



## CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Premio Anual de la Academia de Ciencias de Cuba, 2020

### De arcillas sintéticas a naturales cubanas: aplicaciones farmacéuticas y medioambientales

Aramis Rivera Denis <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8579-7850>  
Dayaris Hernández Oliva <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0600-913X>  
Sheila Alfonso Martín <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0895-6504>  
Leslie Valdés Comas <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0710-0381>  
Irela Pérez Sánchez <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3329-4503>  
Anabel Lam Barandela <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5171-5020>  
Ernesto Altshuler Álvarez <sup>3,4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4192-5635>

<sup>1</sup> Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

<sup>3</sup> Facultad de Física, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

<sup>4</sup> Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

\*Autor para la correspondencia: [aramis@imre.uh.cu](mailto:aramis@imre.uh.cu)

#### RESUMEN

#### Palabras clave

fármacos; colorantes; liberación lenta; arcilla; adsorción; seguridad medioambiental

**Introducción:** La habilidad de materiales arcillosos para albergar y liberar fármacos en un sitio específico, así como su potencialidad para absorber especies químicas de gran tamaño molecular y variedad de grupos funcionales, ha sido discutida pobremente en la literatura. El objetivo de la investigación es aportar nuevos conocimientos sobre el tema. **Métodos:** La interacción mineral arcilla-molécula orgánica (fármacos y colorantes) se realizó en fase líquida. Se monitoreó las concentraciones de compuestos orgánicos por espectroscopía UV-visible. Los materiales de partida y materiales compuestos se caracterizaron empleando difracción de rayos X (DRX) y espectroscopía infrarroja (FTIR). Se utilizaron dos métodos de simulación computacional, teoría de los funcionales de la densidad (DFT) y dinámica molecular (DM). **Resultados y discusión:** Se cuantificó la carga de fármaco o colorante en milígramo por gramo de material. Para ambos, se evaluó la cinética de liberación o desorción en función del pH. Se demostró la estabilidad estructural de los materiales compuestos y se precisaron los grupos funcionales de las moléculas orgánicas comprometidos en la interacción con los minerales. La liberación y desorción dependen de la fortaleza de la interacción. Los resultados de las simulaciones fueron coherentes con los obtenidos experimentalmente. En conclusiones, se demostró que los minerales arcillosos son capaces de albergar, y de liberar de forma controlada fármacos, cumpliendo con los estándares farmacéuticos. Se confirmó la potencialidad de arcillas naturales cubanas, en términos de remediación medioambiental. La combinación adecuada de cálculos teóricos permitió profundizar en la naturaleza de las interacciones.



# From synthetic to Cuban natural clays: pharmaceutical and environmental applications

## ABSTRACT

### Keywords

drugs; dyes; slow release; clay; adsorption; environmental safety

**Introduction:** The efficient employ of clay and clay minerals with pharmaceutical and environmental applications has been widely discussed in the literature. However, their capability to host and release a drug in a specific site, their potentiality to adsorb complementary antibiotics as well as chemical species of big molecular size and variety of functional groups have not been reported as far as we know. **Methods:** The clay-organic molecule (drugs and dyes) interaction experiments were performed in liquid phase. The concentration of organic chemicals before and after the interaction was followed by UV-visible spectroscopy. Both, the raw material and the resulting composite materials were characterized by X-ray diffraction (XRD) and Fourier transform infrared spectra (FT-IR) in transmittance mode. Computational simulations were made using Density Functional Theory (DFT) and Molecular Dynamics (MD). **Results and discussion:** The drug or dye load (mg) per gram of material was quantified. For both, the release kinetics as a function of dissolution pH and the desorption kinetics was evaluated, based on its application. The structural stability of the composite materials and the functional groups of the organic molecules in their interaction with the clay were demonstrated. The release and desorption depend on the strength of the clay-organic specie interaction. The simulation results were coherent with those obtained experimentally. **Conclusions:** the capability of the materials to adsorb and release drugs in a controlled manner, in compliance with the pharmaceutical standards, has been experimentally demonstrated. The potentiality of Cuban natural clays was confirmed in terms of environmental remediation, as efficient carriers of emergent and persistent contaminants. The useful combination of theoretical calculations has shed light on the nature of the clay-drug interactions.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe una tendencia hacia el uso de materiales soportes de origen natural o sintético para adsorber o incorporar moléculas orgánicas de interés farmacéutico o medio ambiental. En este sentido, los minerales arcillosos se muestran como materiales altamente promisorios por sus excepcionales propiedades fisicoquímicas. <sup>(1, 2)</sup>

Las arcillas han sido ampliamente utilizadas en la industria biofarmacéutica como excipientes e ingredientes farmacéuticos activos. En particular, el desarrollo de nuevos materiales para la liberación controlada de fármacos es un área de gran impacto, donde se busca sustituir las formas farmacéuticas convencionales. El objetivo es obtener sistemas con mayor eficiencia en el control de la cantidad de fármaco liberado al medio y la prolongación del efecto terapéutico en el tiempo. <sup>(3, 4)</sup>

Adicionalmente, la contaminación de aguas residuales debido a la presencia de colorantes y fármacos es una problemática de gran actualidad por los posibles impactos que pueden ocasionar su presencia en los ecosistemas marinos y en la salud humana. El uso de arcillas naturales es una alternativa ventajosa en la remediación medioambiental si tenemos en cuenta su gran capacidad de adsorción, compati-

bilidad con el medioambiente y rentabilidad económica. <sup>(5, 6)</sup> Recientemente, en nuestro país se exploró un nuevo depósito de arcilla, tipo palygorskita (Pal). Dada sus excepcionales propiedades de adsorción podría ser un buen candidato para la incorporación especies orgánicas de difícil degradación de efluentes industriales.

En el presente trabajo, que recopila parte del trabajo publicado recientemente por los autores, <sup>(7-15)</sup> se ofrece un avance cualitativo y cuantitativo en el tema de los materiales tipo arcilla-sintéticos y naturales cubanos-con fines farmacéuticos y medioambientales, mostrando por vez primera en nuestro país, hasta donde se conoce, un estudio sistemático en este sentido.

## MÉTODOS

Se emplearon como soportes las arcillas sintéticas Li-fluorhectorita (LiFht, ver Figura 1) y Na-fluorhectorita (Na-Fht), y las arcillas naturales palygorskita (Pal) y bentonita (Bent), las cuales fueron completamente caracterizadas. Diversos fármacos modelos -ciprofloxacina (CIP), trimetoprim (TMP), sulfametoxazol (SMX), tramadol (TM) y vancomicina (VCM)- materias primas grado farmacéutico acorde a la farmacopea, <sup>(16)</sup> fueron suministrados por Laboratorios MEDSOL.

De modo general, las interacciones se realizaron poniendo contacto 0,1 g de material adsorbente con 10 mL de disolución acuosa de fármaco a una concentración de 3 mg/mL a pH ácido (~3,5); agitación magnética constante y temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la dispersión se centrifugó y el sólido se secó a 65 °C. El sobrenadante se analizó por espectroscopía ultravioleta (UV) empleando un espectrofotómetro Rayleigh UV-2601, a la longitud de onda de mayor absorción para cada fármaco en cuestión (CIP a 276 nm, SMX a 265 nm, TMP y TM a 271 nm y VCM a 281 nm).

Con el objetivo de lograr las mayores cargas de fármaco en el adsorbente con un alto porcentaje de eficiencia del proceso, se realizó un estudio de parámetros químico-físicos. En primer lugar, se estudió el pH del medio en un amplio rango (de 1 a 10) considerando los valores de pKa de los fármacos. Para evaluar la influencia de la concentración inicial de fármaco, las interacciones se llevaron a cabo en el rango de 1 mg/mL a 9 mg/mL. También se analizó carga de fármaco para diversos períodos de tiempo (0,5; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 24) horas. Para determinar la influencia de la temperatura se realizaron experimentos a temperatura ambiente (~27 °C), 45, 55, 65, 75, 80 y 85 ± 1 °C. Este estudio se llevó a cabo variando un parámetro a la vez y manteniendo constante el resto de los parámetros. Todos los experimentos se realizaron por triplicado para cada muestra y los valores promedios se utilizaron en el análisis de los datos. (7-11)

Para los estudios de adsorción de contaminantes orgánicos -azul de metileno (AM), rojo Congo (RC) y sulfamethoxazol (SMX)- se pusieron en contacto 0,1 g de la arcilla natural palygorskita con 10 mL de disolución del contaminante, y diversos parámetros químico-físicos fueron analizados. La carga de especie orgánica antes y después de la interacción con la arcilla fue cuantificada a través de espectroscopia UV-visi-

ble a 668 nm y 499 nm para el AM y el RC, respectivamente. La cinética de desorción de las especies químicas adsorbidas y la capacidad de reutilización del soporte fue también investigada. (12, 15)

Los patrones de difracción de las muestras en forma de polvos se obtuvieron utilizando un difractor Philips Xpert, con radiación de la línea  $K_{\alpha}$  del Cu ( $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ). El intervalo angular barrido fue de  $2^{\circ} < 2\theta < 10^{\circ}$ . Los espectros infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR) en modo de transmitancia se colectaron a temperatura ambiente empleando un espectrómetro FTIR Nicolet AVATAR 330 en el intervalo de longitudes de onda de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ .

Los ensayos de liberación *in vitro* de fármaco se llevaron a cabo con los materiales compuestos (30 mg) en forma de tableta. Se emplearon diferentes medios de disolución (50 mL): jugo gástrico artificial (JGA, o sea, pH 1,2), jugo intestinal artificial (JIA, o sea, pH 7,4) y jugo combinado artificial (JCA, o sea, pH 4,5), según lo estipulado en la farmacopea. (16) Los experimentos se realizaron en una zaranda-incubadora marca Hinotek, modelo TH2-100, a 37 °C ± 1°C y agitación constante de 100 rpm. La toma de muestra (2 mL) se realizó a intervalos de tiempo programados, y la concentración de fármaco liberado se determinó mediante espectroscopía UV. Todos los ensayos fueron realizados por triplicado.

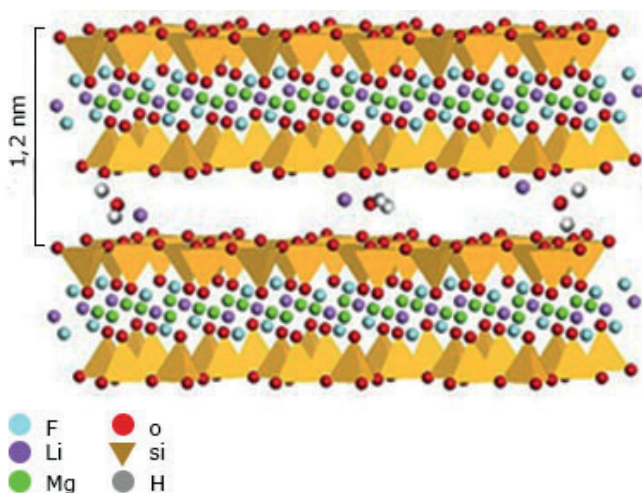
En las simulaciones de dinámica molecular se estudiaron diversos escenarios, teniendo en cuenta la adsorción superficial y la intercalación de la CIP en la LiFHT, así como la interacción con moléculas de agua presentes en el sistema. (13)

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se verificó que el pH y la concentración inicial de fármaco son los parámetros determinantes en la carga de fármacos en los minerales arcillosos. Se pudo constatar que el tiempo de contacto y la temperatura de interacción, tienen poca influencia en la masa de fármaco incorporada en el material adsorbente. De los fármacos estudiados solo la CIP mostró dependencia con la temperatura.

En general, se observó que la adsorción de fármacos en el mineral arcilloso está favorecida a pH ácido (~3), lo que puede ser explicado, en la mayoría de los casos, considerando el equilibrio ácido-base de los fármacos y la carga neta superficial negativa de los minerales arcillosos. A pH ácido, las moléculas orgánicas se encuentran en forma catiónica facilitando su interacción con la superficie negativa del mineral arcilloso.

En la Figura 2 se muestran los patrones de difracción de rayos X para el material de partida LiFHT y los materiales compuestos resultantes. El patrón de la LiFHT mostró la reflexión del plano basal 001 ° a  $2\theta = 7,3^{\circ}$  (valor de distancia interplanar ( $d$ ) calculado de  $1,21 \text{ nm} \pm 0,02 \text{ nm}$ ), lo cual se asocia



**Fig. 1.** Representación esquemática de la estructura atómica de la arcilla sintética Li-fluorhectorita (LiFHT).

a la presencia de una monocapa de agua intercalada. En el patrón de la LiFht-TMP se denotó una variación significativa en la señal característica del material de partida, desplazándose a una posición angular de  $2\theta = 4,1^\circ$ , con un valor  $d$  de 2,15 nm, lo que confirma la intercalación del fármaco en el espacio interlaminar de la LiFht. Sin embargo, en el patrón de la muestra LiFht-SMX, la presencia de SMX en la LiFht no produjo una variación significativa en la distancia interplanar del material sintético ( $2\theta = 7,2^\circ$  corresponde a un valor de  $d = 1,23$  nm). Este resultado indica que el SMX no está intercalado en el espacio interlaminar, sugiriendo su adsorción superficial.<sup>(11)</sup> La variación de  $d$  ( $\Delta d$ ) observada para el plano de reflexión basal 001 de la LiFht, debido a la presencia de TMP y SMX fue de 0,94 nm y 0,02 nm, respectivamente. Tales diferencias para estos antibióticos complementarios pueden ser explicadas si se consideran factores estructurales como, grupos funcionales de las moléculas orgánicas y grado de ionización en función del pH del medio (carga neta de los fármacos). Por ejemplo, el TMP con dimensiones moleculares ligeramente superiores al SMX, luego de la interacción con la LiFht incrementó la distancia entre las láminas del mineral. Esto está asociado a que la mayor incorporación de TMP en la LiFht ocurre en medio ácido cuando la molécula se encuentra en su forma catiónica divalente, o sea, la interacción mineral arcilloso-fármaco se ve favorecida.

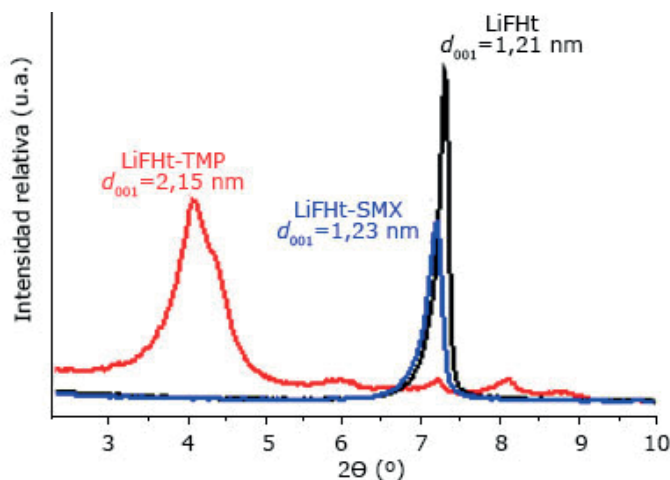
En el espectro de la LiFht se observan las bandas características de los modos normales de vibración de las unidades estructurales Si O y el agua adsorbida e intercalada en la arcilla. En los espectros FTIR de los materiales compuestos (LiFht-TMP y LiFht-SMX) es posible identificar bandas características de ambos fármacos, lo que confirma su presencia en la arcilla. Debe apuntarse que en el caso del material compuesto LiFht-TMP se observó un incremento hacia mayores

frecuencias de vibración para el grupo amino, lo que indica la existencia de una interacción fuerte entre el fármaco y el mineral arcilloso.

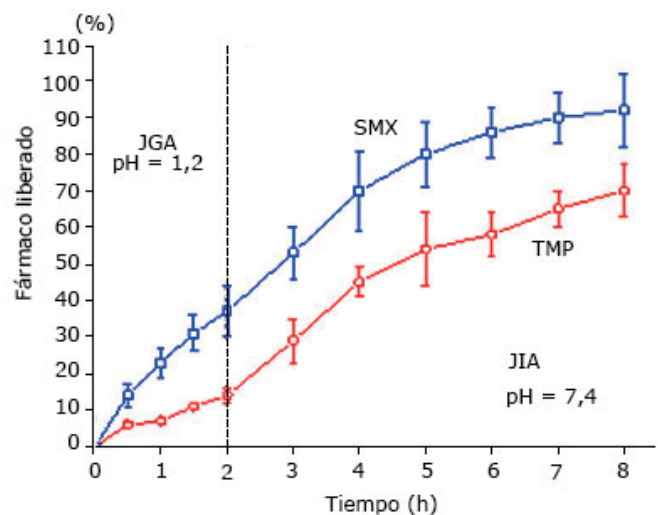
La Figura 3 muestra el perfil de liberación secuencial para ambos antibióticos. Durante las dos primeras horas, el porcentaje de TMP liberado en comparación con el SMX, es muy discreto. Pasado este tiempo, el cambio de medio, de ácido a básico, produce un aumento gradual del porcentaje de fármaco liberado (70 % para TMP y 90 % para SMX, a las 8 h). En general, los perfiles de liberación para cada fármaco son una medida de la fortaleza de las interacciones material arcilloso-fármaco. Los mayores porcentajes de SMX liberados, en comparación con el TMP, sugieren una menor interacción entre el SMX y la LiFht. Este resultado está en total concordancia con los resultados obtenidos por DRX y espectroscopía infrarroja: los menores porcentajes de TMP liberados al transcurrir el tiempo, obedecen a su intercalación interlaminar y mayor interacción con la LiFht, lo que retarda la difusión del fármaco al medio de disolución.

Los resultados teóricos permitieron demostrar que las interacciones electrostáticas entre los cationes de la LiFht y los grupos con densidad de carga negativa de la CIP, junto a las interacciones por puente de hidrógeno, son las responsables de la estabilización del fármaco en los minerales arcillosos estudiados.<sup>(13)</sup>

La adsorción de colorantes (AM y RC) indicaron una eficiencia de incorporación en la arcilla natural palygorskita (Pal) de aproximadamente 100 % y 35% para el AM y el RC, respectivamente. Esto puede ser explicado teniendo en cuenta las características estructurales de los compuestos: el AM es una molécula pequeña en comparación con las dimensiones del RC, que en las condiciones de pH a la cual tiene lugar la inte-



**Fig. 2.** Patrón de difracción de rayos X, para la arcilla sintética LiFht y los nanocompuestos LiFht-TMP y LiFht-SMX.<sup>(11)</sup>



**Fig. 3.** Perfiles de liberación secuencial para el TMP y el SMX a partir de los materiales compuestos LiFht-TMP y LiFht-SMX, respectivamente.<sup>(11)</sup>



racción Pal-colorante, pH  $\approx$  8,5-superior a su valor de pKa-prevalece la forma catiónica monovalente del mismo. O sea, una especie catiónica de menor tamaño es adsorbida con mayor facilidad sobre la superficie negativa del mineral, estableciendo probablemente fuertes interacciones de tipo electrostáticas. La Figura 4 muestra la capacidad de eliminación del AM, usualmente presentes en las aguas de desechos industriales, por la arcilla. La excelente afinidad entre la palygorskita y el AM, aún en condiciones preliminares, contrasta con la pobre adsorción de RC en la Pal.

## Conclusiones

Los estudios indicaron las potenciales aplicaciones farmacéuticas de los materiales compuestos (mineral arcilloso-fármaco) como sistemas de liberación controlada.

Se demostraron las potencialidades de la arcilla natural cubana Pal en la adsorción de contaminantes orgánicos de difícil degradación, y se confirmó su posible re-utilización.

La caracterización por DRX permitió discernir entre procesos de adsorción superficial o intercalación en el mineral arcilloso para los diversos fármacos y contaminantes evaluados. La espectroscopía infrarroja sugiere interacciones mineral/arcilloso –especie orgánica del tipo electrostáticas y de enlace de hidrógeno– en dependencia del grupo funcional de la molécula involucrado. El empleo de métodos teóricos permitió conocer la naturaleza de las interacciones LiFht-CIP.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bergaya F, Theng BKG, Lagaly G. Handbook of Clay Science. Bergaya F, Theng BKG, Lagaly G, editors. Amsterdam: Elsevier; 2006.
- Ismadji S, Edi F, Ayucitra A. Natural Clay Minerals as Environmental Cleaning Agents. In: Sharma SK, editor. Clay materials for environmental remediation. London: Springer; 2015:5-52 p.

- Joshi GV, Kevadiya BD, Patel HA, Bajaj HC, Jasra RV. Montmorillonite as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of timolol maleate. *Int J Pharm.* 2009;374:53-7.
- Joshi GV, Pawar RR, Kevadiya BD, Bajaj HC. Mesoporous synthetic hectorites: a versatile layered host with drug delivery application. *Microporous Mesoporous Mater.* 2011;142:542-8.
- Rafatullah M, Othman Sulaiman O, Hashim R, Ahmad A. Adsorption of methylene blue on low-cost adsorbents: A review. *Journal of Hazardous Materials.* 2010;177:70-80.
- Martucci A, Braschi I, Marchese L, Quartieri S. Recent advances in clean-up strategies of waters polluted with sulfonamide antibiotics: a review of sorbents and related properties. *Mineralogical Magazine.* 2014;78(5):1115-40.
- Rivera A, Valdés L, Jimenez J, Pérez I, Lam A, Altshuler E, *et al.* Smectite as ciprofloxacin delivery system: Intercalation and temperature-controlled release properties. *Appl Clay Sci.* 2016;124:150-6.
- Valdés L, Hernández D, de Ménorval LC, Pérez I, Altshuler E, Fossum JO, *et al.* Incorporation of tramadol drug into Li-Fuorohectorite clay: A preliminary study of a medical nanofluid. *Eur Phys J Spec Top.* 2016;225:767-71.
- Valdés L, Martín SA, Hernández D, Lazo L, de Ménorval LC, Rivera A. Glycopeptide-clay nanocomposite: chemical-physical characterization. *Rev Cub Fis.* 2017;34:35-7.
- Valdés L, Pérez I, de Ménorval LC, Altshuler E, Fossum JO, Rivera A. A simple way for targeted delivery of an antibiotic: in vitro evaluation of a nanoclay-based composite. *PlosOne.* 2017;12(11):e0187879.
- Hernández D, Lazo L, Valdés L, de Ménorval LC, Rozynek Z, Rivera A. Synthetic clay mineral as nanocarrier of sulfamethoxazole and trimethoprim. *Appl Clay Sci.* 2018;161:395-403.
- Hernández D, Quiñones L, Charnay C, Velázquez M, Rivera A. Stability of a natural palygorskite after a cycle of adsorption-desorption of an emerging pollutant. *Rev Cubana Fis.* 2019;36:144.
- Lam A, Rojas-Lorenzo G, Ferrari AM, Rivera A, Zicovich-Wilson CM, Alvarez LJ. Intercalation of ciprofloxacin in smectite: first principles and molecular dynamics calculations. *Rev Cubana Fis.* 2020;37:34-43.
- Martín SA, Pérez I, Rivera A. Hosting of the antibiotic Vancomycin by bentonite: characterization and slow release assays. *Appl Clay Sci.* 2020;202:105965.
- Martín SA, Valdés L, Mérida F, de Ménorval LC, Velázquez M, Rivera A. Natural clay from Cuba for environmental remediation. *Clay Miner.* 2018;53(2):193-201.
- USP30-NF25. *US Pharmacopeia 443 29-NF 24.* Rockville MD: The United States Pharmacopeial Convention; 2007.



**Fig. 4.** Eficiencia de adsorción de AM (en calidad de contaminante) por arcillas naturales cubanas. De izquierda a derecha: antes y después del contacto con la arcilla

Recibido: 03/06/2021

Aprobado: 20/09/2021

## Agradecimientos

Se agradece a Dr. Jon Otto Fossum, Dr. Louis Charles de Ménorval, Dr. Clarence Charnay, Dr. Zbigniew Rozynek, Dr. Juan Jiménez Chacón, Dra. Martha Velázquez, Dr. Germán A. Rojas-Lorenzo, Dr. Karell Valdiviés Cruz, Dr. Ernesto Estévez Rams, Dra. Jocelyne Brendlé,

Luis Javier Álvarez y Anna María Ferrari por las útiles discusiones reflejadas en parte de los artículos que aquí se analizan.

### Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

### Contribución de la autoría

- Conceptualización: Aramis Rivera Denis.
- Curación (o curado) de los contenidos y datos:
- Análisis formal de los datos: Aramis Rivera Denis, Dayaris Hernández Oliva, Sheila Alfonso Martín, Irela Pérez Sánchez, Anabel Lam Barandela y Ernesto Altshuler Álvarez.
- Adquisición de los fondos: Aramis Rivera Denis y Ernesto Altshuler Álvarez.
- Investigación: Dayaris Hernández Oliva, Sheila Alfonso Martín, Leslie Valdés Comas, Anabel Lam Barandela.
- Metodología: Aramis Rivera Denis, Dayaris Hernández Oliva, Sheila Alfonso Martín, Irela Pérez Sánchez, Anabel Lam Barandela y Ernesto Altshuler Álvarez.
- Administración del proyecto: Aramis Rivera Denis y Anabel Lam Barandela.
- Recursos materiales: Aramis Rivera Denis, Irela Pérez Sánchez y Anabel Lam Barandela.
- Software: Anabel Lam Barandela.
- Supervisión: Aramis Rivera Denis, Irela Pérez Sánchez y Anabel Lam Barandela.
- Validación: Dayaris Hernández Oliva, Sheila Alfonso Martín, Leslie Valdés Comas, Anabel Lam Barandela.
- Visualización: Aramis Rivera Denis, Dayaris Hernández Oliva, Sheila Alfonso Martín, Anabel Lam Barandela.

- Redacción-borrador original: Aramis Rivera Denis, Dayaris Hernández Oliva, Sheila Alfonso Martín, Leslie Valdés Comas, Irela Pérez Sánchez, Anabel Lam Barandela y Ernesto Altshuler Álvarez.
- Redacción-revisión y edición: Aramis Rivera Denis, Dayaris Hernández Oliva, Sheila Alfonso Martín, Anabel Lam Barandela y Ernesto Altshuler Álvarez.

### Financiación

El trabajo fue apoyado por el proyecto universitario "Aplicaciones de zeolitas y arcillas naturales cubanas (palygorskita y bentonita) en medicamentos y alimentos", el proyecto "Nanomateriales naturales cubanos con alto valor agregado: aplicaciones médico-farmacéuticas. Medio-ambientales y agrícolas" del Programa Nacional de Nacociencia y Nanotecnología (PN3); y los proyectos internacionales "Sólidos naturales laminares como soportes eficaces para aplicaciones médicas y agrícolas" (Proyecto de doctorado en Cotutela: Université Montpellier, Francia) y "Síntesis de híbridos laminares orgánicos-inorgánicos con potencialidad biomédica" (Proyecto de doctorado en Cotutela. Université de Haute-Alsace, Mulhouse, Francia).

### Cómo citar este artículo

Rivera Denis A, Hernández Oliva D, Alfonso Martín S, Valdés Comas L *et al.* De arcillas sintéticas a naturales cubanas: aplicaciones farmacéuticas y medioambientales. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [internet] 2021[citado en día, mes y año];11(3): e1069. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1069>

