

Arias Juan Marcelo<sup>1,3\*</sup>, Zerpa Georgina María Luz<sup>1,3</sup>, Bermúdez José María<sup>1,2</sup>, Mercado Adela Isabel Guadalupe<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones para la Industria Química (INIQUI), Universidad Nacional de Salta – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Av.

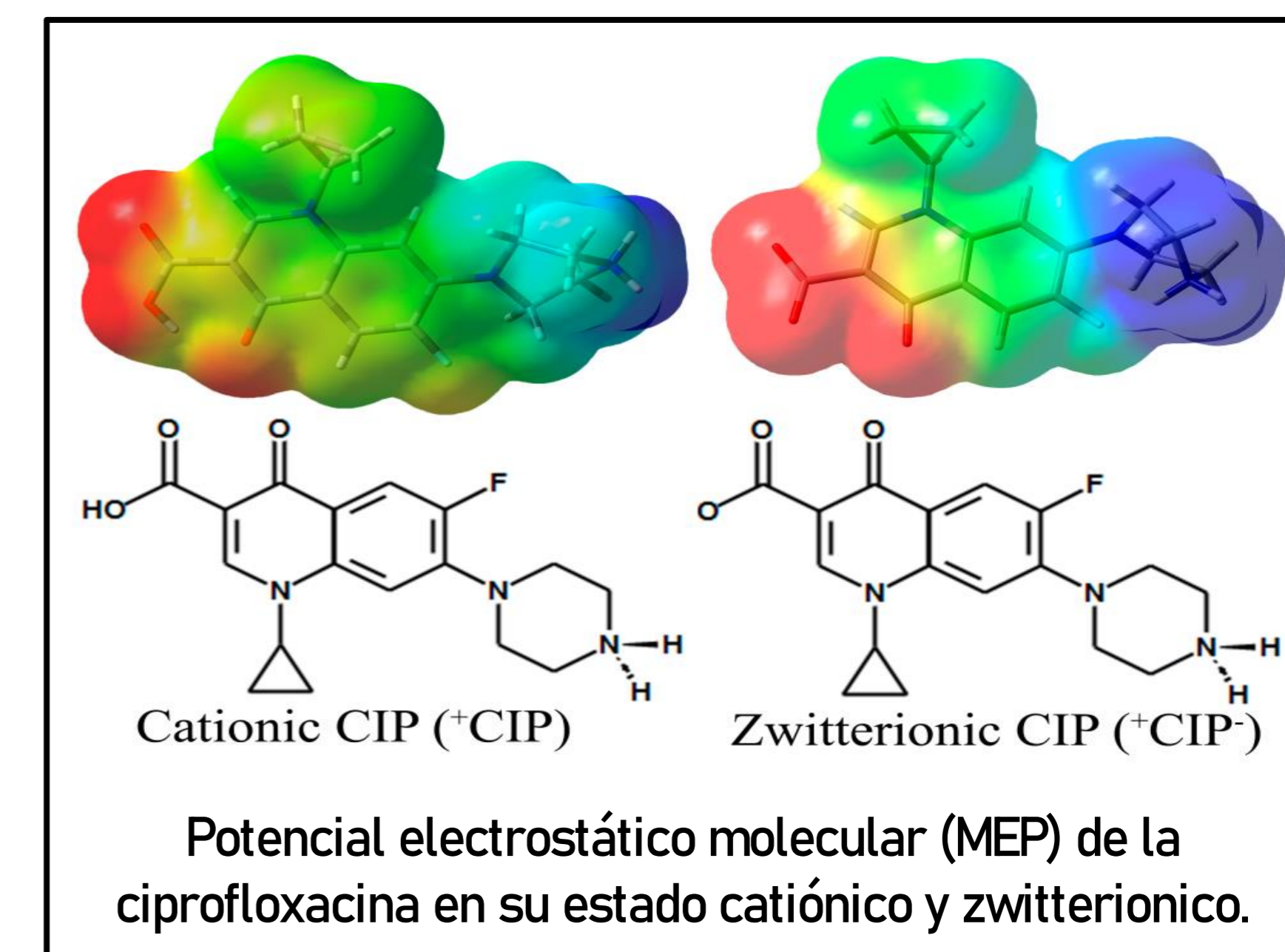
Bolivia 5150, Salta Capital 4400, Argentina. <sup>2</sup>Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta, Av. Bolivia 5150, Salta Capital 4400, Argentina. <sup>3</sup>Facultad de

Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Salta, Av. Bolivia 5150, Salta Capital 4400, Argentina

\*[jmarias@unsa.edu.ar](mailto:jmarias@unsa.edu.ar); [marceloariasca@gmail.com](mailto:marceloariasca@gmail.com)

## INTRODUCCION

La ciprofloxacina (CIP) es uno de los antibióticos de amplio espectro pertenecientes a la familia de las fluoroquinolonas que se utilizan ampliamente en el tratamiento de infecciones en los sistemas urinario, digestivo y respiratorio. La CIP es una molécula anfótera que puede estar en forma ionizada o neutra en solución dependiendo del pH y la naturaleza del medio. El uso indiscriminado de los antibióticos ha generado la aparición de una elevada resistencia microbiana, lo que constituye un grave problema de salud pública. Esto ha impulsado la I+D de nuevas plataformas portadoras de fármacos para mejorar la eficacia de los antibióticos, tales como las arcillas. En este contexto, el objetivo del trabajo fue estudiar a nivel molecular el proceso de adsorción de CIP en nanoarcillas de montmorillonita (MMT) influenciada por su química ácido-base, a valores de pH fisiológicos relevantes a pH 5.0 y pH 7.0. Además, se evaluó el efecto ocasionado por el cambio en el tipo de catión monovalente a divalente utilizando Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>, Na-MMT y Ca-MMT respectivamente.

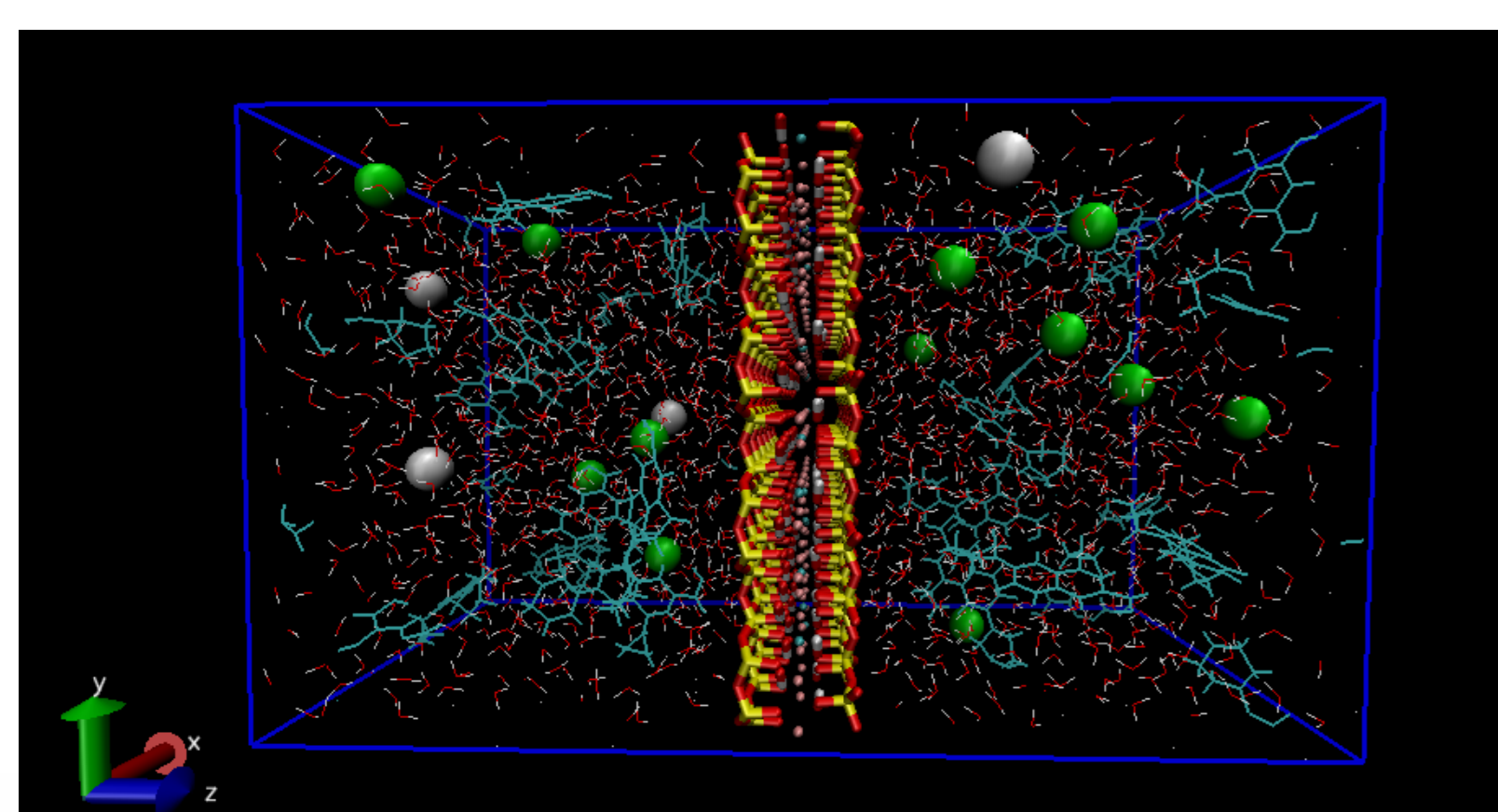


## METODO COMPUTACIONAL

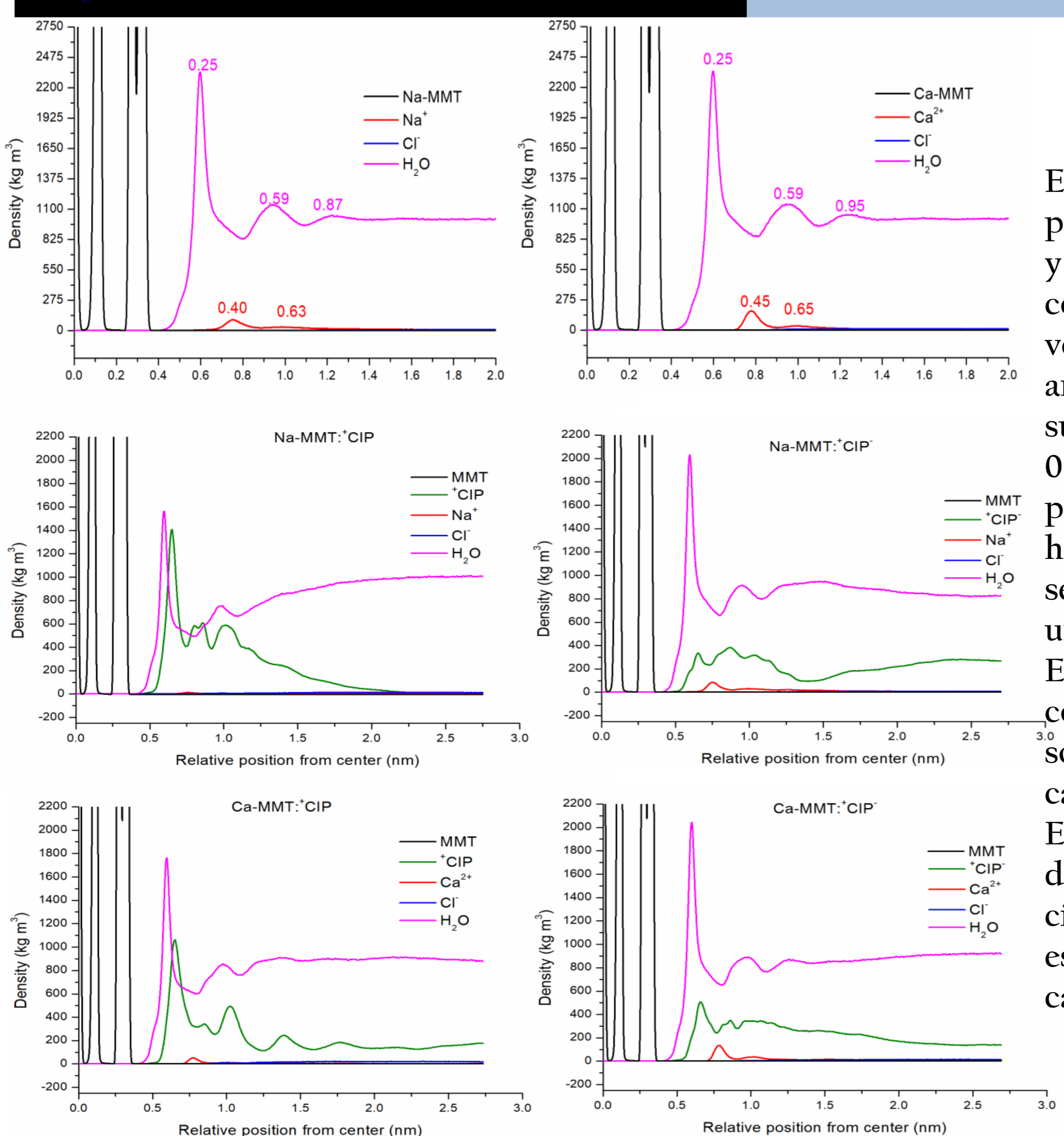
Las simulaciones de MD de todos los átomos se llevaron a cabo con el paquete de código abierto GROMACS. Todas las interacciones interatómicas para y entre el agua, la capa de arcilla y los iones de la capa intermedia se estudiaron utilizando el campo de fuerza ClayFF, el modelo de agua utilizando fue el TIP3P. El campo de fuerza fue utilizado para CIP fue CHARMM36. Este campo de fuerza ha demostrado reproducir representaciones físicamente precisas de hidrocarburos y compuestos orgánicos similares, y es compatible con ClayFF.

## ESTUDIO ESTRUCTURAL

Se utilizó una lámina de MMT centrada en una caja de 3 x 3 x 6 nm (x, y, z), con 1800 moléculas de agua que posteriormente se equilibró con cationes Na<sup>+</sup> o Ca<sup>2+</sup> en las simulaciones de Na-MMT y Ca-MMT respectivamente.



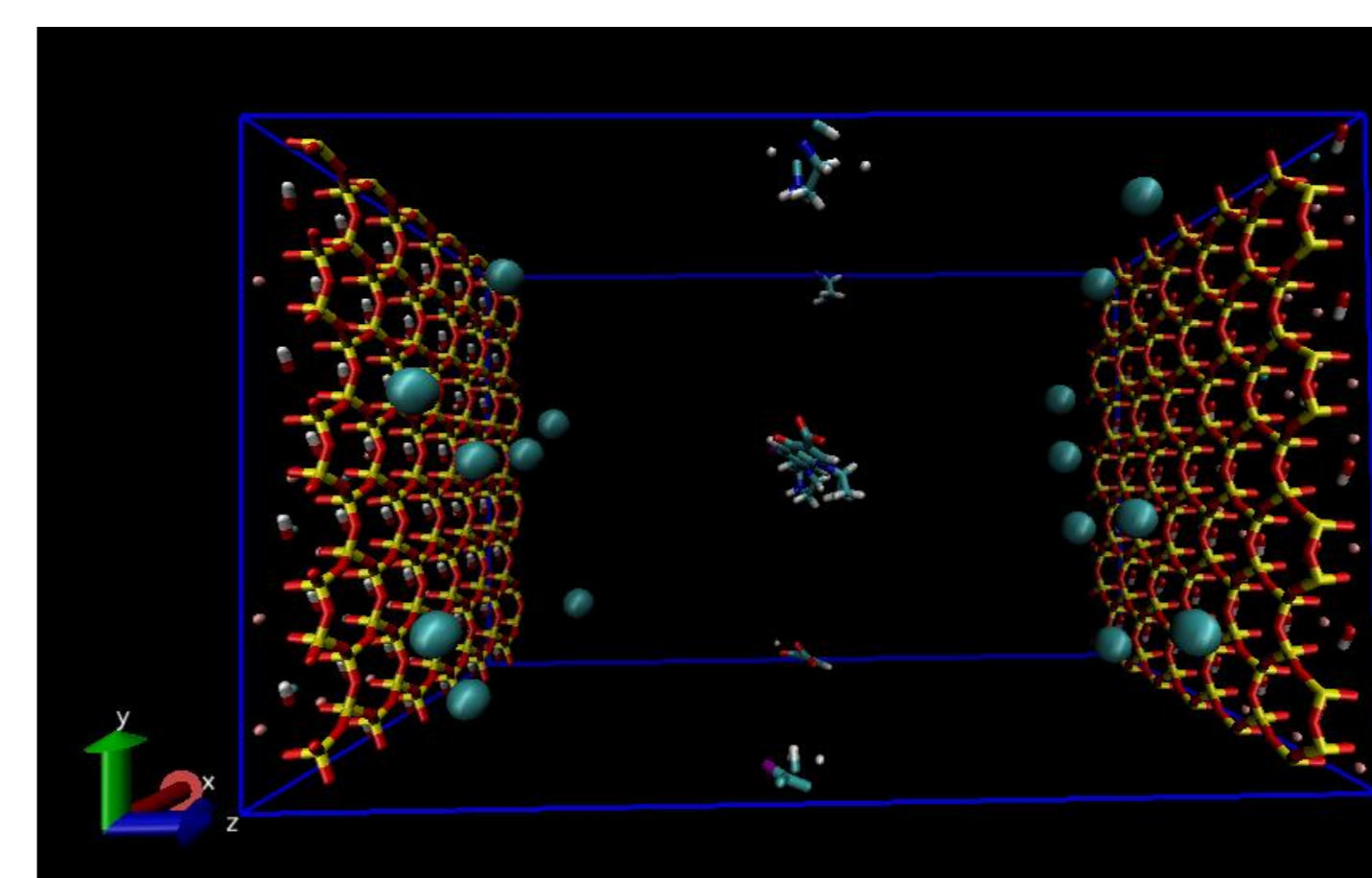
Instantánea de una celda de simulación que muestra la Ca-MMT utilizada para el estudio estructural. La estructura mineral de la arcilla contiene átomos de Si (amarillo), Al (rosa), Mg (azul), O (rojo) y H (blanco). En solución que contiene iones de Ca (gris), Cl (verde) y 20 moléculas CIP (azul)



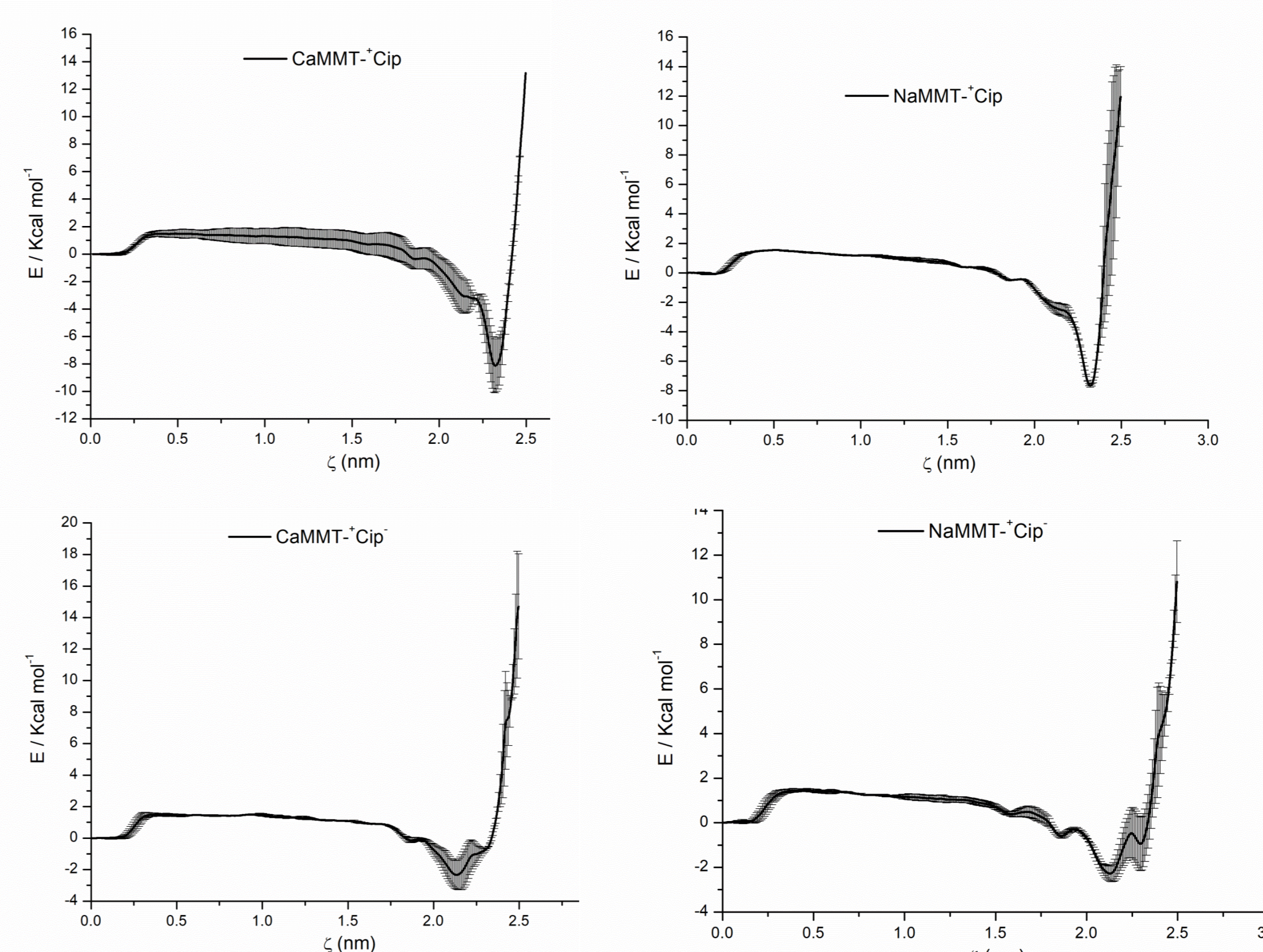
Los resultados estructurales obtenidos revelaron para los sistemas sin CIP la formación de tres capas de hidratación bien definidas tanto para Na-MMT como Ca-MMT en la superficie de la arcilla y la presencia de CIP tanto en su estado zwitterionico (+CIP<sup>-</sup>) como cargado positivamente (+CIP<sup>+</sup>) altera esta organización, ubicándose en la región de la primera capa de hidratación por un mecanismo de intercambio catiónico.

## ESTUDIO TERMODINÁMICO

Los perfiles de energía libre se calcularon para la adsorción de +CIP y +CIP<sup>-</sup> en la superficie de Na-MMT y Ca-MMT utilizando la técnica de Umbrella Sampling. Para determinar el PMF para los sistemas estudiados, los resultados se analizaron mediante el Método de análisis de histograma ponderado (WHAM).



Celda que muestra Na-MMT utilizada. Las moléculas de agua se eliminaron para facilitar la visualización, los iones de sodio en azul y en el centro de la caja dos moléculas CIP lo más separadas posible.



Los resultados termodinámicos indicaron que la especie +CIP se adsorbe más fuertemente que +CIP<sup>-</sup>. Para la adsorción de +CIP en Na-MMT obtuvimos  $-7.67 \pm 0.091$  Kcal mol<sup>-1</sup> y  $-8.15 \pm 1.96$  Kcal mol<sup>-1</sup> en Ca-MMT y para la adsorción de +CIP<sup>-</sup> en Na-MMT  $-2.28 \pm 0.35$  Kcal mol<sup>-1</sup> y de  $-2.34 \pm 0.91$  Kcal mol<sup>-1</sup> para Ca-MMT.

## CONCLUSIONES

Una mejor comprensión a nivel molecular del proceso de adsorción de antibióticos en MMT puede ayudar a interpretar los datos experimentales, a mejorar el diseño experimental y, en última instancia, a mejorar la eficiencia de los materiales empleados.

## BIBLIOGRAFÍA

- G. Yang, I. Neretnieks, M. Holmboe, Atomistic simulations of cation hydration in sodium and calcium-montmorillonite nanopores, *J. Chem. Phys.* 147 (2017). <https://doi.org/10.1063/1.4992001>.
- D. Veclani, A. Melchior, Adsorption of ciprofloxacin on carbon nanotubes: Insights from molecular dynamics simulations, *J. Mol. Liq.* 298 (2020) 111977. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111977>
- T. Underwood, V. Erastova, P. Cubillas, H.C. Greenwell, Molecular dynamic simulations of montmorillonite organic interactions under varying salinity: An insight into enhanced oil recovery, *J. Phys. Chem. C.* 119 (2015) 7282–7294. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b00555>.
- C.J. Wang, Z. Li, W.T. Jiang, Adsorption of ciprofloxacin on 2:1 dioctahedral clay minerals, *Appl. Clay Sci.* 53 (2011) 723–728. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2011.06.014>.
- C. Tournassat, I.C. Bourg, M. Holmboe, G. Sposito, C.I. Steefel, Molecular dynamics simulations of anion exclusion in clay interlayer Nanopores, *Clays Clay Miner.* 64 (2016) 374–388. <https://doi.org/10.1346/CCMN.2016.0640403>.
- S. Arrelano, T. Gallargo, M. del S. Lopez, G. Osorio, Aplicación de los modelos de Gouy-Chapman y Stern al intercambio iónico dependiente del pH de arcillas pilareadas de aluminio, *Rev. La Soc. Química México.* 46 (2002) 120–124.
- A. Rivera, L. Valdés, J. Jiménez, I. Pérez, A. Lam, E. Althuler, L.C. De Ménorval, J.O. Fossum, E.L. Hansen, Z. Rozynek, Smectite as ciprofloxacin delivery system: Intercalation and temperature-controlled release properties, *Appl. Clay Sci.* 124–125 (2016) 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2016.02.006>.
- M. Holmboe, atom: A MATLAB PACKAGE FOR MANIPULATION OF MOLECULAR SYSTEMS, *Clays Clay Miner.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s42860-019-00043-y>.
- J. Kästner, Umbrella sampling, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 1 (2011) 932–942. <https://doi.org/10.1002/wcms.66>.