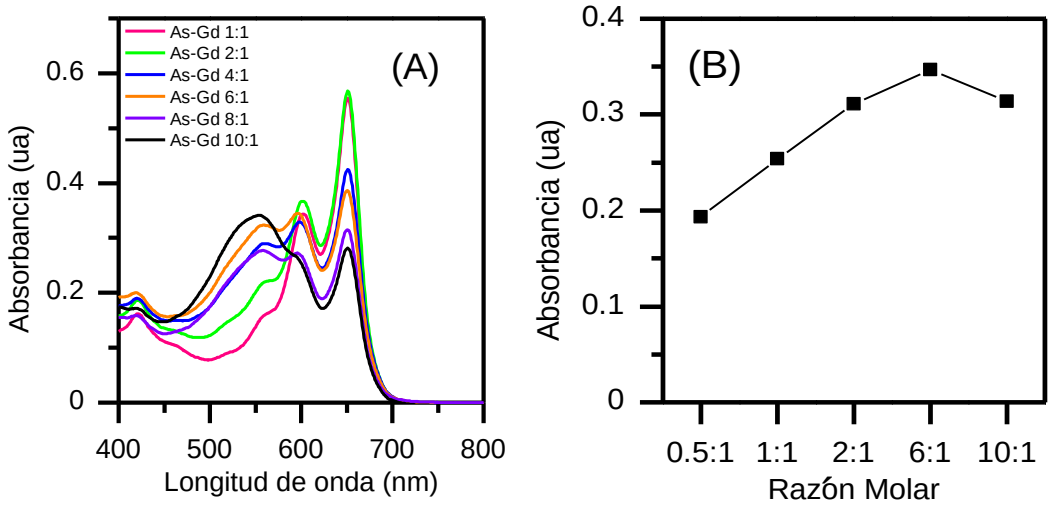

Fig.2.4 Espectros Vis del complejo Gd-Arsenazo III para diferentes relaciones molares (A) y dependencia de la intensidad a 651 nm (B).

espectros Vis que sirvieron para la determinación de la relación estequiométrica con el gadolinio. De las Figuras 2.4B y 2.5B se observa que Arsenazo III y EDTA actúan similarmente como ligandos del gadolinio. El máximo en el valor 6:1 para ligandos hexadentados como el Arsenazo III y el EDTA implica que la relación Gd:ligando es 1:1. La Fig 2.6 muestra la distribución espacial de los dos complejos de gadolinio.

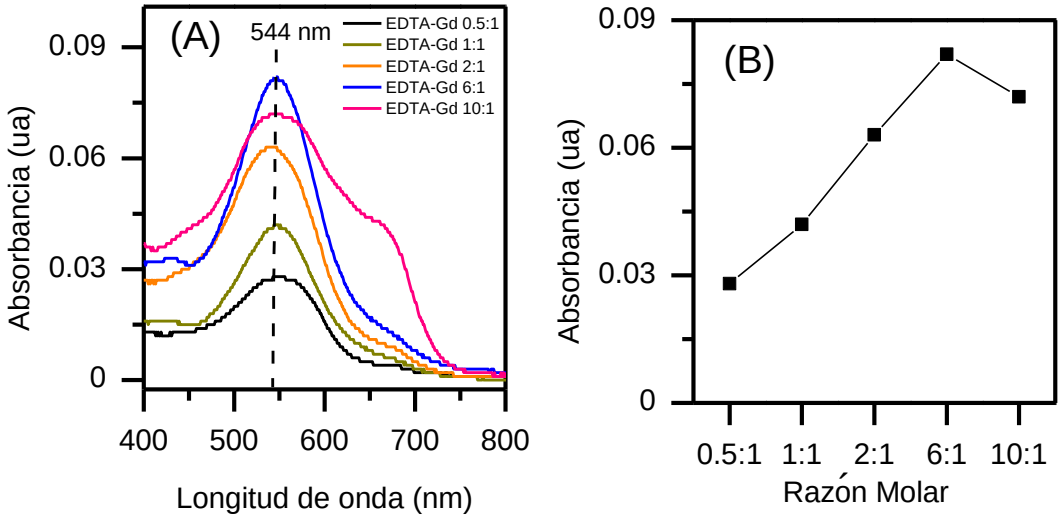

Fig.2.5 Espectros Vis de complejo Gd-EDTA para diferentes razones molares (A) y dependencia de la intensidad de la banda para diferentes relaciones molares (B).

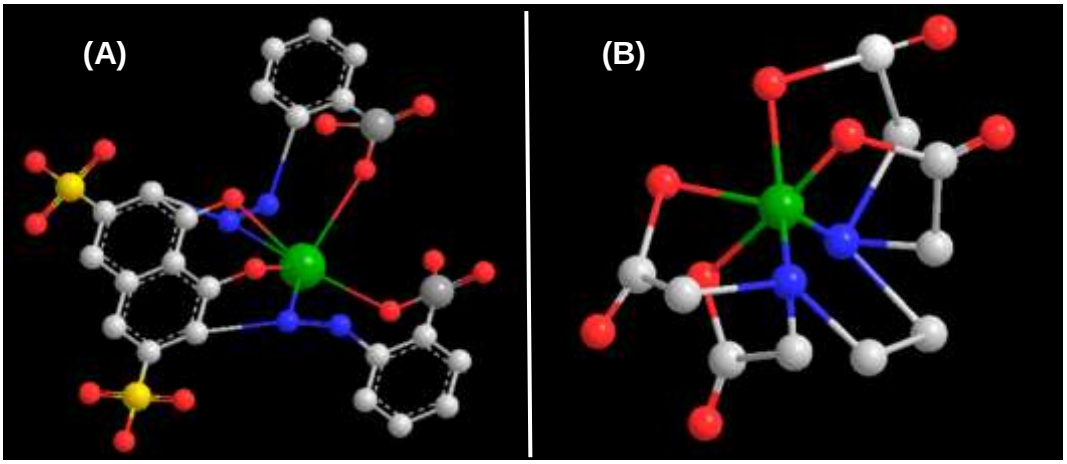

Fig. 2.6 Estructura tridimensional del complejo Gd-Arsenazo III (A) y Gd-EDTA (B).

2.3.3 Isotermas de adsorción de gadolinio por intercambio catiónico.

En la Figura 2.7 se muestran las isotermas de adsorción de gadolinio por las zeolitas sintéticas Mordenita y NaY. La cantidad adsorbida es aproximadamente 3 veces mayor que en la misma mordenita nitrificada por Agnieszka y col.[17] quienes estudiaron el intercambio hasta una concentración de 100 mg L^{-1}. Los datos se ajustaron a la ecuación de Henry y de Freundlich. Los parámetros de ajuste se presentan en la Tabla 2.3, donde además se muestran los resultados obtenidos por el método espectrofotométrico y el cromatográfico. La constante de Henry K_H para Mordenita es mayor en comparación con los valores de Agnieszka y col.[16] A su vez, en nuestro trabajo 1/n=1 lo que indica que está en la región de Henry y la adsorción varía linealmente con la concentración. Un valor de 1/n cercano a cero indica heterogeneidad energética de la superficie.

En el caso de la zeolita NaY se han reportado una carga máxima de 5.0 wt % con gadolinio,[18] en comparación con 1.2 % obtenido en este trabajo en el intervalo de concentraciones estudiado.

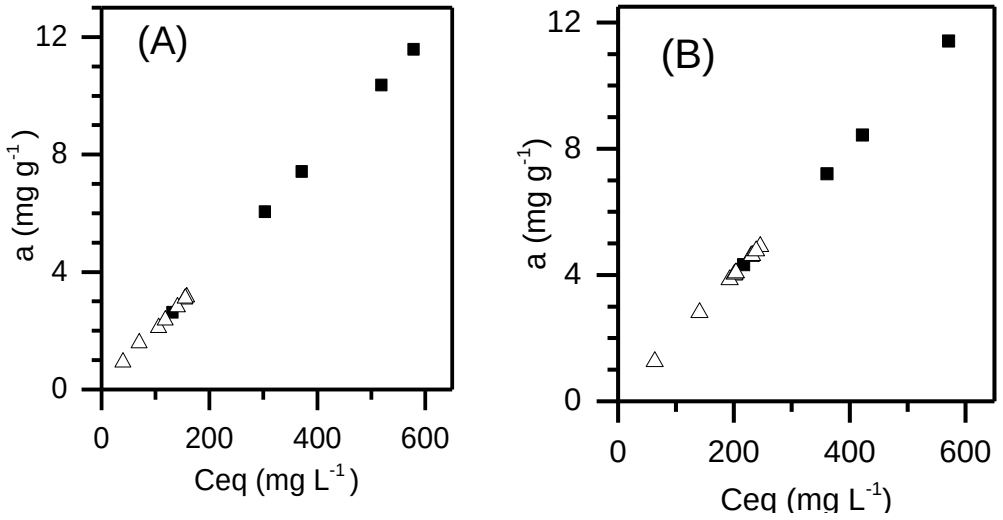

Fig.2.7 Isotermas de adsorción de gadolinio empleando zeolita sintética Mordenita (A) y NaY (B) obtenidas por HPLC (■) y espectrofotometría Vis (Δ).Relación masa-volumen 50 mg mL^{-1} a una temperatura de 24 °C.

Tabla 2.3. Valores para la constante de Henry y de Freundlich obtenidas por espectrofotometría Vis (VS) y por cromatografía de líquidos (LC).

Zeolita	**Constante de Henry**		**Constante de Freundlich**			
	K_H (L mg^{-1})		K_F (L$^{1/n}$ mg$^{n-1/n}$g^{-1})		1/n	
	VS	LC	VS	LC	VS	LC
Mordenita	19.97	19.96	0.037	0.020	0.88	1.00
NaY	19.97	19.96	0.020	0.020	1.00	1.00

2.4. Conclusiones.

1. El complejo Gd: Arsenazo III presentó una longitud de onda de máxima absorbancia a 651 nm y Gd:EDTA a 544 nm.
2. La intensidad de la banda del complejo Gd-Arsenazo III es mayor que la del complejo Gd:EDTA para iguales concentraciones de gadolinio.
3. La relación estequiométrica del Gadolinio con el Arsenazo III y EDTA fue 1:1.

4. NaY y Mordenita intercambiaron similarmente gadolinio, la isoterma de adsorción se encuentra en la región de Henry, sin llegar a la saturación de los sitios de intercambio.
5. El empleo de HPLC permitió determinar la concentración de equilibrio del gadolinio en un intervalo más amplio que con espectrofotometría Vis.
6. Ambos métodos, el espectrofotométrico Vis y el cromatográfico coinciden con el valor de la K_H determinada.
7. La constante de Henry para cada una de las zeolitas utilizando cromatografía y Vis es alrededor de 20 mg L^{-1}.

2.5. Bibliografía

[1] Barret R.M., Zeolites and Clay Minerals as Sorbents and Molecular Sieves, Academic Press 6 (1978).

[2] Breck D. W., “Crystalline zeolite Y”, U.S. Patent 3130007, 1964.

[3, 4] Milton R.M., “Molecular sieve adsorbents”, U.S. Patent 2882243, 1959.

[5] Catlow C.R.A, Modeling of Structure and Reactivity in Zeolites. : Academic Press, London **(**1992).

[6] Yajig J., Wang P., Liu W., Zhang J. Framework-Substituted Lantanide MCM-22 Zeolite: Synthesis and Characterization, J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 17989-17991.

[7] Savvin, S.B. Organicheskie reagenty gruppy Arsenazo III (Organic Reagents of Arsenazo III Group, Moscow: Atomizdat. 127(1231) 1959.

[8] Zhang W., Joop A.P., Mayer F., Helm L., Djanashvili K. Prototropic Exchange Governs T_1 and T_2 Relaxivities of a Potential MRI Contrast Agent Nanozeolite Gd−LTL with a High pH Responsiveness, J. Phys. Chem. C 119 (2015) 5080-5089.

[9] Yan Y., Shao E., Deng X., Liu J., Zhang Y. Microwave-assisted synthesis of Gd (III)-loaded nanozeolite SOD as MRI contrast agent with remarkable stability in vivo, J. Mater. Chem. B. 2 (2014) 3041-3049.

[10] Csajbok E., Banyai I., Vander Elst L., Muller R., Zhou W., Peters J. Gadolinium (III)-loaded nanoparticulate zeolites as potential high-fied MRI contrast agents: Relationship between structure and relaxivity, Chem. A European J. 11 (2005) 4799-4807.

[11] Bresinska I., Balkus K.J. Studies of Gd (III)-Exchanged Y-Type Zeolites Relevant to Magnetic Resonance Imaging, J. Phys. Chem. 98 (1994) 12989-12994.

[12] Fellmann J.D., Imaging contrast media comprising Surface-modified and metal-containing molecular sieves, PCT Int. Appl. (1993).

[13] Balkus K., Bresinska I. Molecular sieve based MRI contrast agents, J. Alloys and Compounds. 25 (1994) 207-208.

[14] Young SW., Qing F., Rubin D., Balkus K., Engel J.S., Lang J., Dow W.C. Gadolinium zeolite as an oral contrast agent for magnetic resonance imaging, JMRI 5 (1995) 499-508.

[15] Zachary D.H., MacCarthy P. Novel Approach to Job´s Method, J. Chem. Educ. 63 (1986) 162-167.

[16] Alimarin I.P., Savvin S.B., Application of Arsenazo III and other azo compounds in the photometric determination of certain elements. Pure Appl. Chem. 13 (1966) 445-456.

[17] Agnieszka GP., Marek M. Stanislaw P. Adsorption of lanthanides on mordenite from nitrate medium, J. Colloid Interface Sci. 317 (2008) 409-423.

[18] Mayer F., Zhang W., Brichart T., Tillement O., Bonnet C., Toth E., Peters J., Djanashvili K. Nanozeolite-LTL with Gd (III) deposited in the large and Eu (III) in the small cavities as a magnetic resonance optical imaging probe, Chemistry. 20 (2014) 3358-3364.

Capítulo III

Adsorción de complejos de gadolinio por zeolitas

3.1 Introducción.

La zeolita Linde (tipo L) es un aluminosilicato cristalino de forma cilíndrica biocompatible la cual tiene una matriz de canal unidimensional. Tales canales se pueden llenar con colorantes fluorescentes u otras especies. En el año 2008 Tsotsalas y col. realizaron la formación de complejos de quelación sobre toda la superficie de los cristales de zeolita L. Otra especie que llegaron a acomplejar fue Eu (III) o Gd (III) en agua a pH neutro. Teniendo como resultado ciertas propiedades ópticas.[1]

Otros complejos de gadolinio estudiados en relación con zeolitas fueron picolinatos,[2] un derivado de la hidroxiquinoleína [3] y complejos corona. [4] El complejo DOTA también ha sido fijado en la superficie de una zeolita L vía la funcionalización previa de la zeolita con una amina y el bloqueo de las cavidades zeolíticas con pironina.

3.2 Parte experimental.

3.2.1 Adsorción de Gd-EOB-DTPA (EOB).

Para obtener las isotermas de adsorción de EOB se utilizaron las siguientes concentraciones: 1.02, 5.40, 25.84, 73.85, 97.98 mg $L^{-1.}$ Se pesaron 0.25 g de zeolita (Mordenita y NaY) y estuvieron en contacto durante 24 horas con 2.5 mL de disolución. Las disoluciones en equilibrio se centrifugaron durante 30 minutos a 12000 rpm para sedimentar cualquier rastro de partículas de zeolita.

Para las zeolitas sintéticas (Mordenita sódica, NaY y ZSM-5) se cambió la relación masa-volumen de 50 g L^{-1}. A su vez se prepararon las siguientes concentraciones: 7.41, 16.14, 35.14, 62.74, 82.92, 182.57 y 269.17 mg L^{-1}para medir la isoterma de adsorción.

En ambos experimentos se realizó una curva de calibración para la cuantificación (ver Fig. 3.1) de gadolinio estándar. A partir de una

concentración de 1000 mg L^{-1}, se prepararon varias disoluciones con las siguientes concentraciones: 300, 200, 100, 50, 25, 5, 1, 0.5 mg L^{-1}. La determinación de la concentración de gadolinio se realizó mediante FIA-ICP-MS. La duración de cada análisis fue de 3 min con un flujo de 1 mL min^{-1}. El volumen de inyección fue de 20 µL.

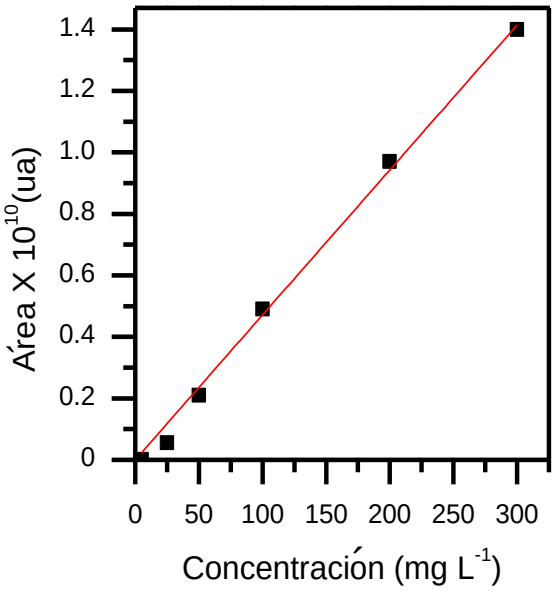

Fig.3.1 Curva de calibración de gadolinio estándar obtenida por FIA-ICP-MS.

3.2.2 Adsorción de Gd-DOTA (DOTA) y Gd-EOB-DTPA (EOB).

Para obtener las isotermas de adsorción de DOTA se utilizaron las siguientes concentraciones: 0.1, 0.5, 2, 4,6, 8 y 10 mg L^{-1}, a partir de una disolución 376.92 g L^{-1}. Se pesaron 0.25 g de zeolita Mordenita, NaY y ZSM-5 las cuales estuvieron en contacto con 2.5 mL de DOTA a diferentes concentraciones.

La determinación de la concentración de equilibrio se efectuó por HPLC-MS, las condiciones se presentan en la Tabla 3.1. La curva de calibración obtenida por HPLC-MS se presenta en la Fig. 3.2. La Tabla 3.2 resume los

factores de ajuste de las curvas de calibración construidos para Gd^{3+} y DOTA.

Tabla 3.1. Condiciones de la separación cromatográfica.

Columna	**S5phenyl Spherisorb** **15 cm x 4.6 mm**
Flujo	1 mL min^{-1}
Fase móvil	50% ACN + 0.1% AF
Volumen de Inyección	20 µL
Temperatura	24 °C

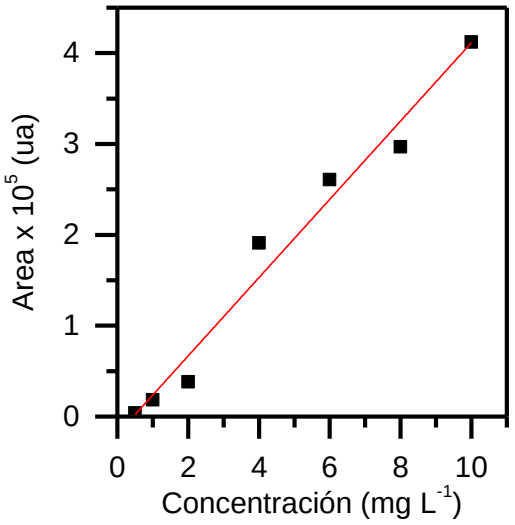

Fig.3.2 Curva de calibración para DOTA obtenida por HPLC-MS.

Tabla 3.2. Resultados del ajuste de las curvas de calibración.

Complejo	**R^2**	**Ecuación**	**χ^2**	**Método**
Gd^{3+}	0.9967	$A= 4.85x10^7C-2.879x10^8$	$7.1036x10^8$	FIA-ICP-MS
DOTA	0.9718	A=43093.77C-19410.66	$1.026x10^{17}$	HPLC-MS

3.3 Resultados y discusión.

Las zeolitas tienen la característica de ser intercambiadores de iones y adsorbentes. Para que sea posible el intercambio es necesario que el ion que se va sustituir sea también un catión. La estructura de la zeolita posee cationes (Na^+, Ca^{2+}, K^+) que dificultan el intercambio con los complejos EOB y DOTA por la carga negativa (ver Fig. 3.3) que presentan en disolución acuosa y sin embargo es posible su retención mediante adsorción.

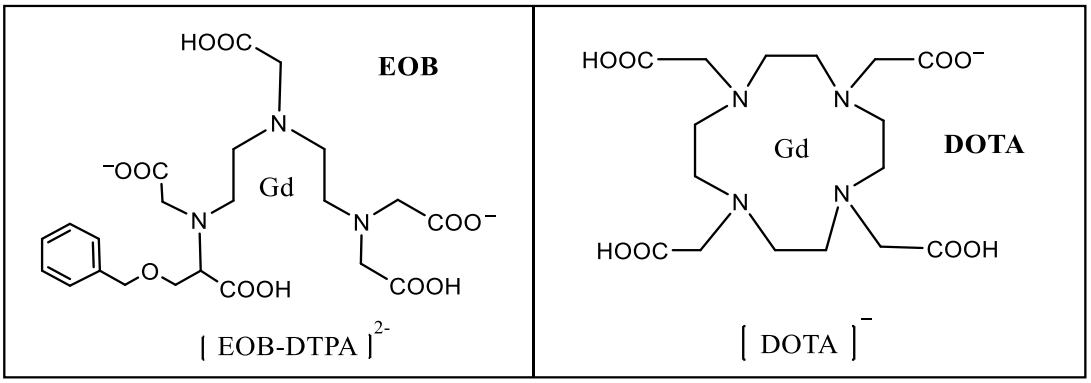

Fig. 3.3 Estructuras químicas de los complejos de gadolinio EOB y DOTA.

La isoterma de adsorción permite determinar la capacidad de saturación del material. En la figura 3.4 se muestra la isoterma de adsorción del complejo EOB, la cual corresponde a la región de Henry para el intervalo de concentraciones estudiado e indica que la zeolita no se saturó. Esto no es diferente al disminuir 2 veces la relación masa-volumen (Fig. 3.4 B).

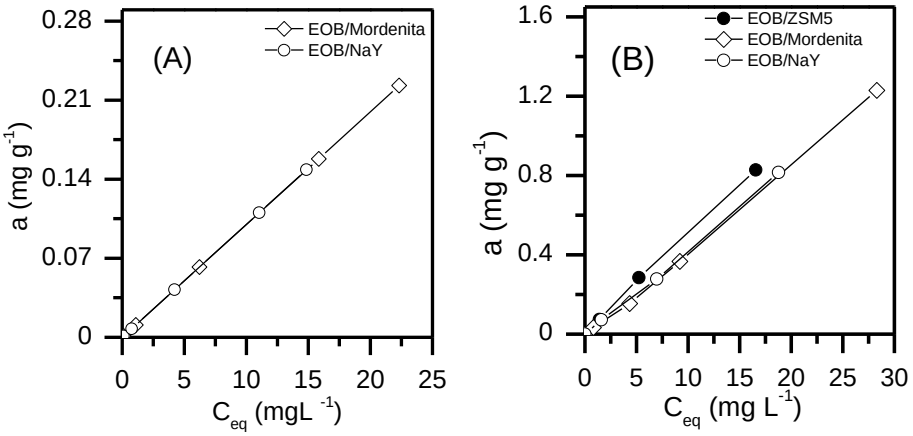

Fig. 3.4 Isotermas de adsorción de EOB por diferentes zeolitas sintéticas (NaY, ZMS5 y Mordenita). Relación masa-volumen 100 g L^{-1} (A) y 50 g L^{-1}(B). Análisis realizado por FIA-ICP-MS.

En la Tabla 3.3 se muestran los valores de la constante de Henry para las diferentes relaciones masa-volumen.

Para el complejo DOTA, la Fig. 3.5 muestra que las zeolitas ZSM-5 y NaY adsorben más que la Mordenita, pues tienen canales que son más grandes. Los datos de la constante de Henry de la Tabla 3.4 confirman este resultado.

Tabla 3.3 Valores de la constante de Henry K_H (L g^{-1}) para la adsorción del complejo EOB en 3 zeolitas con diferente relación m/v.

Zeolita	***K_H (L g^{-1})***	
	$\frac{m}{v}$ =100 g L^{-1}	$\frac{m}{v}$ =50 g L^{-1}
Mordenita	0.01	0.04
NaY	0.01	0.04
ZSM-5		0.05

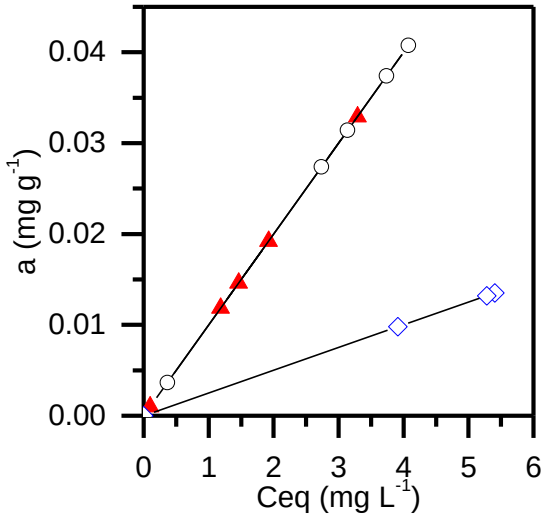

Fig.3.5 Isotermas de adsorción de DOTA por las zeolitas sintéticas NaY (○) ZSM-5 (▲) y Modernita (◊), concentraciones de equilibrio obtenidas por HPLC-MS.

Tabla 3.4 Constate de Henry para la adsorción de DOTA por diferentes zeolitas.

Zeolita	Constante de Henry, L g^{-1}
Mordenita	2.5
NaY	10
ZSM-5	10

3.4 Conclusiones.

1. El complejo EOB se adsorbe más por la Mordenita que por la zeolita NaY.
2. La disminución de la relación masa-volumen en la adsorción de EOB- no conduce a la saturación de las zeolitas Mordenita, NaY y ZSM-5.
3. El complejo DOTA se adsorbe más en las zeolitas NaY y ZSM-5 que en Mordenita a las condiciones estudiadas.
4. Las isotermas de adsorción de los dos complejos de gadolinio estudiados se encuentran en la región de Henry.

3.5 Bibliografía

[1] Rucandio M.I. Cation-exchange isolation and ICP-AES determination of are earth elements in geological silicate materials; J. Anal. Chem. 357 (1997) 661-669.

[2] Peters J., Mazzanti M., Geraldes C., Pierre V. Lanthanide loaded zeolites, clays and Mesoporous silica materials as MRI probes new bisaquo picolinate-based Gadolinium complexes as MRI contrast agents with substantial high-field relaxivities supramolecular adducts on negatively charge lanthanide (III), J. Inorg. Chem. 12 (2012) 1869-2168.

[3] Balkus K., Bresinska I., Young S.W. Zeolite encapsulated gadolinium (III) chelate complexes, Int. Zeolite Conf. 9th (1993).

[4] Balkus K., Kenneth J., Shi Jimin. Synthesis of hexagonal Y types zeolites in the presence of Gd (III) complexes of 18-crown-6. Micro. Mater.11 (1997) 325-333.

Capítulo IV

Adsorción y desorción de complejos de gadolinio por resinas

4.1 Introducción.

Los polímeros de intercambio iónico se utilizan ampliamente para la purificación industrial de agua residual, de sangre y en el aislamiento de sustancias biológicamente activas en medicina y en la separación de metales pesados.

Las tipo básico son de intercambio de cationes que ceden protones H+ y las de intercambio de aniones desprenden iones hidroxilo (OH^-) u otros iones de cargas negativas.

La sulfonación da lugar a resinas catiónicas y la aminación a resinas aniónicas. Algunas resinas tienen una matriz acrílica en lugar de estirénica, u otros grupos polimerizados (epoxi, etc.)

Tanto las aniónicas como las catiónicas pueden ser fuertes o débiles lo cual se mide con la capacidad de intercambio.

Existen estudios relacionados con la separación de lantánidos usando resinas aniónicas y catiónicas. La resina catiónica Dowex 50Wx8 se ha utilizado para determinar y separar lantánidos: Gd^{3+}, La^{3+} y Eu^{3+}. Rucandio experimentó la recuperación total del gadolinio y europio con HCl o HNO_3 y logró un mejor rendimiento para ambos lantánidos.[1]

4.2 Parte experimental.

Se construyeron curvas de calibración para Gadolinio estándar (Gd^{3+}) y EOB a las concentraciones en el intervalo de 1 a 500 mg mL^{-1}. La concentración de gadolinio se midió por FIA-ICP-MS y se obtuvo la ec. lineal y un coeficiente de correlación aceptable (Tabla 4.1). La adsorción de EOB se estudió con resinas sintéticas: 1x8 (aniónica fuerte), 50Wx8 (catiónica fuerte) e IRA-67 (aniónica débil) tanto en medio acuoso como en una matriz de orina sintética. En la Fig. 4.2 se presenta la metodología de adsorción de EOB en agua y en matriz de orina.

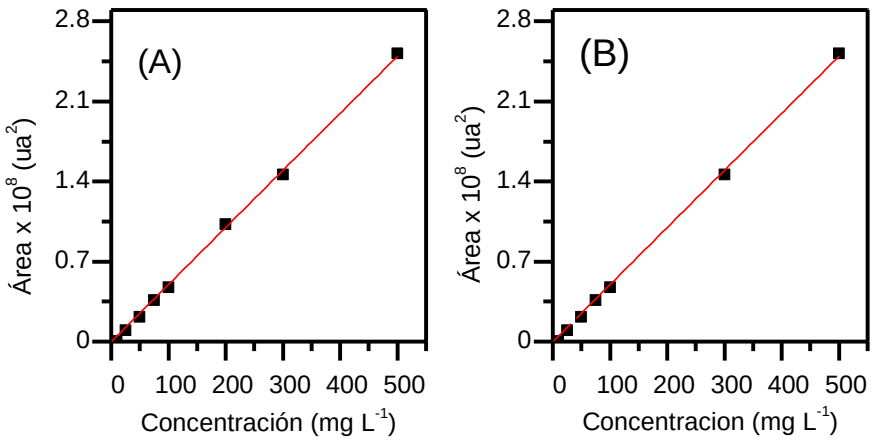

Fig. 4.1 Curva de calibración Gd estándar (A) y de EOB (B) utilizando como eluente HNO_3 5 mM.

Tabla 4.1 Resultados del ajuste de las curvas de calibración de Gd^{3+} y EOB.

Muestra	Ecuación	R^2
Gd^{3+}	$A = 5.08x10^7C - 2.76x10^8$	0.99
EOB	$A = 5.06x107C – 3.01x10^8$	0.99

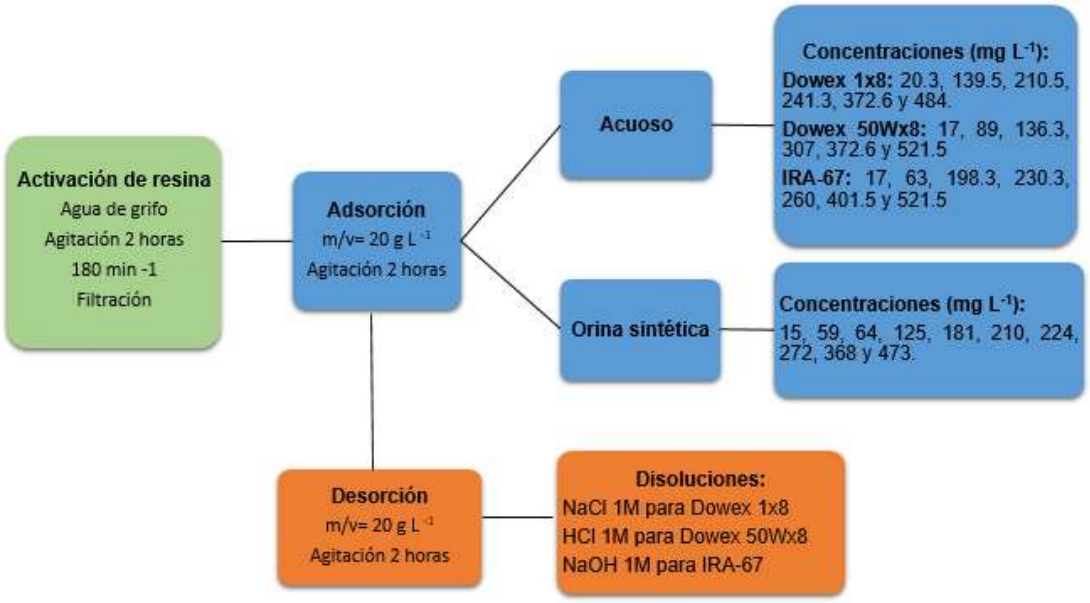

Fig. 4.2 Diagrama de trabajo para adsorción y desorción en resinas usando EOB

4.3 Resultados y discusión.

4.3.1 Adsorción-Desorción de EOB a partir de disolución acuosa

La isoterma de adsorción describe el equilibro de la adsorción de una sustancia sobre la superficie de un material. La Fig. 4.3 presenta el comportamiento langmuiriano de las isotermas de adsorción de EOB sobre tres resinas: dos aniónicas (IRA-67 y Dowex 1x8) y una catiónica (Dowex 50Wx8), aunque solo se llegó a la saturación en la resina IRA-67 en disolución acuosa.

En el caso de las dos resinas aniónicas se emplearon disoluciones con grupos hidroxilo para desorber al anión de gadolinio EOB (Fig. 4.4). Los porcentajes anotados en las tres figuras vistas corresponden a la cantidad adsorbida con respecto a la cantidad desorbida para cada concentración.

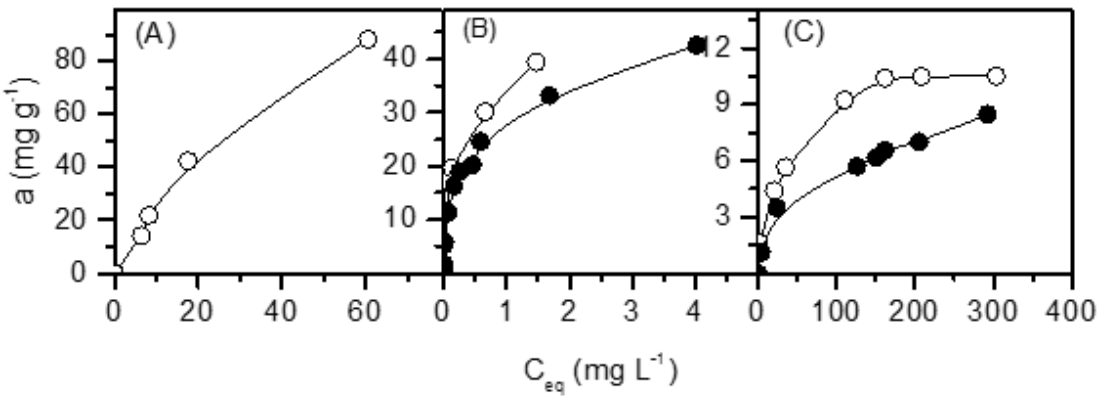

Fig.4.3 Isoterma de adsorción de EOB sobre las resinas (50Wx8 (A), 1x8 (B) e IRA-67 (c).Empleando como matriz agua (○) y orina sintética (●).Temperatura 24 °C.

Los valores dentro de las figuras corresponden al porcentaje de desorción calculado mediante la expresión (4.1), donde *a* es la cantidad adsorbida (mg g^{-1}), *V* es el volumen adicionado (L) y *m* es la masa de adsorbente (g).

$$\text{cantidad desorbida} = a \cdot V/m \qquad (4.1)$$

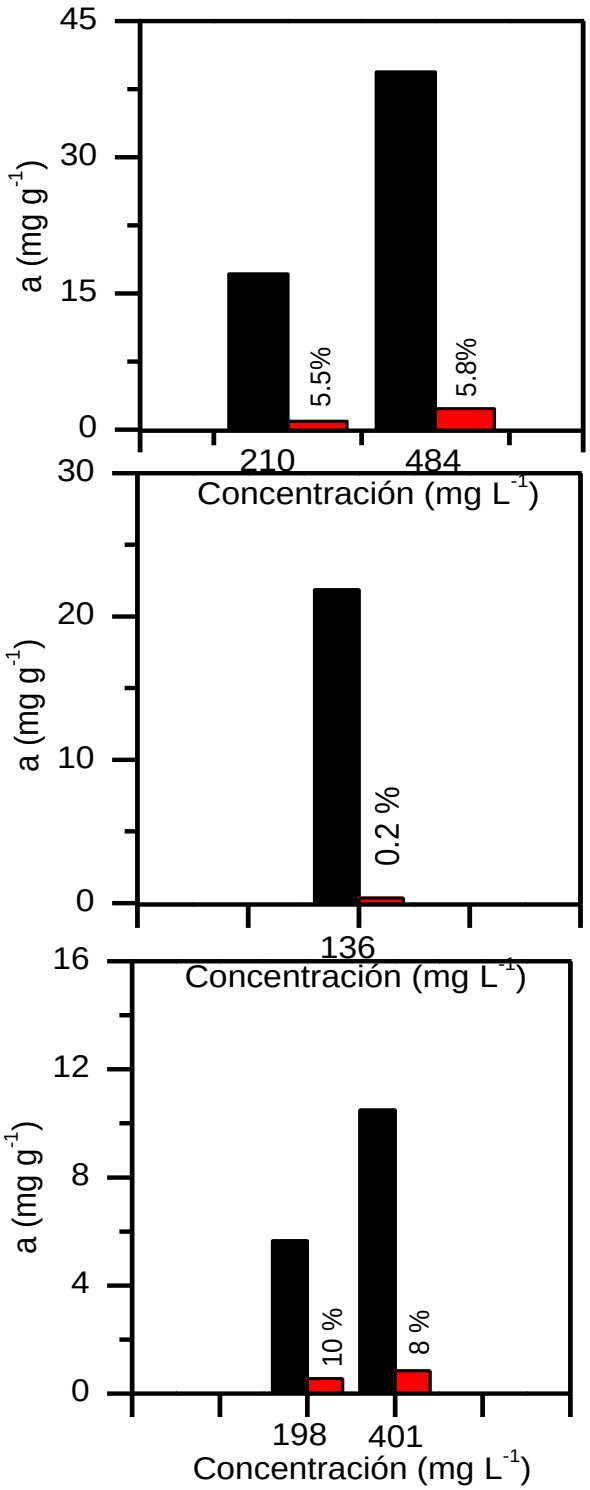

Fig. 4.4 Porcentaje de regeneración de EOB empleando como resina Dowex 1x8 (A), Dowex 50Wx8 (B) e IRA-67 (C). Adsorción (negro) y regeneración (rojo). Sistema de intercambio iónico en medio acuoso.

4.3.2 Adsorción-Desorción de EOB en matriz de orina sintética.

La isoterma de adsorción de EOB disuelto en orina sintética se muestra en la Fig. 4.5. En el intervalo de concentraciones estudiados, la isoterma es lineal con $K_{H=}$2.2 mg L^{-1}.

Los resultados de desorción para tres concentraciones adsorbidas se muestran en la Fig. 4.6. Se observa que la resina catiónica Dowex 50Wx8 fue más regenerable por desorción en comparación con las otras dos resinas estudiadas.

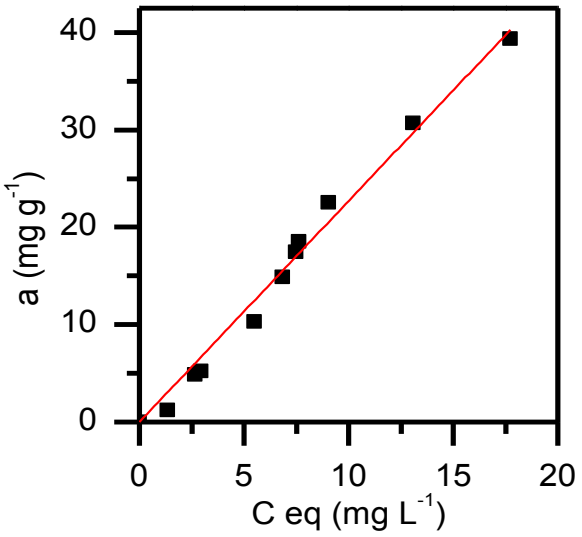

Fig. 4.5 Isoterma de adsorción EOB usando resina Dowex 50Wx8.

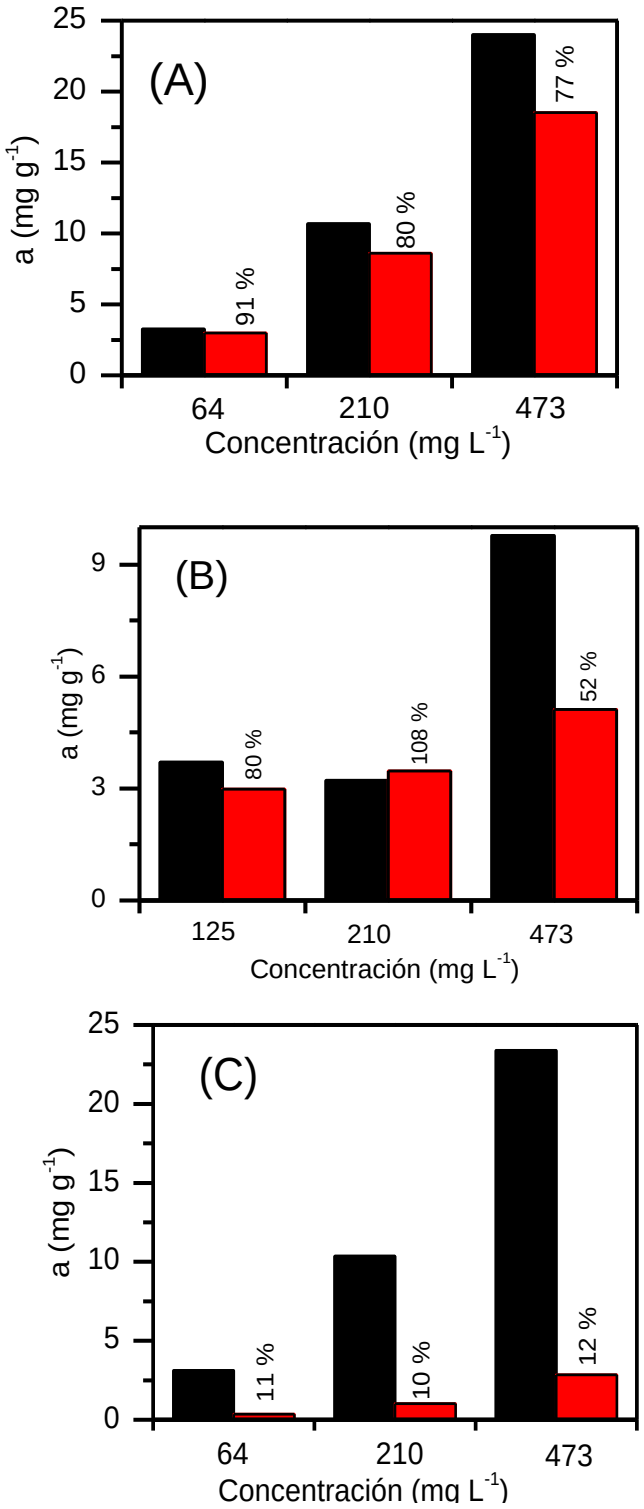

Fig.4.6 Porcentaje de regeneración de EOB empleando como resina Dowex 50Wx8 (A), Dowex 1x8 (B) e IRA-67 (C). Adsorción (negro) y desorción (rojo). Sistema de intercambio en orina sintética.

4.4 Conclusiones

1. La capacidad de las resinas para adsorber EOB es mayor en 50Wx8 > 1x8 > IRA-67.
2. La retención de EOB por la resina 50Wx8 se debe a un proceso de adsorción y la interacción con las resinas 1x8 e IRA-67 a intercambio aniónico.
3. Para el complejo EOB en solución acuosa a mayor cantidad desorbida se observó en la resina IRA-67.
4. La regeneración de EOB en orina sintética es más alta en el caso de la resina aniónica Dowex 1x8 comparándola con la resinas IRA-67.

4.5 Bibliografía

[1] Rucandio M.I., Cation-exchange isolation and ICP-AES determination of rare earth elements in geological silicate materials, J. Anal. Chem 357 (1997) 667-669.

Capítulo V
Desorción del complejo DOTA de carbón activado

5.1 Introducción.

En esta tesis se desarrolló en el marco de un proyecto bilateral México (CONACYT) –Alemania (DLR), el cual considera la recuperación de los complejos de gadolinio usados en IRM y del gadolinio libre aplicando adsorción y fotocatálisis respectivamente. Para la recuperación de los complejos debe realizarse la desorción.[1] En este capítulo se estudió la desorción de DOTA, previamente adsorbido en carbón activado obtenido de un residuo agrícola.

5.2 Parte experimental.

Para realizar los experimentos de desorción se prepararon disoluciones acuosas (Milli-Q) con diferente porcentaje de etanol. Se usaron dos adsorbentes carbonáceos con tratamiento químico diferente: CA1 y CA2. Tabla 5.1 presenta las características de las muestras de carbón utilizadas en esta tesis. La relación masa-volumen ocupada para la desorción en ambos fue de 12.5 g L^{-1}. Se agitó a una velocidad oscilatoria de 230 min^{-1}. Las muestras de carbón fueron separadas de las disoluciones de DOTA de adsorción y expuestas al aire sobre un papel filtro para secarse durante 72 horas.

Las disoluciones fueron filtradas antes del análisis cromatográfico. Se obtuvo una curva calibración (Fig. 5.1) a partir de una disolución de 376.92 g L^{-1} de DOTA en el intervalo de concentración 20-2500 mg L^{-1}. La determinación de la concentración se hizo por duplicado en HPLC bajo las condiciones reportadas en la Tabla 5.2. La Fig. 5.2 muestra el diagrama de trabajo para CA1 y CA2.

El porcentaje de desorción de DOTA Se calculó de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\textbf{Cantidad desorbida} = \frac{a \cdot V}{m}$$

donde a es la cantidad adsorbida (mg g^{-1}), V es el volumen adicionado (L) y m es la masa de adsorbente.

Tabla 5.1 Características texturales de los carbones empleados en la recuperación de DOTA

Carbón	**CA1**	**CA2**
Activación	25% de H_3PO_4 y oxidado con HNO_3 2 N	25% de H_3PO_4
Superficie específica (m^2g^{-1})	1128	1150
D_p (nm)	2.2	2.2
pH_{pzc}	<1	7.1
Área de microporos (m^2g^{-1})	525	503
Área de mesoporos (m^2g^{-1})	603	647

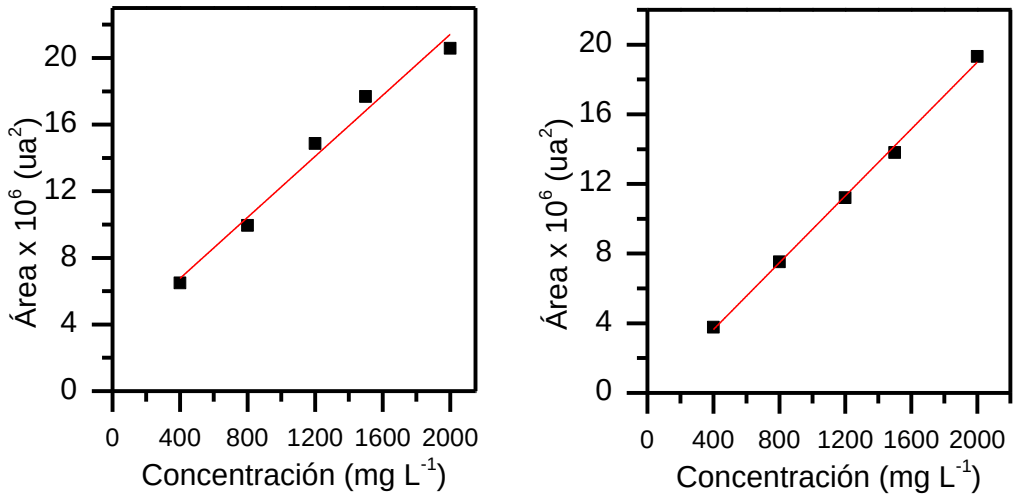

Fig. 5.1 Curva de calibración de DOTA en medio acuoso (A) y en orina sintética (B).

Tabla 5.2 Condiciones cromatográficas para el análisis de disoluciones de desorción, para un volumen de inyección de 1 µL y en ionización negativa.

Columna	**ORINA**	**ACUOSA**
	Kinetex Phenyl-Hexyl 15 cm x 4.6 cm (Phenomenex) D_p:5 µm	Zorbax Phenyl 2.1 cm x 50 mm (Agilent) D_p:3 µm
Fase móvil	A: 50% H_2O B:10% MeOH+ AF 1% Gradiente	A: 70% H_2O B:30% MeOH+ AF 1% Isocrático
Velocidad de flujo	1 mL min^{-1}	0.25 mL min^{-1}

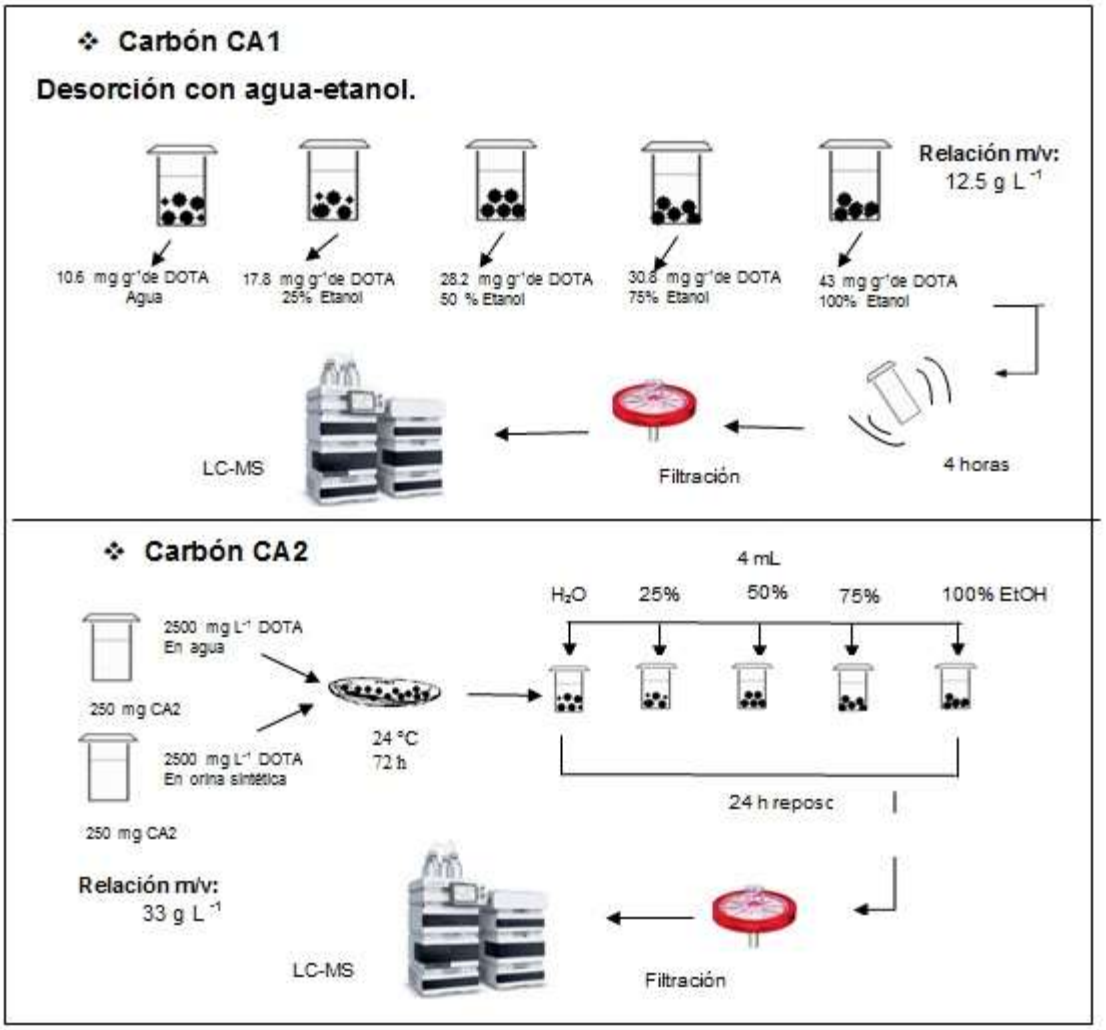

Fig. 5.2 Diagrama de trabajo para desorción.

5.3 Resultados y discusión.

En CA1 se observó un mayor porcentaje de desorción en el sistema acuoso comparado con el de la orina cuando se realizaron dos experimentos consecutivos de desorción (Tabla. 5.3) Las diferencias entre la primera y la segunda desorción se debe principalmente a que en la re-desorción la cantidad de DOTA remanente en el carbón es menor. Al aumentar el número de desorciones para el sistema de adsorción acuoso (Fig. 5.3), no hubo un incremento considerable en el porcentaje de desorción, lo cual posiblemente se debe a que el tratamiento químico con H_3PO_4 y HNO_3 produce un material más poroso el cual no facilita la difusión del complejo DOTA para la adsorción-desorción en la primera desorción. Se observa además que la desorción de los sistemas de adsorción en orina es menor que en agua para el porcentaje de etanol <50 %. Para porcentaje de etanol > 50% este resultado se invierte.

Tabla 5.3 Porcentaje de desorción de DOTA en CA1.

% Etanol	**Matriz acuosa**				**Matriz orina sintética**		
	Desorción (%)				Desorción (%)		
	1	2	3	Total	1	2	Total
0	0	0	0	0	0	0	0
25	39	25	4	68	18	13	32
50	39	29	1	69	37	14	51
75	14	9	2	25	34	16	50
100	8	13	4	25	27	20	47

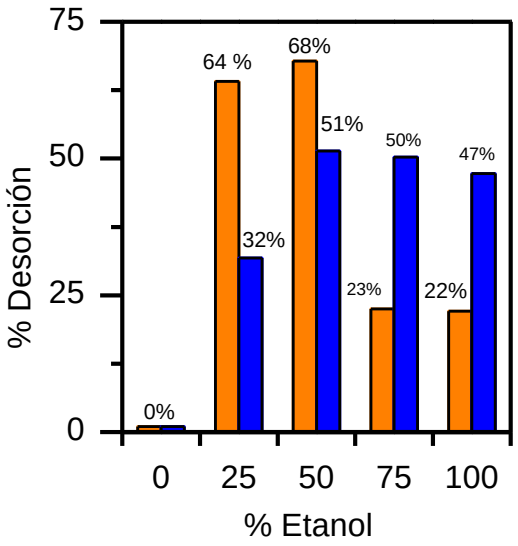

Fig. 5.3 Porcentaje de desorción a partir de CA1 para 2 desorciones consecutivas del complejo DOTA adsorbido en medio acuoso (naranja) y orina (azul).

Tabla 5.4 Porcentaje de desorción de DOTA en CA2.

% Etanol	**Matriz acuosa**			**Matriz orina sintética**		
	Desorción (%)			Desorción (%)		
	1	2	Total	1	2	Total
0	0	8	8	4	4	8
25	6	20	26	18	6	24
50	5	32	37	59	6	65
75	10	18	28	52	7	59
100	6	31	37	4	3	7

En la Fig. 5.4 se muestra la tercera desorción del CA1 usado en adsorción en medio acuoso. El porcentaje obtenido es el resultado de la sumatoria de las desorciones realizadas previamente.

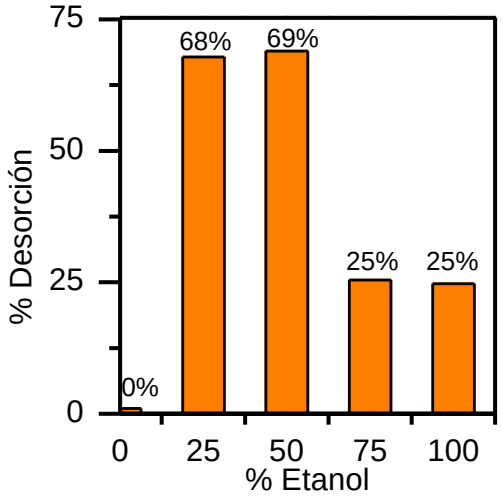

Fig. 5.4 Porcentaje de desorción a partir de CA1 para el total (3 experimentos de desorción consecutivos) del complejo DOTA adsorbido en medio acuoso.

El carbón CA2 se comportó de manera diferente. Las interacciones CA2-DOTA y solución-DOTA son similares para DOTA adsorbido en medio acuoso y en orina y se ven reflejadas en el porcentaje de desorción con 0 y 25 % de etanol (Fig. 5.5). Para ambos sistemas de adsorción el porcentaje máximo de recuperación es 65 % (Tabla 5.4). Para el CA1 y CA2 los porcentajes totales de recuperación son parecidos. Un motivo por el cual no se obtuvo un porcentaje mayor de 70% es la fuerte adsorción del complejo de DOTA en la superficie del carbón activado. Una opción para mejorar el porcentaje de recuperación es aumentar la relación masa-volumen.

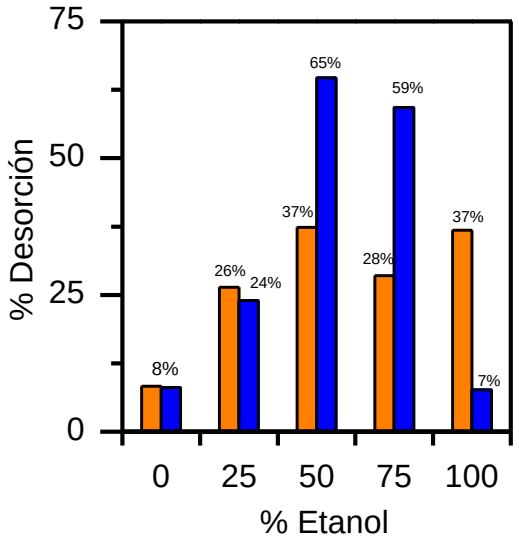

Fig. 5.5 Porcentaje de desorción total para dos experimentos de desorción consecutiva a partir de CA2 del complejo DOTA adsorbido en medio acuoso (naranja) y orina (azul).

5.4 Conclusiones

1. Las condiciones más favorables para obtener un mayor porcentaje para la recuperación de complejo DOTA adsorbido por CA1 en medio acuoso y en orina a partir de CA2 fue 50% y 25% de etanol.
2. Para CA1 la recuperación de DOTA adsorbido en medio orina, es similar con 50 y 75 % de etanol en la segunda desorción.
3. En la desorción a partir de CA1 y CA2 total de DOTA adsorbido en agua y en orina no es mayor al 70%.

5.5 Bibliografía

[1] García Díaz E., Mattusch J., Elizalde-González M.P., Adsorción y de complejos de Gd usados en IRM, Primer Taller Latinoamericano de Materiales de carbono para medio ambiente y energía, Uruguay (2014).

Capítulo VI

Incursión en la transmetalación del Gd^{3+}en un complejo IRM

6.1 Introducción.

La transmetalación es un tipo de reacción química empleada en química organometálica que describe el intercambio de un metal contenido dentro de un compuesto de coordinación, por otro metal diferente.[1] Se ha reportado la existencia de un posible potencial de transmetalación para los complejos de gadolinio con iones metálicos endógenos. La transmetalación depende de ciertas características: la concentración de todas las especies disueltas en el medio, su constante de formación con respecto al ligando, la alta solubilidad en agua y alta estabilidad termodinámica.[2]

Se ha sugerido que la dequelación de complejos de gadolinio, mediante la cual ocurre la liberación de gadolinio tóxico, podría estar involucrada en el mecanismo de generación de la fibrosis nefrogénica sistemática (NSF).[3] En medios biológicos existe una alta cantidad de moléculas que pueden competir por la transmetalación con gadolinio. Tal es el caso de algunos iones endógenos con los cuales es posible esta reacción: Zn^{2+}, Cu^{2+} y Fe^{3+}. Estos iones son estables con los ligandos DTPA y DOTA. Otros metales endógenos que reaccionan débilmente son: Mg^{2+}, K^{+} y Na^{+}. Al mismo tiempo, en el cuerpo humano puede existir la interacción o afinidad del gadolinio hacia el fosfato, citrato, carbonato y a las proteínas que integran el suero. En la Tabla 6.1 se muestran las constantes termodinámicas de estabilidad para el ion Fe^{3+}.

Debido a que clínicamente esta reacción organometálica es importante, Sarka y col. estudiaron la cinética de transmetalación del Gd^{3+} en Gd-DTPA en un análogo al plasma humano en el intervalo de pH 4.5-6.[4] Una de las primeras investigaciones de la reacción entre complejos de Gd-DTPA, Gd-DOTA y Gd-DO3A con los iones endógenos fue realizada por Tweedle y col. en 1991.[5]

El primer estudio de transmetalación en el ser humano *in vivo* con Zn^{2+} y Cu^{2+} después de la administración de Gd-DTPA y Gd-DTPA-BMA fue realizado por Puttanga y col. en 1996.[6]

También Kimura y col. estudiaron la farmacocinética de los agentes de contraste Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA y Gd-DOTA evaluada *in vivo* mediante el estudio de la excreción de Zn^{2+} y Cu^{2+} a través de la orina después de la administración de los productos farmacéuticos.[7] Las muestras de cinco pacientes analizadas por espectroscopía de absorción atómica (ASS), revelaron que la excreción de zinc en orina no aumentó significativamente después de la administración de DOTA. En cambio, después de la aplicación de Gd-DTPA, la eliminación de zinc aumentó moderadamente. Los autores concluyeron que DOTA es inerte hacia la transformación de especies.

Por último, las investigaciones de Kunnemeyer y col. [8], Telgmann y col. [9] presentaron el primer método para la determinación simultánea en líquidos biológicos de Gd-DTPA y varios de sus productos de transmetalación. Emplearon electroforesis capilar acoplado a ESI-TOF-MS el cual fue empleado con éxito para separar Gd-DTPA, Fe-DTPA, DTPA, DTPA-Cu y Zn-DTPA. Las muestras de sangre se incubaron con Gd-DTPA y citrato férrico, indicando altas cantidades de producto de transmetalación Fe-DTPA. Recientemente el riesgo de reacciones de transmetalación de Gd-DTPA y DOTA con Fe (III) de suplementos de hierro parental y libre Fe (III) ha sido examinado en condiciones fisiológicas. Las separaciones por HPLC de los agentes de contraste y la detección del producto de transmetalación se llevaron a cabo por TOF-MS con límites de detección muy bajos. La factibilidad de formación de uno u otro complejo de Gd o Fe pueden estimarse observando la constante de estabilidad (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Constantes termodinámicas de estabilidad (log K) con diversos agentes derivados de ácidos poliaminocarboxílicos.[10,11]

Complejo	Fe (log K)	Gd (log K)
DOTA	29.4	25.3
DTPA	27.5	22.46

6.2 Parte experimental.

Para realizar la transmetalación fue necesario preparar varias disoluciones: Gd- DOTA, Gd-DTPA, $FeCl_3 \cdot H_2O$, DTPA, y EDTA en un buffer de fosfatos. El buffer tuvo una dilución previa 1:2. La concentración de los solutos buffer fue de 2.5 mM. [12] Se mezclaron los reactivos en una relación 1:1 en equivalentes químicos del Gd^{3+} con respecto al Fe^{3+}. En la Fig. 6.1 se muestra el esquema general de trabajo.

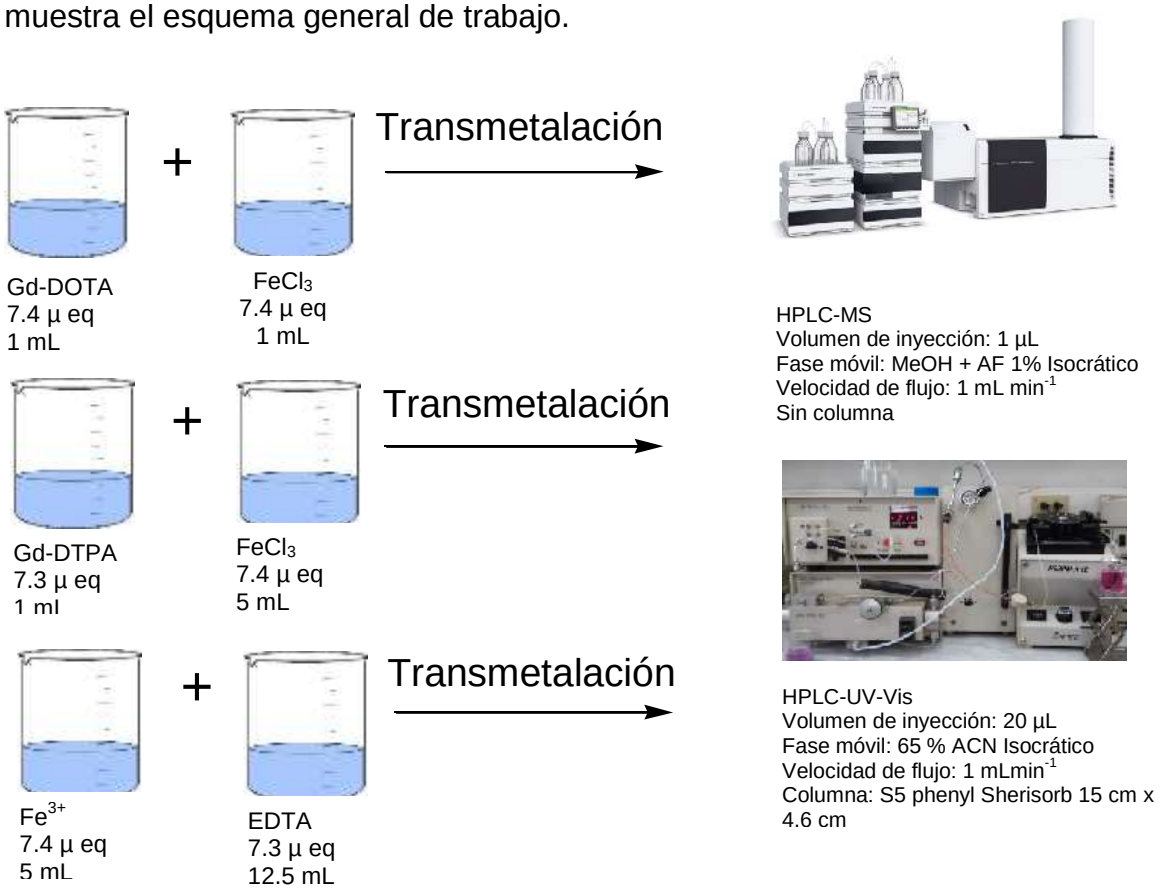

Fig. 6.1 Esquema experimental de la transmetalación de Gd por Fe en los complejos DOTA y DTPA.

6.3 Resultados y discusión.

Las condiciones de análisis para Fe-EDTA y Gd-DOTA son: columna S5-phenyl Spherisorb 15 cm x 4.6 mm, Flujo: 1 $mLmin^{-1}$ fase móvil 65% ACN, isocrático. Volumen de inyección: 20 µL. Temperatura: 25°C.

En la Fig. 6.2 se muestran los cromatogramas por HPLC de muestras con una relación 1:1 metal:ligando en equivalentes. Eluyen dos picos no resueltos. El Fe^{3+} tiene una intensidad baja comparada con los otros picos. Cuando se mezcla con EDTA, hay un aumento considerable de la intensidad del pico esto se debe a la formación del complejo. Al cambiar la proporción del EDTA con respecto al metal, el tiempo de retención es más corto y los picos están resueltos.

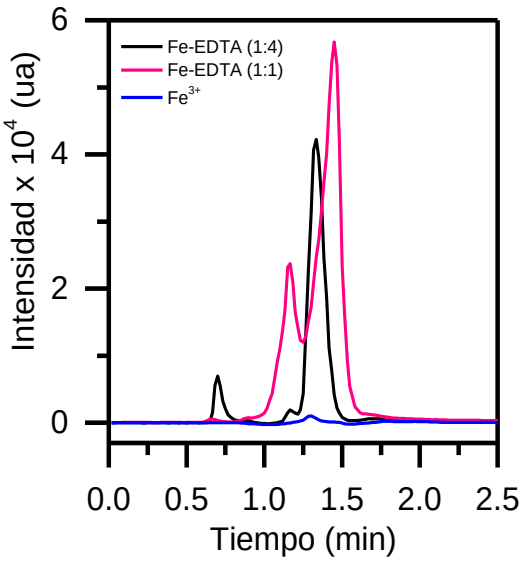

Fig. 6.2. Cromatogramas con detección UV-Vis (λ= 215 nm) Fe –EDTA.

En la Fig. 6.3 que corresponde al complejo DOTA solo se muestra un pico. Después de realizar la transmetalación se observaron dos picos, se infiere el primer pico es gadolinio en su forma iónica. En el espectro de masas (Fig.6.4) se observó la masa característica del complejo Fe-DOTA y del Gd-DOTA, que confirma la transmetalación parcial, con mayor intensidad mayor en el complejo Gd-DOTA.

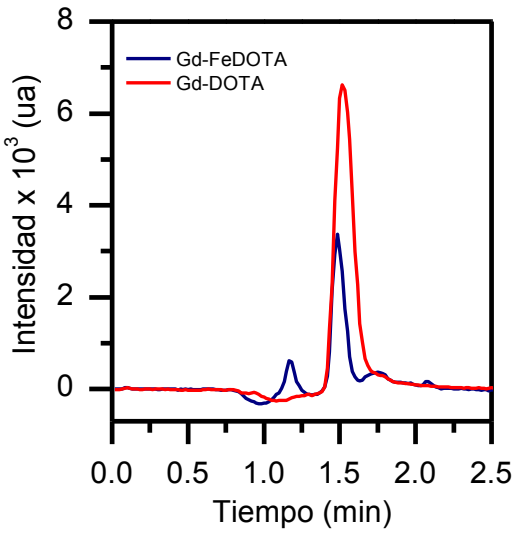

Fig. 6.3 Cromatogramas de transmetalación con detección UV-Vis (λ =215 nm) Gd-DOTA.

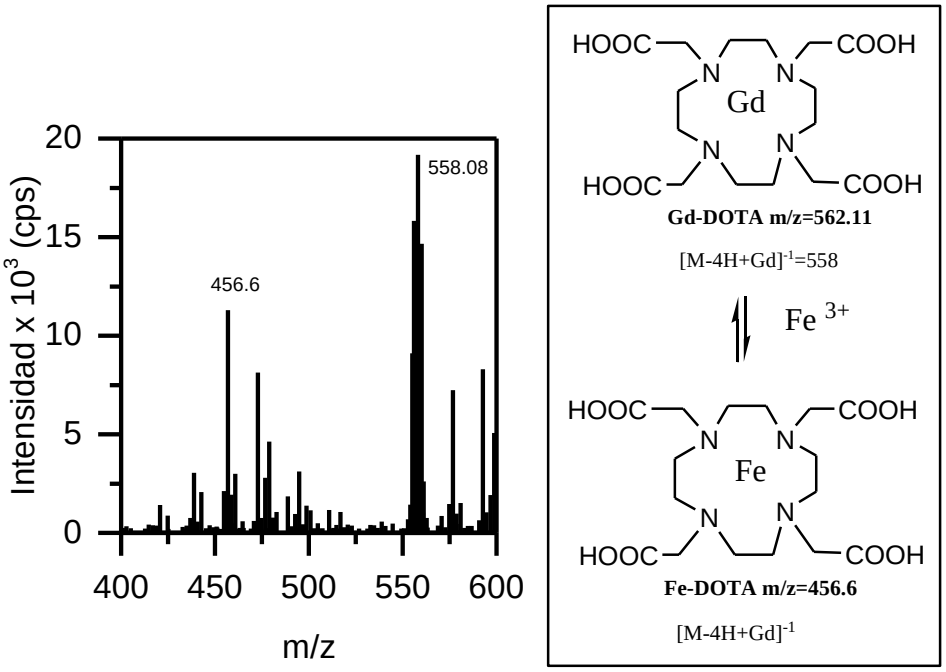

Fig. 6.4 Espectro de masas de transmetalación del complejo Fe-DOTA y Gd-DOTA sin columna.

A diferencia de lo reportado por Telgmann y col. [9] en experimentos *in vitro* en condiciones fisiológicas, en esta tesis se demostró que DOTA si es transmetalado por Fe en disolución acuosa y sin ajuste de pH.

En la Fig. 6.5 se observa la comparación de los cromatogramas del metal, ligando y el resultado de la transmetalación. En el cromatograma con detección UV-Vis no se puede asegurar si ocurrió la reacción de transmetalación, se obtuvo un espectro de masas que muestra intensidad del complejo Fe-DTPA es mínima comparada con la de Gd-TPA. La masa del complejo Fe-DTPA se corroboró con una disolución preparada con Fe_3Cl (Fig. 6.6).

En la Fig. 6.7 se observa el espectro de masas y la reacción de transmetalación de Gd-DPTA por Fe^{3+}, la intensidad es mayor para Gd-DTPA en comparación con Fe-DTPA a las mismas condiciones experimentales.

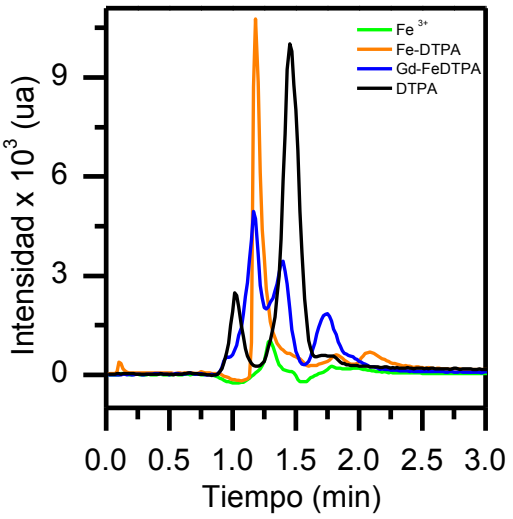

Fig. 6.5. Cromatogramas de transmetalación con detección UV-Vis (λ =215 nm) Gd-DTPA.

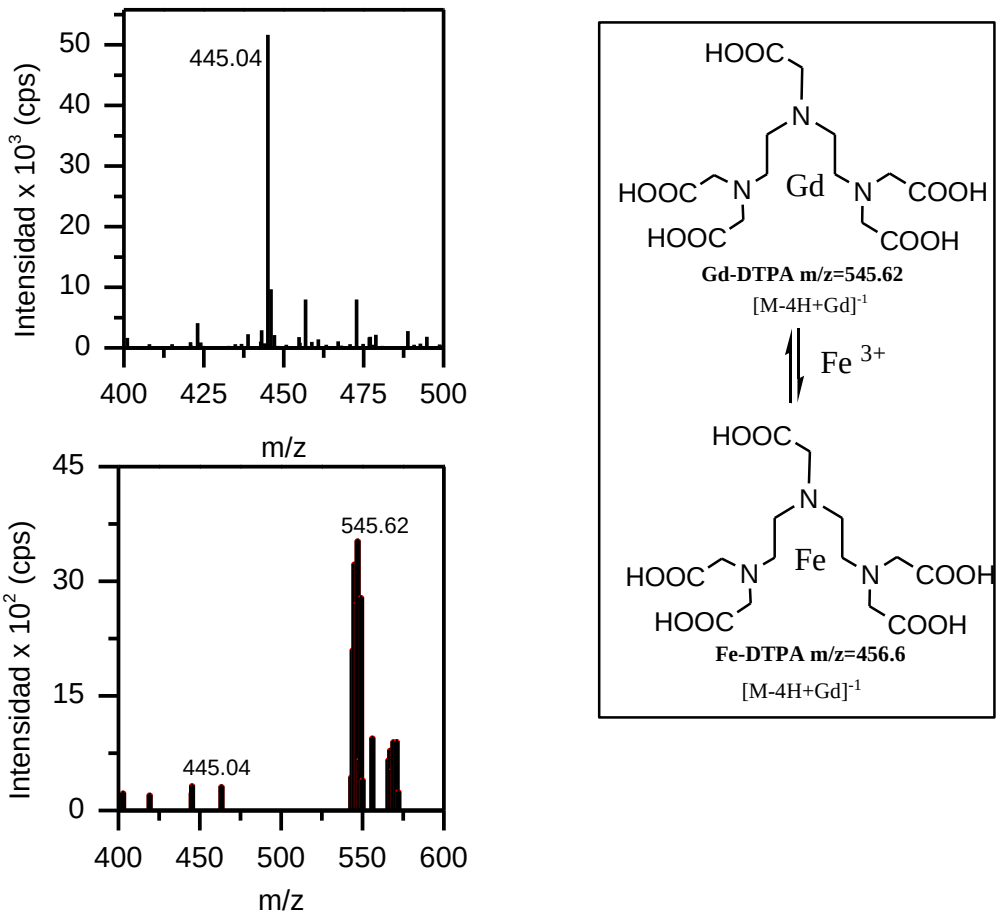

Fig. 6.6 Espectro de masas de transmetalación del complejo Fe-DTPA y Gd-DTPA sin columna.

6.4 Conclusiones.

1. La reacción de transmetalación del Gd en buffer por Fe^{3+} transcurre en Gd-DOTA y Gd-DTPA.
2. A una relación 1:1 en equivalentes químicos del complejo Gd-DTPA, el contenido del producto Fe-DTPA es mínimo, en las condiciones estudiadas.

6.5 Bibliografía.

[1] Osakada K., Fundamentals of molecular catalysis, Elsevier, (2003), 536.

[2] Puttagunta N.R., Gibby W.A., Puttagunta V.L., Comparative transmetalation kinetics and thermodynamic stability of gadolinium-DTPA bis-glucosamide. Invest. Radiol. 31 (1996) 619-624.

[3] Port M., Idée J.M., Medina C., Robic C., Sabatou M., Efficiency thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. BioMetals. 21 (2008) 469-490.

[4] Sarka L., Kiraly R., Zekany L., Brucher E., Studies on the kinetic stabilities of Gd^{3+} complexes formed with the N-mono (methylamide), N´mono(methylemide) and N,N´´bis(methylemide) derivatives of dietheylenetriamine- N,N´´, N´´ pentaacetic acid. J. Inorg. Biochem. 91 (2002) 320-326.

[5] Tweedle M.F., Hagan J.J., Kumar K., Mantha S., Chang C.A., Reaction of gadolinium chelates with endogenously available ions, Magn. Reson. Imaging. 9 (1991) 409-415.

[6] Puttagunta NR, Gibby WA, Puttagunta VL., Comparative transmetalation kinetics and thermodynamic stability of gadolinium-DTPA bis-glucosamide and other magnetic resonance imaging contrast media. Invest Radiol. 31 (1996) 619-624.

[7] Kimura J., Ishiguchi T., Matsuda J., Ohno R., Nakamura A., Kamei S., Ohno K., Kawamura T., Murata K. Human comparative study of zinc and copper excretion via urine after administration of magnetic resonance imaging contrast agents. Radiat. Med. 23 (2005), 322-326.

[8] Künnemeyer J., Terborg L., Nowak S., Telgmann L., Tokmak F., Krämer B.K., Günsel A., Wiesmüller G.A., Waldeck J., Bremer C., Karst U., Analysis of the contrast agent Magnevist and its transmetalation products in blood plasma by capillary electrophoresis/electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry. Anal Chem. 81 (2009) 3600-3607.

[9] Telgmann L, Wehe C.A., Künnemeyer J., Bülter A.C., Sperling M., Karst U. Speciation of Gd-based MRI contrast agents and potential

products of transmetalation with iron ions or parenteral iron supplements, Anal. Bioanal. Chem. 404 (2012) 2133-2141.

[10] High W.A., Ranville J.F., Brown M., Punshon T., Lanzirotti A., Jackson B.P., Gadolinium deposition in nephrogenic systemic fibrosis: an examination of tissue using synchrotron x-ray fluorescence spectroscopy. J. Am. Acad. Dermato. 38 (2010) 38-44.

[11] Saussereau E., Lacroix C., Cattaneo A., Mahieu L., Goulle J.P., Hair and fingernail gadolinium ICP-MS contents in an overdose case associated with nephrogenic systemic fibrosis. Forensic Sci. Int. 176 (2008) 54.

[12] Laurent S., Vander L., Henoumont C., Muller R.N., How to measure the transmetalation of a gadolinium complex. Contrast Media Mol. Imaging, 5 (2010) 305-308.

Conclusiones generales

1. La adsorción de complejos de gadolinio por zeolitas, carbones y resinas es factible.
2. Dependiendo de la naturaleza química de las resinas se dan procesos de adsorción e intercambio iónico.
3. El carbón es un adsorbente capaz de retener y liberar por desorción complejos de gadolinio. En presencia de orina sintética la cantidad adsorbida y desorbida es menor.
4. La reacción de transmetalación de gadolinio por hierro en los complejos de IRM es posible.

ANEXOS

A1. Reactivos utilizados en esta tesis.

Reactivo	Marca	Pureza
Acetonitrilo	Honeywell	Grado HPLC
Agua desmineralizada	Hercotec	
Ácido dietilentriaminopentaacético	Fluka	Grado reactivo ≥ 99 %
Alcohol etílico absoluto	Química Mercurio	Grado reactivo ≥ 98 %
Ácido fórmico	Sigma Aldrich	Grado reactivo ≥ 99 %
Ácido α hidroxi-isobutírico	Sigma Aldrich	Grado reactivo ≥ 99 %
Ácido nítrico		
Arsenazo III	Sigma Aldrich	
Cloruro de férrico	Baker	Grado reactivo ≥ 98 %
Dotarem	Guerbert	0.5 mMol mL^{-1}
Etanol		
EDTA disódico	Fermont	Grado reactivo ≥ 99 %
Gadolinio estándar	Sigma-Aldrich	Grado reactivo ≥ 99 %
Gadolinio estándar	Merck	Grado reactivo ≥ 99 %
Metanol	Honeywell	Grado HPLC
Negro de eriocromo T		Grado reactivo ≥ 99 %
Primovist		
Trietanolamina	Química Mercurio	Grado reactivo ≥ 98 %
Zeolita Mordenita sintética	Zeolyst International	
Zeolita NaY sintética	Zeolyst International	

ANEXOS

A2. Equipos y materiales utilizados.

Equipo	Marca	Modelo
Agitador oscilante	IKA	AS260.1
Balanza analítica	OHAUS	Analytical Plus
Celdas de adsorción		
Centrifugadora	Eppendorf	5415D
Columna cromatografía	Agilent tecnologies	Zorbax Sb-phenyl 2.1 x 50 mm
	PhaseSep	Sherisorb ODS2 15 cm x 4.6 mm
	PhaseSep	5S Spherisorb 15 cm X 4.6 mm
	Phenomenex	Kinetex 5u Phenyl-Hexyl 150 X 4.6 mm
Cromatografía de líquidos	Agilent Tecnologies	Agilent 6520
	Milton Roy	
Desionizador	Millipore	Mili-Q
Espectrofotómetro UV-Vis	Hach	DR5000
Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente (ICP)	Agilent Tecnologies	
Estufa	Lab-Line Instruments Inc.	3620
Filtros	Advantec	022AN
Matraces de aforación	Kimax	1,2,5,10,25 y 50 mL
Pipetas automáticas	Eppendorf	Juegos pipetas
Vasos de precipitados	Kimax	10, 20 y 50 Ml