

RESEÑA

OZONIZACIÓN Y OXIDACIÓN AVANZADA DE DISOLUCIONES ACUOSAS DE CIS-DIAMMINDICLOROPLATINO(II) Y SUS PRODUCTOS DE HIDRÓLISIS

Yalexmi Ramos Rodríguez

Licenciada en Ciencias Farmacéuticas y Aspirante a investigador.

Departamento de Tecnologías de Tratamiento con Ozono. Dirección de Medio Ambiente.

Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y Calle 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba.

25 de enero de 2010.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS.

El agua es fundamental para todas las formas de vida, lo que la convierte en uno de los recursos esenciales de la naturaleza. Sin embargo, el aumento de la densidad poblacional y la industrialización hacen que las fuentes de agua se encuentren en estado de peligro. Conjuntamente con el exceso de consumo y las sequías, la introducción de compuestos dañinos para la salud humana en acuíferos es una de las más serias amenazas para las fuentes de agua del mundo.

Muchos compuestos clasificados como contaminantes están naturalmente presentes en el medio ambiente, siendo incluso tolerados por los organismos. Sin embargo, el hecho de que muchos de estos contaminantes sean completamente artificiales y no biodegradables, provoca su acumulación en cantidades superiores a los límites seguros y ocasiona problemas de contaminación a largo plazo.

Una parte importante de los contaminantes presentes en las aguas la constituyen los fármacos provenientes de la excreción de medicamentos no metabolizados, del vertimiento de productos no utilizados, de las aguas residuales generadas en los hospitales y de los residuos generados durante los propios procesos de producción.

En Cuba existe una planta encargada de la producción de varios agentes citostáticos, dentro de los cuales se incluye el cis-diammindicloroplatino(II) (cisplatino), un compuesto de coordinación inorgánico, que presenta en su estructura dos ligandos cloruro y dos ligandos amoníaco unidos en posición cis con respecto a un átomo central de platino {cis-[PtCl₂(NH₃)₂]}. Este medicamento se utiliza en el tratamiento clínico de distintos tipos de cáncer, incluidos el de ovario, testículo, cabeza y cuello, riñón, vejiga y de pulmón y es clasificado según la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer como posible carcinogénico en humanos.

Frecuentemente, en la industria farmacéutica es muy difícil tratar las aguas residuales que se generan durante la producción de medicamentos inmediatamente después de su llegada a las plantas de tratamiento. El cúmulo de residuos, que puede persistir durante varios días, posibilita la ocurrencia de un gran número de transformaciones químico-físicas en los sistemas. En el caso particular del cisplatino, el proceso que más puede influir, en cuanto a transformaciones químicas se refiere, es su propio mecanismo de hidrólisis.

El cisplatino, a una concentración de 1 mg/mL, es estable en una disolución de NaCl 0,9 % durante al menos 24 h, a 25 °C y protegido de la luz. Sin embargo, en disolución acuosa se establece un equilibrio entre aproximadamente el 30 % del cisplatino inicial y los productos cis-[PtCl(H₂O)(NH₃)₂]⁺ (monoacu cisplatino), cis-[Pt(H₂O)₂(NH₃)₂]²⁺ (diacu cisplatino) y los complejos hidroxio cis-[PtCl(OH)(NH₃)₂] (pKa = 6,56), cis-[Pt(OH)₂(NH₃)₂] (pKa = 7,3) y cis-[Pt(OH)(H₂O)(NH₃)₂]⁺ (pKa = 5,6). Dicho equilibrio depende tanto de la concentración de iones Cl⁻ como del pH del medio. A pH neutro, los complejos mayoritarios de la hidrólisis son el cis-[PtCl(OH)(NH₃)₂] y el cis-[PtCl(H₂O)(NH₃)₂]⁺.

A pesar de que el mecanismo de acción del cisplatino no está totalmente elucidado, se piensa que son los productos de hidrólisis del cisplatino los que reaccionan con el ADN, inhibiendo los procesos de replicación y transcripción en la célula. Se cree que esta reacción es la responsable de la actividad antitumoral de los complejos del platino. De todos los productos de hidrólisis del cisplatino, los mayores efectos tóxicos se le atribuyen al complejo cis-[PtCl(H₂O)(NH₃)₂]⁺.

Debido a la gran toxicidad que presenta, no solo el cisplatino, sino sus productos de hidrólisis, resulta de gran importancia contar con métodos capaces de transformarlos químicamente en compuestos menos tóxicos cuando se encuentren en las aguas residuales, para así garantizar su vertimiento seguro al medio ambiente.

Existen muchos métodos físicos, biológicos y químicos para el tratamiento de las aguas residuales contaminadas con citostáticos, dentro de los cuales se incluye el cis-diammindicloroplatino(II). Dentro de los métodos químicos se encuentra el tratamiento con peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio y reactivo de Fenton.

Debido a la capacidad de transformación de los contaminantes en sustancias inertes en un corto período de tiempo, el ozono ha sido utilizado como un agente efectivo para tratar diferentes tipos de contaminantes presentes en aguas residuales.

Dentro de los métodos oxidativos utilizados para la eliminación de contaminantes también se encuentran los procesos de oxidación avanzada (POA), definidos como procesos que generan radicales OH[•] en cantidades capaces de oxidar a la mayoría de los compuestos químicos presentes en efluentes acuosos. Los radicales OH[•] son fuertes agentes oxidantes y exhiben velocidades de oxidación más rápidas que los agentes oxidantes convencionales.

Se conoce el uso del ozono y los POA en el tratamiento de aguas residuales contaminadas con los citostáticos 5-fluororacilo, metotrexato, azatioprina, citarabina, doxorubicina, dacarbazina y ciclofosfamida. Sin embargo, no existen reportes de su aplicación en el tratamiento de aguas contaminadas con cisplatino y sus productos de hidrólisis.

Por este motivo, el objetivo general de este trabajo fue establecer un procedimiento de ozonización y oxidación avanzada para transformar al cisplatino y sus productos de hidrólisis en compuestos no mutagénicos. Se planteó como hipótesis de trabajo que

partiendo de que existen métodos oxidativos reportados para el tratamiento de aguas residuales contaminadas con citostáticos, dentro de los cuales se incluye el cisplatino y que la ozonización y los POA han sido utilizados para degradar otros contaminantes presentes en aguas residuales, el ozono pudiera ser capaz de reaccionar con el cisplatino y sus productos de hidrólisis para dar lugar a compuestos no mutagénicos.

Los objetivos específicos del trabajo se basaron en la ozonización, a pH 9, de disoluciones modelos no estabilizadas tanto de cisplatino como de cisplatino en equilibrio con sus productos de hidrólisis. Las ozonizaciones tuvieron lugar a escala de laboratorio. Se trabajó con una concentración de ozono gaseoso de 45 mg/L, determinada a 256 nm espectrofotométricamente y con el empleo de un flujo de gas de 5 L/h. Se determinó la constante de velocidad de reacción del cisplatino con los radicales OH^\bullet , a 30 °C, para lo cual se tomaron muestras a diferentes tiempos hasta 120 s de iniciada la reacción. Las muestras fueron rápidamente congeladas y almacenadas a -78 °C en hielo seco hasta el momento del análisis por Cromatografía Líquida de Alta Resolución. Los principales productos de ozonización se identificaron con el empleo de la Espectrometría de Masas con Ionización por Electronebulización y Espectroscopia Infrarroja. La estabilidad del producto principal de ozonización se evaluó frente a la acción de la hidrólisis, el ozono molecular y los radicales OH^\bullet . Con el empleo de la prueba de Ames se evaluó la mutagenicidad de las mezclas de reacción.

Los resultados de la investigación permitieron concluir que con el empleo de la ozonización a pH 9 se logra transformar en dos minutos de reacción, más del 99 % del cisplatino inicial en un producto principal de ozonización, con un tiempo de retención aproximado de 16 min. El mismo producto, identificado como el complejo *cis,cis,trans*-diamindiclorodihidroxo-platino(IV) $\{[\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3)_2]\}$, también se obtuvo al ozonizar la mezcla del cisplatino y sus productos de hidrólisis. En ambos casos, el pH de la disolución disminuyó en los primeros segundos de la reacción hasta oscilar entre 3 y 4. La constante específica de reacción de los radicales OH^\bullet con el cisplatino, en disolución acuosa y a 30 °C, arrojó un valor de $6,41 \cdot 10^{10} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. El complejo $[\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3)_2]$ resultó estable a la acción del ozono molecular y la hidrólisis durante al menos 4 h, pero se transformó bajo la acción de los radicales OH^\bullet . Además, se demostró mediante la prueba de Ames, que las mezclas de ozonización, tanto del cisplatino como del cisplatino en equilibrio con sus productos de hidrólisis, resultaron no mutagénicas. Por último, de acuerdo con lo reportado y las evidencias prácticas, se propuso un mecanismo de reacción del ozono con el cisplatino y del ozono con el cisplatino en equilibrio con sus productos de hidrólisis.

La tesis está compuesta por tres capítulos, además de Introducción, Conclusiones y Recomendaciones para un total de 75 páginas, incluyendo las referencias bibliográficas. Consta de seis tablas, 22 figuras y 10 anexos, los cuales ofrecen una visión adecuada de los resultados del trabajo.

En la Introducción, se destaca la influencia de los agentes citostáticos en la contaminación de las aguas y la importancia de contar con métodos eficientes de tratamiento capaces de degradarlos y que generen, a su vez, compuestos menos tóxicos; quedan claramente definidos los aspectos de los problemas práctico y científico, la hipótesis de trabajo, el objetivo general de trabajo y los específicos. El Capítulo 1 aborda la Revisión Bibliográfica y ubica al lector en los aspectos más importantes sobre el impacto ambiental de los agentes citostáticos, los métodos de tratamiento reportados para el tratamiento de este tipo de contaminantes en medio acuoso, los mecanismos de acción del ozono en dependencia del pH del medio, las características químicas de los complejos del platino, específicamente, del cisplatino, el mecanismo de las reacciones de adición oxidativa en complejos de platino (II) y los métodos analíticos empleados para el estudio tanto del cisplatino como de sus productos de hidrólisis. En el Capítulo 2, de Materiales y Métodos, se describen los equipos, materiales, metodologías, técnicas de caracterización y análisis estadísticos empleados en la investigación con el propósito de darle cumplimiento a los objetivos trazados. En el Capítulo 3, de Resultados y Discusión, se aportan los resultados de la investigación y su discusión respectiva. Se incluyen además, las conclusiones generales y las recomendaciones para continuar la investigación.

La bibliografía utilizada abarcó 104 referencias bibliográficas, de las cuales el 62.5 % corresponde a los últimos 10 años. Los resultados del trabajo han dado lugar a una publicación nacional y otra internacional, esta última en la revista de la literatura de corriente principal *Ozone: Science & Engineering*. Asimismo, se han presentado en cinco actividades científicas (dos nacionales y tres internacionales).

En relación con su introducción en la práctica socioeconómica, vale apuntar que el método de tratamiento propuesto en este estudio, la ozonización de cisplatino y de cisplatino en equilibrio con sus productos de hidrólisis a pH 9 no controlado, se aplica actualmente como proceso de tratamiento en la Planta de Producción de Citostáticos en Cuba.