

Vol. 112 N2

ISSN 245-8655

ANALES DE LA ASOCIACIÓN QUÍMICA ARGENTINA



Julio - Diciembre
2025



Anales de la Asociación Química Argentina

Editada desde 1913

Editor en Jefe

Dr. Alberto Lazarowski

Vicedirectora Ejecutiva

Dra. Marisa Gabriela Repetto

Comité Asesor de Dirección de la Revista

Dr. Alan Talevi

Dr. Pablo Duchowicz

Comité Editorial

Dra. Alicia Fernández
Cirelli

Dra. Alicia B. Pomilio

Dr. Ángel Alonso

Dr. Alberto L. Capparelli

Dra. Norma B. D'Accorso

Dr. Arturo A. Vitale

Comité Académico Asesor

Dra. Aida Ben Altabef - Universidad Nacional de Tucumán - INQUINOA-CONICET

Dr. Ernesto Calvo – INQUIMAE (UBA-CONICET)

Dr. José Luis Crudo - Jefe Div. Radiofarmacia Básica y aplicada-CNEA

Dr. Carlos O. Della Védova – CEQUINOR (UNLP-CONICET)

Dra. Rosa Erra-Balsells – CIHIDECAR (UBA-CONICET)

Dra. Susana A. Larrondo - UNIDEF-MINDEF-CONICET

Dra. Marta Litter – CNEA-CONICET

Dra. Alicia Penissi – Instituto de Histología y Embriología “Dr. Mario H. Burgos”

Dr. Gustavo Romanelli - Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas

Dr. Rolando Spanevello – Instituto de Química de Rosario (UNR-CONICET)

Dr. Roberto J. J. Williams – INTEMA (UNMdP-CONICET)

Comité Científico Internacional

Prof. Sylvio Canuto - Instituto de Física da Universidade de São Paulo, Brasil

Prof. Juan M. Diez Tascón - Instituto Nacional del Carbón, INCAR-CSIC, Oviedo, España

Prof. José Elguero - Instituto de Química Médica, Cons. Sup. de Inv. Cient., Madrid, España

Prof. Ivan Gutman - Physical Chemistry, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Prof. Arsenio Muñoz de la Peña - Universidad de Extremadura, Badajoz, España

Prof. Emeritus Francisco Tomás Vert - University of Valencia,

España Registro de Propiedad Intelectual N° 164.756

Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 1er. piso, 1425 Buenos Aires, Argentina

Tel. 54-11-52644760

Email: aqa@aqa.org.ar; secretaria@aqa.org.ar

Instrucciones para Autores

Los manuscritos deben ser escritos con **interlineado de 1,5**, párrafo **justificado**, tipo de letra **Times New Roman de 12** puntos y en páginas de tamaño **A4**, numeradas consecutivamente en **ángulo inferior derecho**.

El **Título** del trabajo debe ser representativo, conciso, no exceder los 200 caracteres (con espacios incluidos) y estar centrado. La letra será **Times New Roman de 14** puntos, en **negrita** y con palabras **capitalizadas**.

Los nombres de los autores deberán ser listados en el orden siguiente: Primer Nombre (o inicial), inicial del segundo nombre, y apellido. Al lado de cada autor se colocan los superíndices numerados que remiten a la/s filiación/es correspondiente/s. Además, el autor responsable de la correspondencia con los editores debe ser indicado con un **asterisco** que remitirá al nombre y la dirección de e-mail de este autor, que **figurará luego de las direcciones de los autores**.

Dejando un espacio de 1,5 líneas se colocan las direcciones institucionales de los autores, precedidas por el número de superíndice correspondiente. Las filiaciones se escribirán en letra Times New Roman de 11 puntos. Las diferentes instituciones que intervienen en el trabajo, deberán ser listadas en el orden correspondiente a los autores.

Dejando un espacio de 1,5 líneas se coloca el Título **Resumen**, en letra Times New Roman 11 y en **negritas**. A continuación, se desarrolla el resumen en español. Luego y con un espacio de 1,5 líneas se coloca el Título **Abstract**, en letra Times New Roman 11 y **negritas**. A continuación, se desarrolla el resumen en inglés. Cada artículo debe contener el mismo resumen en inglés y en español. El resumen es la parte del trabajo a ser leído por el mayor número de interesados de manera que desempeña un rol crucial. El resumen es una condensación de la información (logros) sobre el trabajo, no es una descripción de los contenidos del trabajo. El resumen debe presentar tanta información cualitativa y cuantitativa como sea posible, siendo al mismo tiempo conciso (50 a 250 palabras), preciso, específico y autocontenido. El resumen no deberá contener detalles experimentales triviales, figuras o ecuaciones. Ambos resúmenes estarán escritos con interlineado simple y letra Times New Roman 11. Antes del Abstract se debe escribir el título en inglés, con palabras capitalizadas, en **negritas** y tipo de letra **Times New Roman de 12** puntos.

A continuación del Resumen se coloca el título **Palabras Clave** en Times New Roman 11, *itálica (cursiva)* y con espaciado simple. Se colocarán hasta 5 palabras clave, que deben ser significativas del contenido del artículo. A continuación del Abstract, se coloca el título **Keywords** en letra Times New Roman 11, *itálica (cursiva)*, y se repiten las palabras clave traducidas al inglés.

El próximo párrafo da inicio al cuerpo del artículo. Estará separado en secciones numeradas en forma consecutiva, sugiriéndose las siguientes: **1. Introducción, 2. Materiales y Métodos, 3. Resultados, 4. Discusión, 5. Conclusiones**. El cuerpo del trabajo se escribe en letra Times New Roman 12, con interlineado 1,5. Los títulos de las secciones se escriben en letra Times New Roman 12, en **negrita**.

En la **Introducción**, los autores deberán resumir las motivaciones del trabajo, incluyendo una búsqueda actualizada de la literatura.

La descripción de experimentos o técnicas deberá ser incluida en la sección **Materiales y Métodos**. Luego deberán informarse los resultados en la sección **Resultados**, que será seguida por las secciones **Discusión y Conclusiones**.

Los agradecimientos a instituciones, soportes financieros, discusiones, etc, deben ser incluidos en la sección **Agradecimientos**, en letra Times New Roman 10, con interlineado de un espacio, a continuación de la sección **Conclusiones**.

Las **Tablas** deberán ser creadas con el procesador de texto e insertadas en el documento a continuación de ser nombradas.

Las **Figuras** deben ser insertadas en el texto. El tamaño de las letras en las figuras insertadas no debe ser inferior a los 8 puntos para el texto normal y no menos de 6 puntos para los subíndices y supraíndices. El ancho de línea mínimo absoluto es 0,75 puntos. En el caso de incluir estructuras químicas, éstas deberán ser generadas con cualquier programa estándar y consideradas como una figura, indicando el programa utilizado.

Las tablas, esquemas y gráficos deberán ser etiquetadas con números arábigos. Las expresiones matemáticas y fórmulas químicas que utilicen símbolos y letras inusuales deberán ser provistas como una figura estándar. Las tablas y las figuras no deberán exceder en extensión a una página A4 - tener en cuenta los márgenes, encabezados y pie de página que se agregan en el formato final.

Los manuscritos deberán ser enviados como archivos documento escritos con Microsoft Word. Una vez que el manuscrito ha sido aceptado, los autores deberán enviar la versión final en forma electrónica, en formato pdf.

Referencias

Todas las referencias deben ser numeradas consecutivamente en el orden en que aparecen en el texto, entre corchetes. Los autores son responsables por la exactitud de las referencias.

Los artículos de revistas y libros deberán ser citados en Times New Roman 11 con un interlineado de un espacio usando los siguientes formatos:

1. Yates J.R. 3rd. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**; 135: 1629-1640.

En los trabajos de Química Biológica y Química Clínica podrá incluirse el título completo del artículo, antes de la abreviatura de la revista. Si hay más de tres autores:

2. Gilbert P.B., Montefiori D.C., McDermott A.B., *et al.* *Science* **2022**; 375: 43-50.

3. Strunk W. Jr, White E.B. *The Elements of Style*. 3rd ed., Macmillan, New York, **1979**.

4. Onufriev A. *The generalized Born model: its foundation, applications, and limitations* U.S. DOE: Washington, DC2010, <http://www.osti.gov/eprints/topicpages/documents/record/705/1923591.html>. Acceso en Febrero **2022**.

Para el citado de referencias de internet, debe mencionarse como mínimo el nombre completo de la URL. Cualquier información adicional que fuera conocida (nombres de autores, fechas, referencias o publicaciones de origen, etc.), también debería ser especificada.

Índice

Vol. 112, Nº 2, Julio-Diciembre de 2025

CONTENIDO	Pág.
Determinación de Parámetros Cinéticos de Enzimas con la Ecuación Integrada de Michaelis y Menten..... <i>Nicolás A. Garrone, Dara Dobler, Analía I. Coralizzi y Eduardo N. Cozza-Buccaro</i>	150 - 159
Nanopartículas Metálicas de la Antigua a la Nueva Era..... <i>Joan Capart y Milena Batalla</i>	160 - 168
Arsénico: Propiedades, Toxicidad y Preocupación Ambiental..... <i>Alicia B. Pomilio, Arturo A. Vitale, Víctor D. Szewczuk y Carlos O. Cañellas</i>	169 - 193
Desarrollo de un Sistema Eficiente para Eliminar Arsénico y Otros Metales Pesados de Aguas de Consumo y de Efluentes Industriales. Afinidad de los Óxidos e Hidróxidos de Hierro con los Metales Pesados..... <i>Víctor D. Szewczuk, Carlos O. Cañellas, Arturo A. Vitale y Alicia B. Pomilio</i>	194 - 203
Beneficios Nutricionales del Mineral Esencial Magnesio de Fuentes Marinas..... <i>Joan Capart, Enzo Agosta y Milena Batalla</i>	204 - 214
Efectos Antioxidantes y Antiinflamatorios de las Antocianinas en Estudios <i>In Vitro</i> , <i>In Vivo</i> y Ensayos Clínicos en Humanos. Fuentes Naturales y Vías Moleculares Involucradas.. <i>Nicolas A. Szewczuk, Pablo R. Duchowicz y Alicia B. Pomilio</i>	215 - 237
Snacks de Carambola Liofilizada: Optimización Sensorial y Textural utilizando Trehalosa y Sacarosa..... <i>Mariela Guberman, Trinidad Soterias, Iván Méndez y Mara V. Galmarini</i>	238 - 256
Desarrollo, Caracterización y Estabilidad de Dispersiones Sólidas para la Mejora de la Solubilidad del Mebendazol..... <i>Lina del Rosario Leguizamón Salcedo, Amalia Luraschi, Sonia Faudone, María Ana Rosasco y Adriana I. Segall</i>	257 - 272
Relevamiento de los Medicamentos Utilizados para el Tratamiento de Diabetes Mellitus en la Población de los Centros de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC Nº7, CeSAC Nº13 y CeSAC Nº36)..... <i>Analia A. Greco, Marcela L. Loreti y Silvia A. Neirotti</i>	273 - 283
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024”, en el área de Físico-Química Aplicada: Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello <u>Trayectoria académica, profesional y científica del Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello</u>	284 - 293
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024”, en el área de Ciencia de los Alimentos: Prof. Dra. María del Pilar Buera <u>Trayectoria académica, profesional y científica de la Prof. Dra. María del Pilar Buera</u>	294 - 311
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024”, en el área de Físico-Química Básica:	

Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos	
<u>Trayectoria académica, profesional y científica del Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos</u>	312 - 315
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino 2024”, en el área de la Bioquímica Clínica:	
Prof. Dr. Jorge Alberto Rey	
<u>Trayectoria académica, profesional y científica del Prof. Dr. Jorge Alberto Rey</u>	316 - 321
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Venancio Deulofeu 2024”, en el área de Química Orgánica:	
Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli	
<u>Trayectoria académica, profesional y científica del Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli</u>	322 - 349
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024”, en el área de Tecnología de los Alimentos:	
Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky	
<u>Trayectoria académica, profesional y científica de la Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky</u>	350 - 372

--

Contents

Vol. 110, Nº 2, Julio-Diciembre de 2025

CONTENTS	Pages
Determination of Kinetic Parameters of Enzymes with the Integrated Michaelis-Menten Equation.....	150 - 159
<i>Nicolás A. Garrone, Dara Dobler, Analía I. Coralizzi and Eduardo N. Cozza-Buccaro</i>	
Metallic Nanoparticles from the Old to the New Era.....	160 - 168
<i>Joan Capart and Milena Batalla</i>	
Arsenic: Properties, Toxicity and Environmental Concern.....	169 - 193
<i>Alicia B. Pomilio, Arturo A. Vitale, Víctor D. Szewczuk and Carlos O. Cañellas</i>	
Development of an Efficient System for Removing Arsenic and Other Heavy Metals from Drinking Water and Industrial Effluents. Affinity of Iron Oxides and Hydroxides for Heavy Metals.....	194 - 203
<i>Víctor D. Szewczuk, Carlos O. Cañellas, Arturo A. Vitale and Alicia B. Pomilio</i>	
Nutritional Benefits of the Essential Mineral Magnesium from Marine Sources.....	204 - 214
<i>Joan Capart, Enzo Agosta and Milena Batalla</i>	
Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Anthocyanins in <i>In Vitro</i> , <i>In Vivo</i> , and Human Clinical Trials. Natural Sources and Molecular Pathways Involved.....	215 - 237
<i>Nicolas A. Szewczuk, Pablo R. Duchowicz and Alicia B. Pomilio</i>	
Freeze-Dried Starfruit Snacks: Sensory and Texture Optimization with Trehalose and Sucrose	238 - 256
<i>Mariela Guberman, Trinidad Soterias, Iván Méndez and Mara V. Galmarini</i>	
Development, characterization and stability of solid dispersions for improving the solubility of Mebendazole.....	257 - 272
<i>Lina del Rosario Leguizamón Salcedo, Amalia Luraschi, Sonia Faudone, María Ana Rosasco and Adriana I. Segall</i>	

Survey of Medications Used for the Treatment of Diabetes Mellitus in the Population of the Health and Community Action Centers (CeSAC N°7, CeSAC N°13 and CeSAC N°36)..... <i>Analía A. Greco, Marcela L. Loresi and Silvia A. Neirotti</i>	273 - 283
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Applied Physical Chemistry:..... Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello <u>Academic, profesional and scientific background of Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello</u>	284 - 293
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Food Science:..... Prof. Dr. María del Pilar Buera <u>Academic, profesional and scientific background of Prof. Dr. María del Pilar Buera</u>	294 - 311
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Basic Physical Chemistry: Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos <u>Academic, profesional and scientific background of Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos</u>	312 - 315
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Clinical Biochemistry:..... Prof. Dr. Jorge Alberto Rey <u>Academic, profesional and scientific background of Prof. Dr. Jorge Alberto Rey</u>	316 - 321
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Venancio Deulofeu 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Organic Chemistry..... Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli <u>Academic, profesional and scientific background of Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli.</u>	322 - 349
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Food Technology.....: Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky. <u>Academic, profesional and scientific background of Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky</u>	350 - 372



Anales de la Asociación Química Argentina

Editada desde 1913

Editor en Jefe

Dr. Alberto Lazarowski

Vicedirectora Ejecutiva

Dra. Marisa Gabriela Repetto

Comité Asesor de Dirección de la Revista

Dr. Alan Talevi

Dr. Pablo Duchowicz

Comité Editorial

Dra. Alicia Fernández
Cirelli

Dra. Alicia B. Pomilio

Dr. Ángel Alonso

Dr. Alberto L. Capparelli

Dra. Norma B. D'Accorso

Dr. Arturo A. Vitale

Comité Académico Asesor

Dra. Aida Ben Altabef - Universidad Nacional de Tucumán - INQUINOA-CONICET

Dr. Ernesto Calvo – INQUIMAE (UBA-CONICET)

Dr. José Luis Crudo - Jefe Div. Radiofarmacia Básica y aplicada-CNEA

Dr. Carlos O. Della Védova – CEQUINOR (UNLP-CONICET)

Dra. Rosa Erra-Balsells – CIHIDECAR (UBA-CONICET)

Dra. Susana A. Larrondo - UNIDEF-MINDEF-CONICET

Dra. Marta Litter – CNEA-CONICET

Dra. Alicia Penissi – Instituto de Histología y Embriología “Dr. Mario H. Burgos”

Dr. Gustavo Romanelli - Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas

Dr. Rolando Spanevello – Instituto de Química de Rosario (UNR-CONICET)

Dr. Roberto J. J. Williams – INTEMA (UNMdP-CONICET)

Comité Científico Internacional

Prof. Sylvio Canuto - Instituto de Física da Universidade de São Paulo, Brasil

Prof. Juan M. Díez Tascón - Instituto Nacional del Carbón, INCAR-CSIC, Oviedo, España

Prof. José Elguero - Instituto de Química Médica, Cons. Sup. de Inv. Cient., Madrid, España

Prof. Ivan Gutman - Physical Chemistry, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Prof. Arsenio Muñoz de la Peña - Universidad de Extremadura, Badajoz, España

Prof. Emeritus Francisco Tomás Vert - University of Valencia,

España Registro de Propiedad Intelectual N° 164.756

Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 1er. piso, 1425 Buenos Aires, Argentina

Tel. 54-11-52644760

Email: aqa@aqa.org.ar; secretaria@aqa.org.ar

Instrucciones para Autores

Los manuscritos deben ser escritos con **interlineado de 1,5**, párrafo **justificado**, tipo de letra **Times New Roman de 12** puntos y en páginas de tamaño **A4**, numeradas consecutivamente en **ángulo inferior derecho**.

El **Título** del trabajo debe ser representativo, conciso, no exceder los 200 caracteres (con espacios incluidos) y estar centrado. La letra será **Times New Roman de 14** puntos, en **negrita** y con palabras **capitalizadas**.

Los nombres de los autores deberán ser listados en el orden siguiente: Primer Nombre (o inicial), inicial del segundo nombre, y apellido. Al lado de cada autor se colocan los superíndices numerados que remiten a la/s filiación/es correspondiente/s. Además, el autor responsable de la correspondencia con los editores debe ser indicado con un **asterisco** que remitirá al nombre y la dirección de e-mail de este autor, que **figurará luego de las direcciones de los autores**.

Dejando un espacio de 1,5 líneas se colocan las direcciones institucionales de los autores, precedidas por el número de superíndice correspondiente. Las filiaciones se escribirán en letra Times New Roman de 11 puntos. Las diferentes instituciones que intervienen en el trabajo, deberán ser listadas en el orden correspondiente a los autores.

Dejando un espacio de 1,5 líneas se coloca el Título **Resumen**, en letra Times New Roman 11 y en **negritas**. A continuación, se desarrolla el resumen en español. Luego y con un espacio de 1,5 líneas se coloca el Título **Abstract**, en letra Times New Roman 11 y **negritas**. A continuación, se desarrolla el resumen en inglés. Cada artículo debe contener el mismo resumen en inglés y en español. El resumen es la parte del trabajo a ser leído por el mayor número de interesados de manera que desempeña un rol crucial. El resumen es una condensación de la información (logros) sobre el trabajo, no es una descripción de los contenidos del trabajo. El resumen debe presentar tanta información cualitativa y cuantitativa como sea posible, siendo al mismo tiempo conciso (50 a 250 palabras), preciso, específico y autocontenido. El resumen no deberá contener detalles experimentales triviales, figuras o ecuaciones. Ambos resúmenes estarán escritos con interlineado simple y letra Times New Roman 11. Antes del Abstract se debe escribir el título en inglés, con palabras capitalizadas, en **negritas** y tipo de letra **Times New Roman de 12** puntos.

A continuación del Resumen se coloca el título **Palabras Clave** en Times New Roman 11, *itálica (cursiva)* y con espaciado simple. Se colocarán hasta 5 palabras clave, que deben ser significativas del contenido del artículo. A continuación del Abstract, se coloca el título **Keywords** en letra Times New Roman 11, *itálica (cursiva)*, y se repiten las palabras clave traducidas al inglés.

El próximo párrafo da inicio al cuerpo del artículo. Estará separado en secciones numeradas en forma consecutiva, sugiriéndose las siguientes: **1. Introducción, 2. Materiales y Métodos, 3. Resultados, 4. Discusión, 5. Conclusiones**. El cuerpo del trabajo se escribe en letra Times New Roman 12, con interlineado 1,5. Los títulos de las secciones se escriben en letra Times New Roman 12, en **negrita**.

En la **Introducción**, los autores deberán resumir las motivaciones del trabajo, incluyendo una búsqueda actualizada de la literatura.

La descripción de experimentos o técnicas deberá ser incluida en la sección **Materiales y Métodos**. Luego deberán informarse los resultados en la sección **Resultados**, que será seguida por las secciones **Discusión y Conclusiones**.

Los agradecimientos a instituciones, soportes financieros, discusiones, etc, deben ser incluidos en la sección **Agradecimientos**, en letra Times New Roman 10, con interlineado de un espacio, a continuación de la sección **Conclusiones**.

Las **Tablas** deberán ser creadas con el procesador de texto e insertadas en el documento a continuación de ser nombradas.

Las **Figuras** deben ser insertadas en el texto. El tamaño de las letras en las figuras insertadas no debe ser inferior a los 8 puntos para el texto normal y no menos de 6 puntos para los subíndices y supraíndices. El ancho de línea mínimo absoluto es 0,75 puntos. En el caso de incluir estructuras químicas, éstas deberán ser generadas con cualquier programa estándar y consideradas como una figura, indicando el programa utilizado.

Las tablas, esquemas y gráficos deberán ser etiquetadas con números arábigos. Las expresiones matemáticas y fórmulas químicas que utilicen símbolos y letras inusuales deberán ser provistas como una figura estándar. Las tablas y las figuras no deberán exceder en extensión a una página A4 - tener en cuenta los márgenes, encabezados y pie de página que se agregan en el formato final.

Los manuscritos deberán ser enviados como archivos documento escritos con Microsoft Word. Una vez que el manuscrito ha sido aceptado, los autores deberán enviar la versión final en forma electrónica, en formato pdf.

Referencias

Todas las referencias deben ser numeradas consecutivamente en el orden en que aparecen en el texto, entre corchetes. Los autores son responsables por la exactitud de las referencias.

Los artículos de revistas y libros deberán ser citados en Times New Roman 11 con un interlineado de un espacio usando los siguientes formatos:

1. Yates J.R. 3rd. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**; 135: 1629-1640.

En los trabajos de Química Biológica y Química Clínica podrá incluirse el título completo del artículo, antes de la abreviatura de la revista. Si hay más de tres autores:

2. Gilbert P.B., Montefiori D.C., McDermott A.B., *et al.* *Science* **2022**; 375: 43-50.

3. Strunk W. Jr, White E.B. *The Elements of Style*. 3rd ed., Macmillan, New York, **1979**.

4. Onufriev A. *The generalized Born model: its foundation, applications, and limitations* U.S. DOE: Washington, DC2010, <http://www.osti.gov/eprints/topicpages/documents/record/705/1923591.html>. Acceso en Febrero **2022**.

Para el citado de referencias de internet, debe mencionarse como mínimo el nombre completo de la URL. Cualquier información adicional que fuera conocida (nombres de autores, fechas, referencias o publicaciones de origen, etc.), también debería ser especificada.

Índice

Vol. 112, Nº 2, Julio-Diciembre de 2025

CONTENIDO	Pág.
Determinación de Parámetros Cinéticos de Enzimas con la Ecuación Integrada de Michaelis y Menten..... <i>Nicolás A. Garrone, Dara Dobler, Analía I. Coralizzi y Eduardo N. Cozza-Buccaro</i>	150 - 159
Nanopartículas Metálicas de la Antigua a la Nueva Era..... <i>Joan Capart y Milena Batalla</i>	160 - 168
Arsénico: Propiedades, Toxicidad y Preocupación Ambiental..... <i>Alicia B. Pomilio, Arturo A. Vitale, Víctor D. Szewczuk y Carlos O. Cañellas</i>	169 - 193
Desarrollo de un Sistema Eficiente para Eliminar Arsénico y Otros Metales Pesados de Aguas de Consumo y de Efluentes Industriales. Afinidad de los Óxidos e Hidróxidos de Hierro con los Metales Pesados..... <i>Víctor D. Szewczuk, Carlos O. Cañellas, Arturo A. Vitale y Alicia B. Pomilio</i>	194 - 203
Beneficios Nutricionales del Mineral Esencial Magnesio de Fuentes Marinas..... <i>Joan Capart, Enzo Agosta y Milena Batalla</i>	204 - 214
Efectos Antioxidantes y Antiinflamatorios de las Antocianinas en Estudios <i>In Vitro</i> , <i>In Vivo</i> y Ensayos Clínicos en Humanos. Fuentes Naturales y Vías Moleculares Involucradas.. <i>Nicolas A. Szewczuk, Pablo R. Duchowicz y Alicia B. Pomilio</i>	215 - 237
Snacks de Carambola Liofilizada: Optimización Sensorial y Textural utilizando Trehalosa y Sacarosa..... <i>Mariela Guberman, Trinidad Soterias, Iván Méndez y Mara V. Galmarini</i>	238 - 256
Desarrollo, Caracterización y Estabilidad de Dispersiones Sólidas para la Mejora de la Solubilidad del Mebendazol..... <i>Lina del Rosario Leguizamón Salcedo, Amalia Luraschi, Sonia Faudone, María Ana Rosasco y Adriana I. Segall</i>	257 - 272
Relevamiento de los Medicamentos Utilizados para el Tratamiento de Diabetes Mellitus en la Población de los Centros de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC Nº7, CeSAC Nº13 y CeSAC Nº36)..... <i>Analia A. Greco, Marcela L. Loresi y Silvia A. Neirotti</i>	273 - 283
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024”, en el área de Físico-Química Aplicada: Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello <u>Trayectoria académica, profesional y científica del Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello</u>	284 - 293
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024”, en el área de Ciencia de los Alimentos: Prof. Dra. María del Pilar Buera <u>Trayectoria académica, profesional y científica de la Prof. Dra. María del Pilar Buera</u>	294 - 311
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024”, en el área de Físico-Química Básica:	

Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos	
<u>Trayectoria académica, profesional y científica del Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos</u>	312 - 315
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino 2024”, en el área de la Bioquímica Clínica:	
Prof. Dr. Jorge Alberto Rey	
<u>Trayectoria académica, profesional y científica del Prof. Dr. Jorge Alberto Rey</u>	316 - 321
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Venancio Deulofeu 2024”, en el área de Química Orgánica:	
Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli	
<u>Trayectoria académica, profesional y científica del Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli</u>	322 - 349
<i>Reconocimiento a la Excelencia</i> - “Premio Consagración Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024”, en el área de Tecnología de los Alimentos:	
Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky	
<u>Trayectoria académica, profesional y científica de la Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky</u>	350 - 372

--

Contents

Vol. 110, Nº 2, Julio-Diciembre de 2025

CONTENTS	Pages
Determination of Kinetic Parameters of Enzymes with the Integrated Michaelis-Menten Equation.....	150 - 159
<i>Nicolás A. Garrone, Dara Dobler, Analía I. Coralizzi and Eduardo N. Cozza-Buccaro</i>	
Metallic Nanoparticles from the Old to the New Era.....	160 - 168
<i>Joan Capart and Milena Batalla</i>	
Arsenic: Properties, Toxicity and Environmental Concern.....	169 - 193
<i>Alicia B. Pomilio, Arturo A. Vitale, Víctor D. Szewczuk and Carlos O. Cañellas</i>	
Development of an Efficient System for Removing Arsenic and Other Heavy Metals from Drinking Water and Industrial Effluents. Affinity of Iron Oxides and Hydroxides for Heavy Metals.....	194 - 203
<i>Víctor D. Szewczuk, Carlos O. Cañellas, Arturo A. Vitale and Alicia B. Pomilio</i>	
Nutritional Benefits of the Essential Mineral Magnesium from Marine Sources.....	204 - 214
<i>Joan Capart, Enzo Agosta and Milena Batalla</i>	
Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Anthocyanins in <i>In Vitro</i> , <i>In Vivo</i> , and Human Clinical Trials. Natural Sources and Molecular Pathways Involved.....	215 - 237
<i>Nicolas A. Szewczuk, Pablo R. Duchowicz and Alicia B. Pomilio</i>	
Freeze-Dried Starfruit Snacks: Sensory and Texture Optimization with Trehalose and Sucrose	238 - 256
<i>Mariela Guberman, Trinidad Soterias, Iván Méndez and Mara V. Galmarini</i>	
Development, characterization and stability of solid dispersions for improving the solubility of Mebendazole.....	257 - 272
<i>Lina del Rosario Leguizamón Salcedo, Amalia Luraschi, Sonia Faudone, María Ana Rosasco and Adriana I. Segall</i>	

Survey of Medications Used for the Treatment of Diabetes Mellitus in the Population of the Health and Community Action Centers (CeSAC N°7, CeSAC N°13 and CeSAC N°36)..... <i>Analía A. Greco, Marcela L. Loresi and Silvia A. Neirotti</i>	273 - 283
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Applied Physical Chemistry:..... Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello <u>Academic, profesional and scientific background of Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello</u>	284 - 293
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Food Science:..... Prof. Dr. María del Pilar Buera <u>Academic, profesional and scientific background of Prof. Dr. María del Pilar Buera</u>	294 - 311
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Basic Physical Chemistry: Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos <u>Academic, profesional and scientific background of Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos</u>	312 - 315
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Clinical Biochemistry:..... Prof. Dr. Jorge Alberto Rey <u>Academic, profesional and scientific background of Prof. Dr. Jorge Alberto Rey</u>	316 - 321
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Venancio Deulofeu 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Organic Chemistry..... Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli <u>Academic, profesional and scientific background of Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli.</u>	322 - 349
<i>Recognition of Excellence</i> - “Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Food Technology.....: Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky. <u>Academic, profesional and scientific background of Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky</u>	350 - 372



Anales de la
Asociación
Química Argentina

Determinación de Parámetros Cinéticos de Enzimas con la Ecuación Integrada de Michaelis y Menten

Nicolás A. Garrone¹, Dara Dobler², Analía I. Coralizzi² y

Eduardo N. Cozza-Buccaro^{2,3(*)}

¹ Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, Universidad Nacional de San Martín-CONICET; ² ILCET-Argentina, Instituto Latinoamericano de Capacitación, Educación y Trabajo;

³ Departamento de Ingeniería Química, Facultad Regional Buenos Aires, Universidad Tecnológica Nacional.

Resumen

La ecuación integrada de Michaelis y Menten puede ser reordenada para obtener una expresión para $V_{\max}$ en función de K_M la que puede interpretarse como una línea recta en la que la pendiente y la ordenada al origen dependen solamente de un punto ($[S], t$) (concentración de sustrato S a un dado tiempo de incubación t). Con varios pares de valores ($[S], t$) se obtienen entonces sendas rectas las que deben intersectarse en el punto que determina los valores $V_{\max}$ y K_M correspondientes a la reacción enzimática bajo estudio. Este método se aplicó para la determinación de $V_{\max}$ y K_M del metabolismo de 11-desoxicorticosterona con preparaciones de mitocondrias de adrenales de rata, obteniéndose los valores $V_{\max} = 1,52 \mu\text{M}/\text{min} \pm 0,06 \mu\text{M}/\text{min}$ y $K_M = 12,5 \mu\text{M} \pm 0,05 \mu\text{M}$.

Palabras clave: Enzima; Cinética enzimática; Michaelis y Menten; Determinación de $V_{\max}$ y K_M .

Determination of Kinetic Parameters of Enzymes with the Integrated Michaelis-Menten Equation

Abstract

The integrated Michaelis-Menten equation is able to be rearranged to obtain an expression for $V_{\max}$ as a function of K_M , which can be interpreted as a straight line with a slope and y -intercept only depending on a single point ($[S], t$) (substrate concentration S at a given incubation time t). Starting from many ($[S], t$) values, two straight lines are then obtained, which should be intersected at the point that determines the $V_{\max}$ and K_M values of the enzymatic reaction under study. This method was applied for the determination of $V_{\max}$ and K_M of 11-deoxycorticosterone metabolism using rat adrenal mitochondrial preparations, yielding the values $V_{\max} = 1.52 \mu\text{M}/\text{min} \pm 0.06 \mu\text{M}/\text{min}$ and $K_M = 12.5 \mu\text{M} \pm 0.05 \mu\text{M}$.

Keywords: Enzymes; Enzymic kinetic; Michaelis and Menten; $V_{\max}$ and K_M determination.

1. Introducción

La caracterización clásica de una enzima michaeliana se realiza determinando las constantes K_M y $V_{\max}$ de la ecuación de Michaelis y Menten [1, 2].

El cálculo de esos dos parámetros se puede realizar por medio de diferentes métodos gráficos de linealización de la ecuación [3]: Lineweaver-Burk, Eadie-Hofstee, Hanes-Woolf, Dixon, y Eisenthal-Cornish-Bowden. Para todos ellos se realizan experimentos con dos variables de las cuales una siempre es la velocidad de la reacción y la otra la concentración de sustrato [3]. Luego, con los valores de esas dos variables se construye un gráfico del cual es posible obtener los parámetros de interés, K_M y $V_{\max}$ de la preparación enzimática bajo estudio.

El método de Eisenthal-Cornish-Bowden [4], llamado Lineal Directo, se diferencia del resto pues con el mismo tipo de experimento, se construye un gráfico en el que los ejes cartesianos del gráfico corresponden a $V_{\max}$ y K_M , los parámetros que deben ser calculados. En este caso, no se obtiene una sola línea recta como en los otros métodos sino varias de cuya intersección se obtienen los valores K_M y $V_{\max}$ buscados.

Por otro lado, la integración de la ecuación de Michaelis-Menten entre los puntos $([S]_0 = [S]_0, t=0)$ y $([S], t)$, rinde la **Ecuación 2** [5].

$$t = ([S]_0 - [S]) / M + \ln ([S]_0/[S]) \quad \text{(Ecuación 2)}$$

En este trabajo se muestra el uso simple de la **Ecuación 2** para el cálculo de los parámetros K_M y $V_{\max}$.

2. Materiales y Métodos

I. Ecuación para el cálculo de $V_{\max}$ y K_M

La ecuación integrada de Michaelis-Menten (**Ecuación 2**) se puede reordenar dando

$$V_{\max} = K_M \cdot [\ln([S]_0 / [S])] / t + ([S]_0 - [S]) / t \quad \text{(Ecuación 3)}$$

Esta ecuación se puede convertir en una función lineal tomando $V_{\max}$ y K_M como variable independiente (y) y variable dependiente (x) respectivamente, si se logra que “ $[\ln([S]_0 / [S])] / t$ ” y “ $([S]_0 - [S]) / t$ ” sean constantes:

$$y = x \cdot [\ln([S]_0 / [S])] / t + ([S]_0 - [S]) / t \quad \text{(Función 1)}$$

En esta función lineal los valores “ $[\ln([S]_0 / [S])] / t$ ” y “ $([S]_0 - [S]) / t$ ” representan la pendiente y la ordenada al origen respectivamente, que deben ser constantes. Para ello, al determinar experimentalmente la concentración de sustrato, $[S]$, a distintos tiempos de la reacción estudiada, t , para cada punto $([S], t)$ se puede representar una

sóla línea recta según la **Función 1** en el plano (x ; y), en este caso correspondiente a (K_M , $V_{m\acute{a}x}$).

De los infinitos puntos de cada recta obtenida con cada punto experimental ($[S]$; t), uno de ellos corresponde a la preparación enzimática estudiada. Así, al determinar experimentalmente una familia de pares de valores ($[S]$; t) se obtendrá entonces una familia de rectas, y la intersección de esas rectas deberá rendir los valores $V_{m\acute{a}x}$ y K_M de la enzima bajo estudio.

De esta forma se pueden calcular los valores de $V_{m\acute{a}x}$ y K_M de una reacción enzimática con la incubación de la enzima a una misma concentración de sustrato, $[S]_0$, por distintos tiempos de incubación, t , midiendo la concentración de sustrato remanente, $[S]$, al término de cada una. La representación de una línea recta según la **Función 1** con cada par de valores ($[S]$; t) obtenidos, permite entonces determinar los valores de K_M y $V_{m\acute{a}x}$ a partir de la intersección de las rectas obtenidas. Esta metodología se diferencia de las otras en las que se usan distintas concentraciones de sustrato a un mismo tiempo de incubación [3]. Esta forma de cálculo de $V_{m\acute{a}x}$ y K_M propuesta en este trabajo se aplicó para la actividad enzimática de la mitocondria adrenal de rata que metaboliza 11-desoxicorticosterona (DOC).

II. Reacciones Enzimáticas

a) Preparación de mitocondrias

Adrenales de ratas adultas (Sprague Dawley de 220 a 240 g de peso) fueron cuarteadas y homogenizadas en buffer Hepes 20 mM, pH 7,1 conteniendo 0,25 M de sacarosa. Los homogenatos resultantes se centrifugaron como se ha descripto [6, 7]. Brevemente, los homogenatos se centrifugaron a 650xg x 10 min, y los sobrenadantes se separaron y centrifugaron a 11000xg x 20 min. El pellet obtenido se resuspendió en el mismo medio y se centrifugó otra vez. El pellet final se resuspendió como ya se describiera con pequeñas variaciones [7] en buffer de incubación: Hepes 20 mM, pH 7,1, conteniendo manitol 200 mM, sacarosa 50 mM, cloruro de calcio 5 mM y cloruro de magnesio 3 mM. Esta suspensión se utilizó como fuente de mitocondrias.

b) Incubaciones

Veinte microlitros de propilenglicol conteniendo 11-desoxicorticosterona se pipetearon en tubos de vidrio, a los que luego se les agregaron 0,5 ml de la suspensión mitocondrial (0,40 mg de proteína). Los tubos se mantuvieron en baño de hielo durante 10 min y finalmente se pasaron a un baño a 37°C al tiempo que se

le pipetearon 80 μl del mismo buffer de incubación dando una concentración final de 0,5 mM de NADP^+ y 5 mM de malato en el tubo de incubación. Los tubos se incubaron durante 1, 1,5, 3, 4, 5 y 7 min con una concentración final 10 μM de DOC constante en todas las incubaciones. Al final del tiempo de incubación la reacción enzimática se detuvo por agregado de 5 ml de cloruro de metileno, agitación, y puesta de los tubos en baño de hielo. Los tubos se centrifugaron a 10°C separándose la fase acuosa superior que se pasó a otro tubo y se volvió a extraer dos veces con 5 ml del mismo solvente orgánico cada vez.

Las fases orgánicas obtenidas se juntaron, se llevaron a sequedad bajo atmósfera de gas N_2 , y los residuos secos se resuspendieron en 40 μl de propilenglicol y con agregado de 0,960 ml de buffer de incubación y agitación durante 7 min. Los extractos fueron purificados en columnas de LH-20 [8] y el contenido de DOC remanente se midió por ELISA en cada extracto [9] con el anticuerpo anti-DOC generosamente cedido por el Western General Hospital, Edimburgo, Escocia [9, 10].

Con los valores de concentración de sustrato remanente, $[S]$, para cada tiempo de incubación t , se calcularon la pendiente y la ordenada al origen de la **Función 1**. Por último se calcularon las intersecciones de todas las rectas de las que se obtuvieron los valores de $V_{\text{máx}}$ y K_M .

3. Resultados

La **Tabla 1** muestra los valores de concentración del sustrato 11-desoxicorticosterona remanente en el medio de incubación ($[S]$ de la **Función 1**) luego de la incubación con preparaciones de mitocondrias de adrenales de rata por diferentes tiempos.

Tabla 1: Valores de concentración del sustrato 11-desoxicorticosterona, DOC, remanente en el medio de incubación luego de diferentes tiempos de incubación con mitocondrias de adrenal de rata. $[\text{DOC}]_{\text{inicial}} = [S]_0 = 10\text{M}$. Los valores de $[\text{DOC}]$ corresponden a la media aritmética $\pm$ error estándar de 3 experimentos realizados cada uno por triplicado.

Tiempo de Incubación/min	$[\text{DOC}]$ remanente/ μM
1	$9,33 \pm 0,91$
1,5	$9,04 \pm 0,88$
3	$8,05 \pm 0,62$

4	$7,47 \pm 0,55$
5	$6,90 \pm 0,51$
7	$5,87 \pm 0,46$

Los valores " $[\ln([S]_0 / [S])] / t$ " y " $([S]_0 - [S]) / t$ ", pendiente y ordenada al origen de la **Función 1**, a partir de los datos de la **Tabla 1** dieron los valores presentados en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Valores de la pendiente y ordenada al origen de la **Función 1** calculados para las concentraciones de sustrato, $[S]$, a distintos tiempos de incubación, t , de la **Tabla 1**.

Tiempo de incubación (t) / min	$\ln([S]_0 / [S]) / t$ (min^{-1})	$([S]_0 - [S]) / t$ ($\mu\text{M} \cdot \text{min}^{-1}$)
1	0,0693	0,670
1,5	0,0702	0,667
3	0,0723	0,650
4	0,0729	0,632
5	0,0742	0,620
7	0,0760	0,590

De las 6 rectas derivadas de los valores de la **Tabla 2** correspondientes a la pendiente y la ordenada al origen de la **Función 1**, se calcularon los valores x e y de las 15 intersecciones entre las mismas.

El tratamiento de los 15 valores de x de las intersecciones dieron los parámetros mostrados en la **Tabla 3**. Se observa un rango con una muy alta amplitud y un intervalo de confianza del 95% que presenta una alta variación, lo cual se debe a los valores de mayor dispersión. Por eso se recalcularon los parámetros, pero ahora eliminando los 3 valores de x (3,3 – 6,7 – 30,2) que estaban fuera del intervalo de confianza del 95% (**Tabla 3**). Si bien los parámetros de localización (media aritmética, mediana) mostraron diferencias pequeñas del orden del 3 al 8% entre el tratamiento de los valores originales y de los valores sin los de alta dispersión, los parámetros relacionados a la incertidumbre (rango, desviación estándar, error estándar) mostraron reducciones del 50 al 70% como resultado de la eliminación de los valores alejados de la media aritmética.

Como el valor x de la intersección de las rectas dadas por la **Función 1** corresponde al valor de K_M de la **Ecuación 3**, resulta $K_M = 12,2 \mu\text{M} \pm 0,8 \mu\text{M}$.

Tabla 3: Parámetros estadísticos de los valores de K_M obtenidos a partir de las abscisas de las intersecciones de las rectas de la **Función 1** utilizando todos los valores y eliminando los valores de mayor dispersión.

	Parámetros estadísticos de los valores de K_M	
	Con todos los valores obtenidos	Sin los valores con alta dispersión
Tamaño: n	15	12
Rango: w	26,9	8,5
Valor mínimo	3,3	8,1
Valor máximo	30,2	16,6
Media aritmética: $\langle x \rangle$	12,6	12,2
Mediana	11,9	12,9
Desviación estándar; s	6,1	2,8
Error estándar: $s/\sqrt{n}$	1,6	0,8
IC del 95%	$12,6 \pm 3,1$	$12,2 \pm 1,7$
Semiamplitud del IC del 95% (como % de $\langle x \rangle$)	24,3	13,7

Por otro lado, el tratamiento de los 15 valores de y correspondientes a las intersecciones de las 6 rectas (**Tabla 2**) dieron los parámetros mostrados en la **Tabla 4**. Luego, se eliminaron los valores que presentaron mayor desviación con respecto al valor medio obtenido, los que resultaron ser las 3 mismas intersecciones que fueron eliminadas en el tratamiento de los valores de x (**Tabla 3**) quedando entonces 12 valores. Los nuevos valores de los parámetros se muestran en la **Tabla 4**.

Del mismo modo que en el tratamiento de los valores de x de las intersecciones, en este caso los valores de y mostraron un comportamiento similar en los parámetros calculados cuando se eliminaron los valores de mayor dispersión. En efecto, la media aritmética y la mediana mostraron diferencias pequeñas del orden del 1 al 4%, mientras que los parámetros relacionados a la incertidumbre (rango, desviación estándar, error estándar) mostraron reducciones del 45 al 70%.

Como el valor y de la intersección de las rectas dadas por la **Función 1** corresponde al valor de $V_{\text{máx}}$ de la **Ecuación 2**, queda entonces que $V_{\text{máx}} = 1,55 \pm 0,06$.

Tabla 4: Parámetros estadísticos de los valores de $V_{\text{máx}}$ obtenidos a partir de las ordenadas de las intersecciones de las rectas de la **Función 1** utilizando todos los valores y eliminando los valores de mayor dispersión. IC: Intervalo de Confianza.

	Parámetros estadísticos de los valores de $V_{\text{máx}}$	
	Con todos los valores obtenidos	Sin los valores con alta dispersión
Tamaño: n	15	12
Rango: w	1,95	0,61
Valor mínimo	0,89	1,23
Valor máximo	2,84	1,84
Media aritmética: $\langle x \rangle$	1,56	1,55
Mediana	1,49	1,53
Desviación estándar; s	0,44	0,20
Error estándar: $s/\sqrt{n}$	0,11	0,06
IC del 95%	$1,56 \pm 0,22$	$1,55 \pm 0,11$
Semiapertura del IC del 95% (como % de $\langle x \rangle$)	14,3	13,7
$V_{\text{máx}} = 1,55 \mu\text{M}/\text{min} \pm 0,06 \mu\text{M}/\text{min}$		

4. Discusión

La medición de $V_{\text{máx}}$ y K_M para una dada reacción metabólica por una determinada preparación enzimática es de rutina en la caracterización de las mismas. Para ello, existen varios métodos ampliamente comprobados y utilizados. Estos métodos se basan en la ecuación de Michaelis y Menten [1, 2] y para todos la determinación experimental consiste en la medición de las velocidades iniciales de reacción para distintas concentraciones de sustrato, obteniéndose en cada caso o una recta de la cual se extraen los valores de $V_{\text{máx}}$ y K_M [3] o varias rectas de cuya intersección se calculan dichos valores [3, 4].

En este trabajo se ha intentado derivar un método utilizando la ecuación integrada de Michaelis y Menten [5] para el cual la determinación experimental consiste en la medición de la concentración de sustrato a distintos tiempos de reacción. Los valores de

$V_{\text{máx}}$ y K_M se extraen a partir de las intersecciones de las rectas que se generan a partir de cada par de valores tiempo de reacción y concentración de sustrato. En este sentido, esta metodología recuerda al método lineal directo [4].

En los métodos basados en la medición de velocidades iniciales se mide el producto en la zona lineal del gráfico “concentración de producto vs tiempo de reacción”. En el método utilizado en esta presentación se pueden utilizar tiempos de incubación por fuera de ese acotado intervalo.

En general, algunas de las desventajas del método aquí presentado basado en la ecuación integrada de Michaelis y Menten son: i) la poca variación de los valores de la pendiente de la **Función 1**, “ $\ln([S]_0 / [S]) / t$ ”, que en nuestro caso se aproximó al 10% entre los tiempos de incubación utilizados; ii) el uso de tiempos de incubación extendidos más allá de la linealidad del gráfico concentración de producto vs tiempo, lo que podría llevar a que la enzima, por las condiciones *in vitro*, pueda ir cambiando su conformación y así su afinidad y/o capacidad catalítica durante la incubación; iii) la presencia de efectos de regulación de la enzima por parte del producto de reacción son incluidos en los valores de K_M y $V_{\text{máx}}$ que se determinen; lo cual no se produce en los otros métodos desarrollados [3] que utilizan velocidades iniciales las que no son afectadas por esas posibles instancias de regulación. De todos modos, esta desventaja del método podría tener su lado positivo en el sentido de obtener resultados más aproximados a la situación real de actividad enzimática en presencia de la sustancia producida.

Por el lado de las posibles ventajas se encuentran: i) conocer los valores aproximados de K_M y $V_{\text{máx}}$ de manera sencilla y rápida, datos que son necesarios conocer previamente en los métodos generalmente utilizados [3], para luego definir en ellos las concentraciones de sustrato a utilizar, ii) ahorrar sustrato, en caso que se disponga poco, dado que se pueden utilizar concentraciones tan pequeñas como la sensibilidad de los métodos de determinación de las concentraciones de sustrato remanente lo permitan; iii) disponer en un mismo experimento de varios pares de valores (K_M ; $V_{\text{máx}}$), cada uno correspondiente a cada intersección entre dos rectas, lo que permite un mejor aprovechamiento estadístico por la cantidad de datos, y pudiendo eliminar los valores con mayor dispersión; iv) poder confrontar los valores de K_M y $V_{\text{máx}}$ obtenidos por diferentes estrategias experimentales, las ya desarrolladas [3] y la de este método, más que cotejarlos por diferentes métodos gráficos.

El K_M que se calcula en este trabajo se informa como del metabolismo del sustrato de la reacción estudiada en vez del producto de la misma. Esto se debe a que 11-desoxicorticosterona da una variedad de productos con una preparación de mitocondrias adrenales como fuente enzimática, y a que la ecuación integrada de Michaelis y Menten se expresa en función de la concentración de sustrato, [S]. De todos modos, la concentración del producto, [P], sólo aparece, en los métodos clásicos, en la determinación de las velocidades iniciales a partir de los gráficos de [P] vs tiempo de incubación, siendo siempre $K_M = [S][E]/[ES]$. De todos modos, el valor K_M resulta similar al obtenido por otros autores [11, 12], usando los métodos más comunes, y midiendo corticosterona como producto del metabolismo de 11-desoxicorticosterona.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Universidad Tecnológica Nacional, a la Universidad Nacional de San Martín y al CONICET por el apoyo a la investigación. El agradecimiento al Dr. Juan Carlos Calvo por su siempre valiosa opinión y su desinteresada ayuda que lo marcan como ejemplo. El agradecimiento al Dr. Celso Enrique Gómez-Sánchez por su ayuda constante y por transmitir su pasión por la Ciencia.

Referencias

1. Michaelis L., Menten M.L., Johnson K.A., *et al.* The original Michaelis constant: translation of the 1913 Michaelis-Menten paper. *Biochemistry* **2011**; 50 (39): 8264-8269. doi: 10.1021/bi201284u.
2. Deichmann U., Schuster S., Mazat J.P., *et al.* Commemorating the 1913 Michaelis-Menten paper Die Kinetik der Invertinwirkung: three perspectives. *FEBS J.* **2014**; 281 (2): 435-463. doi: 10.1111/febs.12598
3. Chaplin M., Bucke C. *Enzyme Technology*. 3a. ed., Cambridge University Press, London, **1990**. <https://water.lsbu.ac.uk/water/enztech/>
4. Eisenthal R., Cornish-Bowden A. The direct linear plot. A new graphical procedure for estimating enzyme kinetic parameters. *Biochem. J.* **1974**; 139 (3): 715-720. doi: 10.1042/bj1390715.
5. Hommes F.A. The integrated Michaelis-Menten equation. *Arch. Biochem. Biophys.* **1962**; 96: 28-31. doi: 10.1016/0003-9861(62)90444-7.
6. Matković L., Gomez-Sanchez C.E., Cozza E.N. Inhibition of aldosterone production in rat adrenal mitochondria by 18-ethynyl-11-deoxycorticosterone: a simple model for kinetic interpretation of mechanism-based inhibitors. *J. Biochem.* **2001**; 129 (3): 383-390. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a002868.
7. Matković L., Gomez-Sanchez C.E., Lantos C.P., *et al.* Cortisol: a tool to study aldosterone biosynthesis in rats. *Endocr. Res.* **1995**; 21 (1-2): 471-475. doi: 10.3109/07435809509030464.
8. Ojima M., Aida M., Kambegawa A. Simultaneous determination of plasma 11-deoxycorticosterone, 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone, and aldosterone in man. *Tohoku J. Exp. Med.* **1978**; 124 (4): 367-379. doi: 10.1620/tjem.124.367.
9. Al-Dujaili E.A., Mullins L.J., Bailey M.A., *et al.* Physiological and pathophysiological applications of sensitive ELISA methods for urinary deoxycorticosterone and corticosterone in rodents. *Steroids* **2009**; 74 (12): 938-944. doi: 10.1016/j.steroids.2009.06.009.
10. Al-Dujaili E.A., Hubbard A.L., van Heyningen V., *et al.* Production of high affinity monoclonal antibodies to deoxycorticosterone. *J. Steroid Biochem.* **1984**; 20 (4, Part 1): 849-852. doi: 10.1016/0022-4731(84)90394-7.

11. Björkhem I., Karlmar K.E. Common characteristics of the cytochrome P-450 system involved in 18- and 11 β -hydroxylation of deoxycorticosterone in rat adrenals. *J. Lipid Res.* **1977**; 18 (5): 592-603.
12. Mitani F., Ichiyama A. Enzymic studies on adrenocortical deoxycorticosterone 11 β -hydroxylase system. *J. Biol. Chem.* **1975**; 250 (20): 8010-8015.



*Anales de la
Asociación
Química Argentina*

Nanopartículas Metálicas de la Antigua a la Nueva Era

Joan Capart^{*1}, Milena Batalla, Ph. D. ²

¹ Barakha S.A.S., Juan Agustín García 1379, C1416EKG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Panarum S.A.S., Estados Unidos 2769, 3C, C1227ABS Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

***Autor Corresponsal:** joancapart08@gmail.com

Resumen

Los nanomateriales y las nanopartículas metálicas, tienen una larga data en la historia de la humanidad, con aplicaciones en belleza, bienestar y salud; en la actualidad sus aplicaciones se han extendido, a alimentación, industria textil y química, pinturas, eficiencia energética en combustibles y también, gracias al advenimiento de los dispositivos electrónicos en la vida cotidiana, a la necesidad de aplicación de métodos de apantallamiento o blindaje electromagnético. La falta de métodos eficaces de síntesis con altos rendimientos, la falta de reproducibilidad interlotes, los altos costos y tiempos de desarrollo, la falta de métodos escalables y la falta de estandarización hacen que la nanotecnología al día de hoy no nos haya brindado aún todo lo que puede darnos a los humanos. La naturaleza es la primera en fabricar nanomateriales, considerar sus principios tiene sus ventajas. Presentamos un método de “green” síntesis que produce nanopartículas metálicas reproducibles entre lotes, que no se aglomeran, estables en el ambiente en atmósfera y en solución. Es un método de producción escalable, crucial hacia las aplicaciones prácticas, que cumple con todos los requisitos de diseño y fabricación de nanopartículas de próxima generación con capacidades para cada una de las aplicaciones descriptas.

Palabras clave: Nanopartículas, micropartículas, metálicas, electrólisis, frecuencial, magnetismo.

Metallic Nanoparticles from the Old to the New Era

Abstract

Nanomaterials and metallic nanoparticles have a long history in humankind, with applications in beauty, wellness, and health. Currently, their applications have expanded to food, the textile and chemical industries, paints, and fuel energy efficiency. Thanks to the advent of electronic devices in daily life, the need for electromagnetic shielding or screening methods has also increased. The lack of efficient synthesis methods with high yields, inter-batch reproducibility, high development costs and times, scalability, and standardization prevent nanotechnology to deliver all its potential to humanity. Nature is the first to manufacture nanomaterials; considering its principles has its advantages. We present a green synthesis method that produces batch-reproducible metallic nanoparticles that do not agglomerate and are stable in the atmosphere and in solution. It is a scalable production method, crucial for practical applications, that meets all the design and manufacturing requirements of next-generation nanoparticles with capabilities for each of the applications described.

Keywords: *metallic, nanoparticles, microparticles, electrolysis, frequential, magnetism.*

1. Introducción

Los nanomateriales, la nanociencia y la nanotecnología se han convertido en términos comunes, no solo en la investigación, sino también en la vida cotidiana. La historia de los nanomateriales (NM) comenzó inmediatamente después del Big Bang, cuando se formaron nanopartículas y nanoestructuras metálicas en los primeros meteoritos. Posteriormente, la naturaleza creó muchas otras nanopartículas metálicas y nanoestructuras. En las décadas más recientes, la investigación sobre nanopartículas metálicas ha despertado un gran interés entre científicos e ingenieros de todo el mundo. Las nanopartículas metálicas pueden exhibir propiedades ópticas, mecánicas, magnéticas, conductoras únicas, diferentes a las de las mismas sustancias químicas en un tamaño mayor. Las nanopartículas metálicas y nanomateriales metálicos se están comercializando lentamente, comenzando a emerger como productos básicos y se utilizan en numerosas aplicaciones y productos tecnológicos innovadores, incluyendo una amplia gama de productos de consumo para la vida cotidiana [1].

El prefijo nano- deriva del griego *nannos*, que significa "hombre muy bajo". La Organización Internacional de Normalización (ISO) ha definido al nanomaterial (NM) como un material con cualquier dimensión externa en la nanoescala o con estructura interna o superficial en la nanoescala y a la nanopartícula (NP) como un nanoobjeto con las tres dimensiones externas en la nanoescala (1–100 nm) [2].

2. Nanopartículas metálicas en la humanidad

Las nanopartículas se utilizan desde hace milenios en China en belleza estética y salud; hay estudios actuales que demuestran el mecanismo de formación de nanopartículas de plata, donde los fenoles, los

principales componentes de las medicinas tradicionales chinas (MTC), pueden reducir los iones de plata (Ag^+) para preparar nanopartículas de plata [3].

El Ayurveda y otros sistemas de medicina india emplean metales, pero su uso también está ampliamente descrito en las civilizaciones china y egipcia del 2500 a. C. Los bhasmas son preparaciones ayurvédicas únicas de metales y minerales, tratadas con jugo o decocción de hierbas y utilizadas en el Ayurveda. Se conocen en el subcontinente indio desde el siglo VII d. C. y se recomiendan ampliamente para el tratamiento de diversas enfermedades crónicas [4].

Bhasma es una ceniza obtenida mediante incineración de derivados animales, como cuernos, conchas, plumas y minerales metálicos y no metálicos. El material inicial se somete a un elaborado proceso de purificación (shodhana), seguido de una fase de reacción que implica la incorporación de otros minerales y extractos de hierbas. Posteriormente, el material en forma de gránulos se incinera en un horno. Algunos ejemplos son Swarna Bhasma, Shankha Bhasma, Tamra Bhasma, etc. El oro, en la medicina ayurvédica tradicional india, como Swarna Bhasma (ceniza de oro), se ha caracterizado por la presencia de partículas globulares de oro (56-57 nm). El compuesto de mercurio contiene sulfuro de mercurio (tamaño cristalino: 25-50 nm) [5].

Las civilizaciones antiguas, lideradas por la egipcia, alcanzaron la tecnología de calentar metales y obtener imágenes de átomos mediante nanociencias y nanopartículas para ser utilizados por hombres y mujeres en un sentido ecológico con fines curativos y estéticos. Esto se encuentra en el color azul y la tinta negra, así como en la fabricación de máscaras, la elaboración de cerveza, la obtención de finos pelos de la planta de lino y la construcción de pirámides, lo cual es una aplicación en la ingeniería. Estas aplicaciones se han extendido recientemente a la industria alimentaria, la medicina y las herramientas de ingeniería en la era moderna [6].

La historia occidental de la nanotecnología se remonta a los inicios de la ciencia; concretamente, el primer uso conocido de nanopartículas fue realizado por artesanos en el siglo IX en Mesopotamia. Su propósito era generar un efecto brillante en la superficie de las vasijas. Este efecto brillante en la superficie de la cerámica se debía a la presencia de nanopartículas de plata y cobre, dispersas homogéneamente en la matriz vítrea. Incluso hoy en día, la cerámica de la Edad Media y el Renacimiento a menudo conserva un brillo metálico distintivo de color dorado o cobrizo. Este brillo contiene nanopartículas de Ag y Cu dispersas homogéneamente en la matriz vítrea del vidriado cerámico. El término nanopartículas era desconocido para los artesanos de aquella época [7].

Existen varios ejemplos del uso de nanocompuestos en artefactos antiguos. Un ejemplo impresionante fue la copa de Licurgo, fabricada por los romanos aproximadamente desde el año 400 d. C.; está hecha de un vidrio que cambia de color al pasar la luz, el vidrio está compuesto de nanopartículas (NPs) con aleación de Au-Ag que microdifractan la luz [8]. En la antigüedad, damascanos y romanos utilizaban

nanopartículas para crear espadas de acero con una fuerza impresionante, resistencia a la rotura y bordes excepcionalmente afilados entre el 300 y el 1700 d. C. Otro ejemplo de nanopartículas utilizadas por nuestros antepasados fue el Azul Maya, un pigmento azul resistente a la corrosión, un colorante ampliamente utilizado en pinturas de la antigüedad mesoamericana. Esa pintura se empleó predominantemente durante los períodos Clásico y Posclásico (300-1519 d. C.), desde el norte de Yucatán hasta las tierras altas de Guatemala y el centro de México [9], no se ve afectado por ningún ácido, base, solvente o reactivo, incluso después de tantos años de clima cálido mesoamericano [10]. Azul Maya, un pigmento azul de Chichén Itzá en el año 800 d. C. es un material complejo que contiene arcilla con nanoporos en la que se combinó químicamente el tinte índigo para crear un pigmento ambientalmente estable [11].

Los primeros tratados sobre nanopartículas coloidales de occidente aparecieron desde el principio en el siglo XVII. El primer informe científico sobre la interacción de la luz con las nanopartículas apareció a mediados del siglo XIX con la famosa publicación de Faraday y recién medio siglo después aparece la seminal racionalización del plasmón de Mie [12].

La historia científica de la preparación de nanopartículas comenzó mucho más tarde. Uno de los primeros informes científicos, de 1857, informa sobre la síntesis de una solución coloidal de nanopartículas de Au llamada «oro activado» por Michael Faraday afirmando que contenía «oro reducido en partículas extremadamente finas, que al difundirse, produce un fluido rojo rubí». Las diversas preparaciones de oro, ya sea rubí, verde, violeta o azul, consisten en dicha sustancia en un estado metálico dividido. Faraday utilizó fósforo para reducir el oro metálico a nanopartículas coloidales. Faraday también postula con precisión el estado físico de los coloides y explica cómo cambia el color del coloide de oro al añadir sal. Faraday es considerado uno de los primeros investigadores en nanociencia y nanotecnología debido a su notable descubrimiento del efecto Faraday-Tyndall, debido a la dispersión de la luz por partículas coloidales [7].

En la década de 1940, las nanopartículas de sílice se fabricaban y vendían en EE. UU. y Alemania como sustitutos del negro de carbono para el refuerzo de caucho [13].

El físico estadounidense y Premio Nobel Richard Feynman introdujo el concepto de Nanotecnología en 1959. Durante la reunión anual de la Sociedad Americana de Física, Feynman presentó una conferencia titulada "Hay mucho espacio en el fondo" en el Instituto de Tecnología de California (Caltech) y por sus predicciones se le considera el padre de la nanotecnología moderna. Quince años después, Norio Taniguchi, un científico japonés, fue el primero en utilizar y definir el término "Nanotecnología" en 1974 como: "La nanotecnología consiste principalmente en el procesamiento de separación, consolidación y deformación de materiales por un átomo o una molécula". El nuevo campo de investigación despertó el interés de numerosos científicos, y se desarrollaron dos enfoques que describen las diferentes

posibilidades para la síntesis de nanoestructuras. Esos enfoques de fabricación se dividen en dos categorías: descendente y ascendente, que difieren en calidad, velocidad y coste [12].

3. Las nanopartículas metálicas en la Naturaleza

La naturaleza es la primera en fabricar nanomateriales. En la naturaleza, la formación de nanopartículas se produce mediante procesos como la meteorización (procesos mecánicos combinados con disolución/precipitación); la formación de coloides en los ríos; y la actividad volcánica, que implica el enfriamiento rápido de los humos y explosiones que expulsan tefra. En resumen, es evidente que las nanopartículas se forman en los límites de fase, por ejemplo, en la erosión eólica sólido-gas, la evaporación líquido-gas de la espuma marina, la meteorización sólido-líquida de rocas/minerales, etc. Dichas nanopartículas se producen en forma de coloides, aerosoles y polvo, presente como polvo cósmico, constituyentes de suelos y sedimentos, depósitos hidrotermales/químicos y núcleos minerales. La composición química de estas nanopartículas se puede clasificar en: óxidos/hidróxidos metálicos, metales o aleaciones, no metales como alótropos de carbono y otros, silicatos, sulfuros de Cu y Zn que contienen piritas FeS_2 y ZnS , y nanoframboides en fumarolas hidrotermales de alta temperatura, sulfatos, haluros y carbonatos. Además, se han observado partículas naturales de Au en lugares de baja y alta temperatura durante las actividades de extracción de minerales [7].

4. Las nanopartículas metálicas en la síntesis verde

En la síntesis de nanopartículas metálicas, hay descriptos muchos procesos que involucran el uso de reductores, estabilizadores, el uso de atmósfera inerte o el uso de ablación láser, que son condiciones específicas, que encarecen los costos de elaboración de las nanopartículas y dificulta la aplicación industrial de dichos métodos [14].

La síntesis electroquímica de nanopartículas metálicas (MNP) es un área de la nanociencia y la nanotecnología que se ha desarrollado intensamente en las últimas décadas. Esto se debe a diversas ventajas tecnológicas de este método, como la obtención de nanopartículas metálicas de alta pureza con la formación controlada de su geometría, la ausencia de agentes reductores químicos y, en consecuencia, la garantía de una síntesis ecológica. Los factores principales en el mecanismo de nucleación y formación de las nanopartículas metálicas a analizar son, en particular la naturaleza de los metales, la composición del electrolito, los parámetros de electrólisis que determinan la geometría de las nanopartículas y su distribución de tamaño. Los mejores métodos y más amigables con la naturaleza, son los que no requieren surfactantes o estabilizantes. Profundizamos en las características de la síntesis electroquímica de nanopartículas metálicas (oro, cobre y zinc) en soluciones acuosas. Se indican las principales áreas de aplicación de las nanopartículas metálicas sintetizadas electroquímicamente [15].

Capart y colaboradores de Argentina contribuyeron con una innovación en Nanotecnología, utilizando en la electrólisis un electrodo del metal de interés y un electrodo de carbono nanoestructurado con el que fabrican nanopartículas metálicas homogéneas, de alta pureza, con geometría controlada, químicamente estables, tanto en solución acuosa como en la atmósfera, por un método de síntesis escalable. Las nanopartículas interaccionan con los fluidos y el método de síntesis proporciona nanopartículas con aplicaciones biológicas, biomédicas y químicas. Por razones de confidencialidad, algunos aspectos técnicos están sujetos a secreto industrial y no pueden detallarse completamente en este artículo [16].

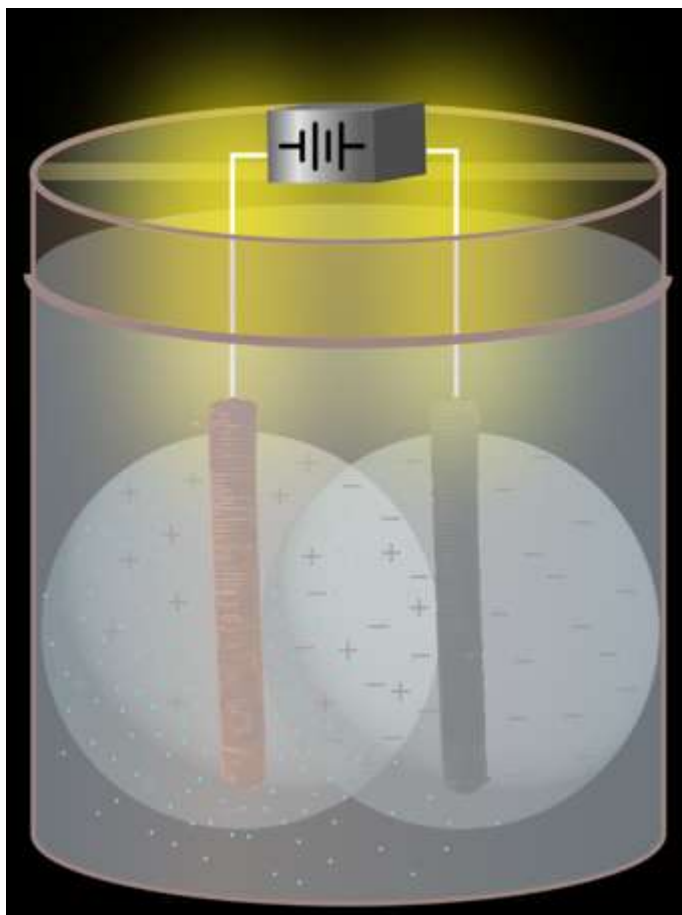


Figura 1: Síntesis de Nanopartículas metálicas a gran escala para producción en forma masiva.

Las nanopartículas de oro, cobre y zinc producidas por el método de electrólisis escalable y reproducible, suscitan gran atención para aplicaciones comerciales. Las nanopartículas metálicas se aplican en campos relacionados a la salud y la biomedicina, la cosmética, alimentación, suplementos multiminerales y sustratos alimenticios humanos, de plantas y de bacterias [10,11]. También es posible que sean utilizadas por sus propiedades bactericidas o viricidas en la industria textil [17], como catalizadores para favorecer la eficiencia energética de reacciones químicas [18], y por sus propiedades

magnéticas, como materiales para dispositivos electrónicos, sensores [19] y blindaje electromagnético [20]. Nuestro objetivo es profundizar nuestras investigaciones de las nanopartículas metálicas en dichas aplicaciones.

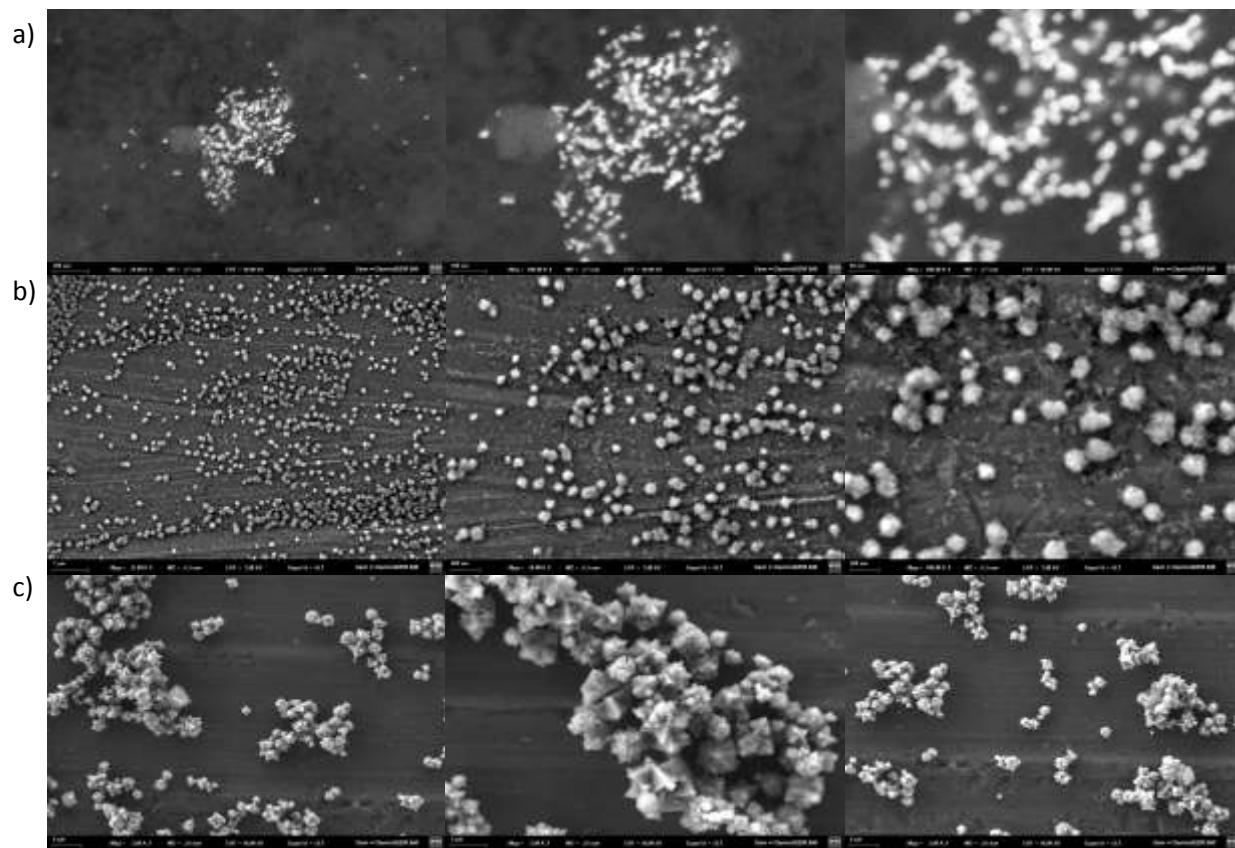


Figura 2: Imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de bajo y alto aumento de muestras representativas de nanopartículas de zinc, mostrando las nanopartículas de **a)** oro, **b)** zinc, y **c)** micro y nanopartículas de cobre en SEM Zeiss, GeminiSEM560. Las condiciones en las que se tomaron las imágenes se muestran en la banda inferior de cada foto, EHT alto voltaje utilizado para acelerar los electrones hacia la muestra, SIGNAL indica con qué detector se tomó la imagen, SEinlens, SE2 o EBS.

Otro de los beneficios que proporcionan las nanopartículas de oro, zinc y cobre es que aportan directamente al funcionamiento del cuerpo humano, ya que sus metales son minerales esenciales y fundamentales para las funciones celulares y subcelular mitocondrial, el equilibrio redox y la diferenciación celular. Nuestro cuerpo requiere aproximadamente 0,2 mg de oro. El cerebro, el corazón y los testículos contienen regularmente algo de oro [21,22]. Los niveles circulantes en suero/plasma están amortiguados a 11-18 μM en adultos sanos para el zinc y a 11-30 μM en adultos sanos para el cobre. La concentración de zinc y cobre en las mitocondrias se estima más de 10 veces superior. Sin esas cantidades de zinc y cobre en las mitocondrias, la producción de ATP disminuye, se altera el potencial de membrana mitocondrial y aumenta el estrés oxidativo [23]. Las deficiencias de zinc y cobre aceleran la senescencia y

la disfunción mitocondrial en células humanas [24,25]. Por lo tanto, las nanopartículas metálicas de zinc y cobre podrían utilizarse como un alimento o suplemento dietético que puede proporcionar una gran parte de la ingesta diaria de los minerales.

Las micro y nanopartículas metálicas son también utilizadas en la cosmética [26,27], ya que tienen potentes beneficios funcionales para la salud celular y la nutrición de la piel, mejorando la hidratación y la función barrera.

Las propiedades magnéticas de las nanopartículas de oro, zinc y micropartículas de cobre son útiles para aplicaciones de apantallamiento EMI como materia prima para el desarrollo de productos con blindaje electromagnético. Basándonos en principios electromagnéticos, es importante continuar investigando las propiedades magnéticas y su influencia sinérgica en el apantallamiento EMI [28].

5. Conclusión

El uso de nanopartículas metálicas en la Humanidad es parte de su historia. Cabe destacar que la profundización en una nueva era en la nanotecnología hace imperativo la presencia de métodos de producción de síntesis verde amigables con el planeta, tal como el que se muestra en este trabajo, que produce nanopartículas metálicas de oro cobre y zinc con geometría controlada, que no se aglomeran y con durabilidad ambiental en atmósfera y en solución. Es un método de producción de nanopartículas metálicas escalable, crucial hacia las aplicaciones prácticas. El método de síntesis presentado cumple con todos los requisitos de diseño, fabricación y escalado de fabricación de nanopartículas metálicas para aplicaciones en química, biomedicina, alimentos e industrial. Nuestros próximos estudios estarán enfocados en la ingeniería, diseño y la aplicación de las nanopartículas metálicas de nueva generación obtenidas por síntesis verde con capacidades específicas para cada una de las aplicaciones descriptas.

Referencias

1. Sudha P.N., Sangeetha K., Vijayalakshmi K., *et al.* Nanomaterials history, classification, unique properties, production and market. En: *Emerging Applications of Nanoparticles and Architecture Nanostructures*. Elsevier, Chapter 12, **2018**; pp. 341–384.
2. ISO/TS 27867, Nanotechnologies—terminology and definitions for nano-objects— nanoparticle, nanofibre and nanoplate. **2008**. Nueva versión: ISO 80004-1:2023 Nanotechnologies - Vocabulary Part 1: Core vocabulary, **2023**. Accesible en: <https://www.iso.org>.
3. Yang Y., Zhao T., Zhang T. Synthesis of silver nanoparticles *via* traditional Chinese medicine and evaluation of their antibacterial activities. *RSC Adv.* **2021**; 11 (47): 29519–29526.
4. Pal D., Sahu C., Halder A. Bhasma: The ancient Indian nanomedicine. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2014**; 5 (1): 4-12.
5. Bhowmick T.K., Suresh A.K., Kane S.G., *et al.* Physicochemical characterization of an Indian traditional medicine, Jasada Bhasma: detection of nanoparticles containing non-stoichiometric zinc oxide. *J. Nanoparticle Res.* **2009**; 11 (3): 655–664.

6. Ead H., Elsherif R., Hassan H., *et al.* Egyptian perception, awareness, and knowledge of nanotechnology: A study based on an Egyptian University approach. *J. Nanosci. Nanomed.* **2022**; 6 (5): 01-10.
7. Sharon M. *History of Nanotechnology: From Pre-Historic to Modern Times*. Hoboken, NJ Beverly, MA: John Wiley & Sons, Inc. Scrivener publishing, LLC, **2019**.
8. Barber D.J., Freestone I.C. An investigation of the origin of the colour of the Lycurgus Cup by analytical transmission electron microscopy. *Archaeometry* **1990**; 32 (1): 33-45.
9. Meyer M., Kuusi O. Nanotechnology: Generalizations in an Interdisciplinary Field of Science and Technology. Special Issue on *Nanotechnology Challenges*. *HYLE – International Journal for Philosophy of Chemistry* **2004**; 10 (2): 153-168. Accesible en: <https://www.hyle.org/journal/issues/10-2/meyer-kuusi.pdf>
10. Anuradha C.S., Hymavathi A., Padmavathi S. A glimpse into Nanotechnology of Ancient Times. *IJMRT (Int. J. Multidiscip. Res. Trans.)* **2024**; 6 (4): 138-144.
11. Heiligttag F.J., Niederberger M. The fascinating world of nanoparticle research. *Mater. Today* **2013**; 16 (7-8): 262-271.
12. Bayda S., Adeel M., Tuccinardi T., *et al.* The history of Nanoscience and Nanotechnology: from Chemical-Physical applications to Nanomedicine. *Molecules* **2019**; 25 (1): 112.
13. Kumar N. Kumbhat S. *Essentials in Nanoscience and Nanotechnology*. 1st ed., Wiley. **2016**.
14. Lozano Zarto H.I., Benavente Espinosa E.J., Mendizabal Emaldia F.J., *et al.* Method for producing copper nanoparticles and use of said particles. PCT WO 2017/115330A1. **2017**. Accesible en: <https://patents.google.com/patent/WO2017115330A1/en>
15. Kuntzy O., Bazylyak L., Kytsya A., *et al.* Electrochemical synthesis of metal nanoparticles: a review. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2024**; 14 (4): 83.
16. Capart J., Jorge Dominguez J., Batalla M. Micro and metal nanoparticles obtained by scalable salt electrolysis with frequential characteristics. *Mater. Today Commun.* **2026**; 50: 114217.
17. Shaheen T.I., El-Gamal M.S., Desouky S.E., *et al.* Benign production of AgNPs/Bacterial Nanocellulose for wound healing dress: antioxidant, cytotoxicity and *in vitro* studies. *J. Clust. Sci.* **2022**; 33: 2735-2751.
18. Bidir M.G., Millerjothi N.K., Adaramola M.S., *et al.* The role of nanoparticles on biofuel production and as an additive in ternary blend fuelled diesel engine: A review. *Energy Rep.* **2021**; 7: 3614-3627.
19. Chavan N., Dharmaraj D., Sarap S., *et al.* Magnetic nanoparticles – A new era in nanotechnology. *J Drug Deliv. Sci. Technol.* **2022**; 77 (11): 103899.
20. Xia Z., Huang X., Liu J., *et al.* Designing Ni₂MnSn Heusler magnetic nanoprecipitate in copper alloy for increased strength and electromagnetic shielding. *Nat. Commun.* **2024**; 15 (1): 10494.
21. Gutman W. Aurum metallicum. *J. Am. Inst. Homœopathy and Homœopathic Rec.* **1961**; 54: 39. También: Gutman W. Aurum metallicum. *Br. Homoeopathic J.* **1962**; 51 (1): 38-41.
22. Huaizhi Z., Yuantao N. China's ancient gold drugs. *Gold Bull.* **2001**; 34: 24-29.
23. Shigenaga M.K., Hagen T.M., Ames B.N. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**; 91 (23): 10771-10778.
24. Ames B.N. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**; 103 (47): 17589-17594.
25. Ames B.N., Atamna H., Killilea D.W. Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging. *Mol. Aspects Med.* **2005**; 26 (4-5): 363-378.
26. Sonawane K., Satpute U., Shaikh S.J. Nanotechnology in cosmetics: a comprehensive review of innovations, applications, and challenges. *Int. J. of Pharm. Sci.* **2024**; 2 (11): 796-811.
27. Chakraborty S.S., Panja A., Dutta S., *et al.* Advancements in nanoparticles for skin care: a comprehensive review of properties, applications, and future perspectives. *Discov. Mater.* **2024**; 4: 17.
28. Ismail I., Azis R.S. A review of magnetic nanocomposites for EMI shielding: synthesis, properties, and mechanisms. *J. Mater. Sci.* **2024**; 59 (13): 5293-5329.



Anales de la
Asociación
Química Argentina

Arsénico: Propiedades, Toxicidad y Preocupación Ambiental

Alicia B. Pomilio ^{1*}, Arturo A. Vitale ¹, Víctor D. Szewczuk ² y Carlos O. Cañellas ³

¹ Laboratorio de Química y Bioquímica Estructural, Departamento de Bioquímica Clínica, Área Hematología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, C1120AAF Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Cromaquim SRL, República Argentina 2815, B1823DJO Valentín Alsina, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

³ Tecnocnuclear, Arias 4176, C1430CRP Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia a: Prof. Dra. Alicia B. Pomilio: abpomilio@gmail.com

Resumen

El arsénico es un elemento de interés por su ubicua distribución, sus beneficios y su toxicidad. Estamos expuestos a los efectos tóxicos del arsénico a través de los alimentos y del agua de consumo. Se conocen diferentes especies químicas, en particular, compuestos inorgánicos (iAs) y compuestos orgánicos o bien llamados organoarsenicales (oAs). La carcinogenicidad y la genotoxicidad están vinculadas al estrés oxidativo que genera el arsénico a través de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno. Se analizan las vías de señalización involucradas, el metabolismo y excreción de los compuestos de arsénico, así como la intoxicación aguda y la crónica, su análisis y tratamiento. Se destaca el valor beneficioso del arsénico como oligoelemento. Una discusión aparte merece la presencia de arsénico en el agua de consumo.

Palabras clave: *Arsénico; compuestos inorgánicos y orgánicos; carcinogenicidad; genotoxicidad; metabolismo; excreción; toxicidad; análisis y tratamiento; arsénico en agua de consumo.*

Arsenic: Properties, Toxicity and Environmental Concern

Abstract

Arsenic is an element of interest due to its ubiquitous distribution, benefits, and toxicity. We are exposed to the toxic effects of arsenic through food and drinking water. Different chemical species are known, particularly inorganic compounds (iAs) and organic compounds, also called organoarsenicals (oAs). Carcinogenicity and genotoxicity are linked to the oxidative stress generated by arsenic through reactive oxygen species and reactive nitrogen species. The signaling pathways involved, the metabolism and excretion of arsenic compounds, as well as acute and chronic poisoning, its analysis, and treatment are analyzed. The beneficial value of arsenic as a trace element is highlighted. The occurrence of arsenic in drinking water is worth of a separate discussion.

Keywords: *Arsenic; inorganic and organic compounds; carcinogenicity; genotoxicity; metabolism; excretion; toxicity; analysis and treatment; arsenic in drinking water.*

1. Introducción

El arsénico (As; número atómico: 33) es un elemento del quinto grupo principal de la tabla periódica, que se encuentra muy distribuido en la naturaleza por causas naturales o antropogénicas. Los estados de oxidación más comunes del arsénico son: -3 en los arseniuros, que son compuestos intermetálicos similares a aleaciones, +3 en los arsenitos y +5 en los arseniatos y la mayoría de los compuestos organoarsénicos. En el estado de oxidación +3, el arsénico es tetraédrico debido al par de electrones n [1]. Los compuestos de arsénico y los de fósforo se parecen ya que ambos elementos ocupan el mismo grupo de la tabla periódica y tienen electronegatividad y energía de ionización similares.

El arsénico está presente de manera natural en toda la biosfera, la corteza terrestre (2 ppm), aguas subterráneas [2], en algunos acuíferos, aire, suelo (hasta 10 ppm prácticamente en todas partes del suelo terrestre) y minerales (pertenecientes principalmente a los sulfuros y las sulfosales; gran variedad de minerales que contienen cobre, plomo, hierro (arsenopirita), níquel, cobalto y otros metales, como la skutterudita, escuterudita o esmaltita que es un arseniuro de cobalto con cantidades variables de níquel y hierro [3]. Debido a que el arsénico es poco soluble en agua, sólo se encuentra en trazas en mares y océanos (alrededor de 1,6 ppb). En plantas y animales existe en formas orgánicas e inorgánicas (en combinación con oxígeno, cloro, azufre). El arroz acumula arsénico del suelo, así como las plantas en general [4], por eso puede estar en los vegetales que se consumen. Es por ello que se utiliza al helecho rayado (*Pteris vittata*) para la limpieza biológica de suelos contaminados con arsénico [4].

Ha habido intoxicación por arsénico por impacto de meteoritos, quedando dudas si el arsénico proviene del meteorito o si, en realidad, la intoxicación se debe a la exposición a las aguas subterráneas que contienen arsénico, como ocurrió en Carancas, Perú, en 2007, cuando se enfermaron los residentes locales que presenciaron el impacto del meteorito, ya que inhalaban vapor contaminado con arsénico, producido por aguas subterráneas que hirvieron debido al intenso calor y la presión generados por el impacto de un meteorito de condrita [5].

El arsénico, principalmente como óxidos de arsénico y los aniones asociados, se libera por actividad volcánica y erosión de rocas. También se genera por actividad antropogénica como extracción minera y desechos del procesamiento de minerales (grandes cantidades como subproducto de la extracción de cobre, plomo, cobalto y oro; tostación de minerales sulfurados que están contaminados con arsénico. En dicho procesamiento, el arseniuro se convierte en trióxido de arsénico, que es volátil a altas temperaturas y se libera a la atmósfera), fundición de metales (fundición de oro, plata, estaño, cobre, cobalto y otros

minerales metálicos no ferrosos, así como en el procesamiento de materias primas de fosfato), quema de combustibles fósiles, producción de madera tratada con CCA (Cromo, Cobre y Arsénico; arseniato de cobre cromado) para protegerla contra bacterias, hongos, insectos y termitas en exteriores [6] que sigue siendo aprobada por el informe final de la Ley de la Agencia de Protección Ambiental de 2008 [7] para instalaciones marinas (pilotes y estructuras), postes de servicios públicos y estructuras de carreteras de arena; e insecticidas agrícolas como el arseniato de plomo para árboles frutales [8] que provocó daño cerebral entre quienes pulverizaban y desechos de granjas porcinas y avícolas de EE.UU. que utilizan el compuesto organoarsénico Roxarsona (ácido 4-hidroxi-3-nitrobencenoarsónico o 3-NHPAA) para aumentar el peso de los animales y como antibiótico en piensos [9]. La empresa productora de Roxarsona la suspendió voluntariamente por causar niveles elevados de arsénico inorgánico, que es carcinógeno, en pollos tratados [10]. Otra empresa continuó vendiendo Histostat (Nitarsona) hasta 2015, para su uso en pavos [10].

2. Compuestos de arsénico

Se conocen especies inorgánicas (iAs) y organoarsénicas (oAs).

Uno de los compuestos de arsénico más simples es el trihidruro, la arsina pirofórica (AsH_3), muy tóxica e inflamable [11]. El arsénico forma óxidos cristalinos incoloros e inodoros, As_2O_3 ("arsénico blanco") y As_2O_5 , que son higroscópicos y fácilmente solubles en agua para formar soluciones ácidas. Varios compuestos de arsénico se han usado como medicamentos, entre ellos la arsfenamina y el trióxido de arsénico, para tratar enfermedades como el cáncer o la psoriasis [12]. El trióxido de arsénico (As_2O_3) inhibe el crecimiento celular e induce la apoptosis (muerte celular programada) en ciertos tipos de células cancerosas [13]. En 2000, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA: *Food and Drug Administration*) aprobó el trióxido de arsénico (As_2O_3) como fármaco quimioterapéutico para el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda resistente al ácido retinoico *all-trans* [14].

Los arseniatos sintéticos como el arseniato de calcio y el hidrógeno arseniato de plomo se usan como herbicidas, insecticidas y venenos.

Se conocen también compuestos orgánicos de arsénico (oAs), denominados compuestos de organoarsénico o compuestos organoarsenicales (**Figura 1**). El cacodilo o tetrametildarsina [$(\text{CH}_3)_2\text{As}-\text{As}(\text{CH}_3)_2$] fue el primer compuesto organometálico conocido (si bien el arsénico no es un metal verdadero) y recibió su nombre por su olor, parecido al ajo; es un aceite incoloro muy tóxico y arde espontáneamente en el aire [11]. El ácido cacodílico o ácido

dimetilarstínico $[(CH_3)_2AsO_2H]$ es otro compuesto organoarsénico, sólido incoloro hidrosoluble, derivado del cacodilo y obtenido por oxidación y posterior hidratación de derivados del cacodilo. Además, se forma en el hígado tras la ingestión de arsénico; provoca tumores en hígado y riñón. El ácido cacodílico se usa como buffer en microscopía electrónica y como herbicida (Agente Azul en la Guerra de Vietnam; mezcla de ácido cacodílico y su sal sódica para privar a los soldados norvietnamitas de su follaje y arroz [15, 16]).

Los otros compuestos de organoarsénico (**Figura 1**) están representados por la arsenobetaína, la arsenocolina y el óxido de trimetilarstina (la trimetilarstina o gas de Gosio que es muy maloliente y se produce por la acción microbiana sobre minerales inorgánicos de arsénico [17]), las dos primeras presentes en organismos marinos; se consideran prácticamente inocuas, ya que ninguno sufre transformaciones tras su absorción [18].

La mayor parte de la población, mediante los alimentos, está expuesta al arsénico en cualquiera de sus formas. Las formas orgánicas se encuentran principalmente en productos de origen marino (mariscos, pescados y algas), donde pueden alcanzar altas concentraciones en forma de arsenobetaína [19]. La arsenobetaína se encuentra también en hongos en concentraciones mayores, como en el hongo comestible *Cyanoboletus pulverulentus* que en ambientes limpios, hiperacumula compuestos de arsénico en concentraciones que alcanzan los 1300 mg/kg (peso seco) [20]. Los principales compuestos orgánicos de arsénico que se encuentran habitualmente en los alimentos (según el tipo de alimento) incluyen ácido monometilarstínico (MMAsV; $(CH_3)AsO_3H_2$), ácido dimetilarstínico (DMAsV), arsenobetaína (no tóxica; no es mutagénica, inmunotóxica ni embriotóxica [21], arsenocolina (no tóxica; en camarones), arsenosazúcares (en algas marinas, y en menor medida en moluscos marinos) [19]; son significativamente menos tóxicos que el arsénico inorgánico y los metabolitos de arsénico trivalente metilado) y arsenolípidos. DMAsV o MMAsV se puede encontrar en varios tipos de peces, cangrejos y moluscos, pero a menudo en niveles muy bajos [21].

Se conocen además algunos nucleósidos que contienen arsénico (arsenoazúcares) [22]. Tanto los arsenoribofuranósidos, como los arsenolípidos, sufren transformaciones por metilación dando lugar a formas dimetiladas de mayor toxicidad [23]. También el moho *Scopulariopsis brevicaulis* produce trimetilarstina si hay arsénico inorgánico presente [24]. Se encontraron óxido de trimetilarstina y ácido metilarsténico en las trufas de ciervo (*Elaphomyces* spp.) [25].

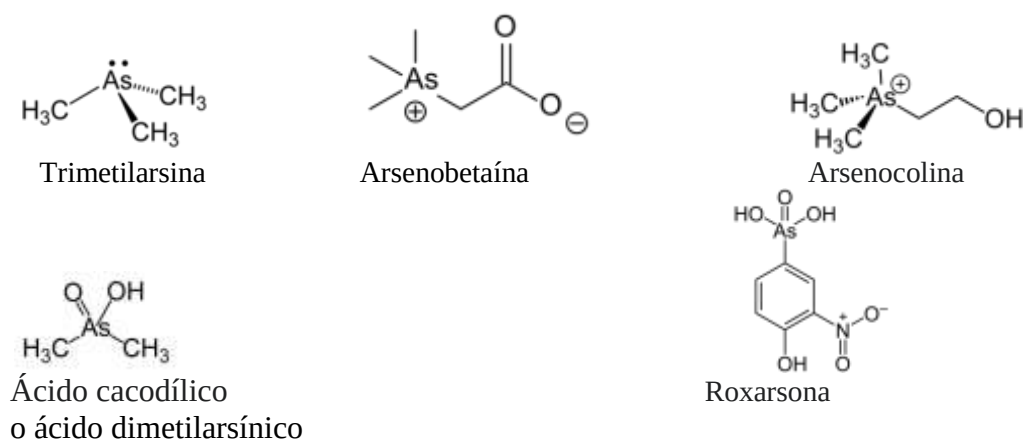


Figura 1: Compuestos de organoarsénico u organoarsenicales.

Se han usado y aún se usan algunos medicamentos que contienen arsénico, desde la solución de Fowler (preparación de arsenito de sodio) hasta la quimioterapia anticáncer moderna [12]. El compuesto organoarsénico Salvarsan fue el primer agente quimioterapéutico sintético, descubierto por Paul Ehrlich [12], con complicaciones de salud a largo plazo. La Arsfenamina, así como el Neosalvarsan, se indicaban para la sífilis, pero han sido reemplazados por los antibióticos modernos. Sin embargo, el Melarsoprol todavía se utiliza para el tratamiento de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño) en fase avanzada, a pesar de sus posibles efectos secundarios mortales [26].

Hay una variedad de compuestos de azufre del arsénico, como el oropimente (As_2S_3) y el rejalgar (As_4S_4), que son bastante abundantes y antiguamente se utilizaban como pigmentos para pinturas. En As_4S_{10} , el arsénico tiene un estado de oxidación formal de +2 en As_4S_4 que presenta enlaces As-As de modo que la covalencia total de As sigue siendo 3.

El ácido monometilado, ácido metanoarsónico ($\text{CH}_3\text{AsO}(\text{OH})_2$), es un precursor de fungicidas (nombre comercial: Neoasozin) en el cultivo de arroz y algodón. Los derivados del ácido fenilarsónico ($\text{C}_6\text{H}_5\text{AsO}(\text{OH})_2$) se utilizan como aditivos alimentarios para el ganado, incluyendo la Roxarsona (**Figura 1**), el ácido ureidofenilarsónico y el ácido *p*-arsanílico. El peligro de estas aplicaciones es que introducen formas solubles de arsénico en el medio ambiente.

En la segunda mitad del siglo XX, los compuestos menos tóxicos: arseniato de metilo monosódico (MSMA) y arseniato de metilo disódico (DSMA) reemplazaron al arseniato de plomo y están siendo eliminados gradualmente en EE.UU., excepto en el cultivo de algodón [27].

3. Principales usos actuales

El principal uso del arsénico es en la aleación con plomo. Los componentes de plomo en las baterías de los automóviles se refuerzan con la presencia de un porcentaje muy pequeño de arsénico [28].

El mineral skutterudita, escuterudita o esmaltita es un arseniuro de cobalto con cantidades variables de níquel y hierro sustituyendo al cobalto con una fórmula general: $(\text{Co}, \text{Ni}, \text{Fe})\text{As}_{2-3}$. También se expresa la fórmula como: CoAs_{3-x} . Las skutteruditas poseen propiedades de compuestos termoeléctricos de importancia en materiales semiconductores [3]. Su estructura ofrece interesantes posibilidades para alterar tanto las propiedades electrónicas como las reticulares. La conductividad térmica reticular es uno de los parámetros clave que determinan la figura termoeléctrica de mérito. Por lo tanto, es esencial comprender la dinámica reticular de las skutteruditas y comprender bien la densidad de fonones de los estados. Las skutteruditas son compuestos con la mayor concentración de pnictógeno, que forman compuestos estables con Co, Rh e Ir en condiciones ambientales. El punto fundamental de las skutteruditas binarias es que son sólidos diamagnéticos.

El arseniuro de galio (GaAs) es un importante material semiconductor empleado en circuitos integrados más rápidos, y caros, que los de silicio. A diferencia del silicio, el GaAs tiene una banda prohibida directa y se puede utilizar en la construcción de diodos láser y LED [28]. También se usa en algunos medicamentos (como el óxido de arsénico para tratar ciertos tipos de leucemia; y los arsenicales que fueron reemplazados por las sulfamidas y los antibióticos).

Arsénico-74 es un emisor de positrones que se usa para localizar tumores mediante imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*) que son más claras que las obtenidas con iodo-124, porque el iodo va a la glándula tiroides produciendo ruido de señal [29]. Las nanopartículas de arsénico han demostrado la capacidad de matar células cancerosas con menor citotoxicidad que otras formulaciones de arsénico [30].

4. Toxicidad

El arsénico es un tóxico ambiental, conocido como carcinógeno y aterógeno en seres humanos, pero sus mecanismos patogénicos no se han esclarecido completamente. El arsénico causa mortalidad; los problemas asociados incluyen enfermedades cardíacas, respiratorias, gastrointestinales, hepáticas, nerviosas y renales [18, 31].

La investigación sobre la importancia biológica de las especies de arsénico en los sistemas vivos debe abarcar no solo la caracterización química del conjunto completo de especies que contienen arsénico (**arsenoma**), sino también la distinción entre todos los metabolitos que

contienen arsénico (**arsenoboloma**) y aquellas especies que contienen arsénico que participan directamente en procesos específicos, beneficiosos o perjudiciales (**arsenobioloma**) [32].

Las formas inorgánicas [arsenito, As(III); arseniato, As(V)] (iAs) son las más tóxicas; la exposición a niveles altos puede ser fatal. De hecho, el arsénico inorgánico se considera un carcinógeno humano (tipo 1A) y un potente disruptor endocrino [23]. Esto ha sido corroborado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS: *United States Department of Health and Human Services*), EPA, la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR: *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC: *International Agency for Research on Cancer*) [31, 33, 34].

La inhalación del gas arsina (AsH_3), que es la forma más tóxica de arsénico, causa una enfermedad multisistémica que comienza de 2 a 24 horas después de la inhalación. Los síntomas corresponden a malestar gastrointestinal, dolor de cabeza, debilidad, dificultad para respirar, disfunción renal y hepática, y destrucción de glóbulos rojos [35].

La toxicidad del arsénico está relacionada con su solubilidad y se ve afectada por el pH. El arsenito u orto-arsenito (AsO_3^{-3}) es más soluble que el arseniato (AsO_4^{-3}) y es más tóxico; sin embargo, a un pH más bajo, el arseniato se vuelve más móvil y tóxico. Los arseniatos son una fuente importante de contaminación por arsénico de las aguas subterráneas en regiones con altos niveles de minerales de arsénico de origen natural [36]. A nivel mitocondrial, el arseniato desacopla la síntesis de ATP al unirse al ADP en presencia de succinato, formando así un compuesto inestable que finalmente resulta en una disminución de la ganancia neta de ATP [37]. Los metabolitos de arsenito (III), por otro lado, tienen un efecto limitado en la producción de ATP en los glóbulos rojos [37].

El arsénico presenta toxicidad debido a ser un potente disruptor enzimático que causa disfunción metabólica generalizada y citotoxicidad; además, por mimetismo con el fosfato puede actuar negativamente sobre la fosforilación oxidativa y también puede causar genotoxicidad. En particular, el arsenito (As(III)), altera la función enzimática al formar quelatos estables con los grupos sulfhidrilo (-SH) vicinales (ditioles) que inactivan permanentemente (inhibición suicida) a las enzimas, como la piruvato deshidrogenasa (PDH) y la *alfa*-cetoglutarato deshidrogenasa; así se afecta negativamente el metabolismo energético (ciclo de Krebs). La PDH cataliza la oxidación del piruvato a acetil-CoA por NAD^+ ; al inhibir a la enzima PDH, se limita la producción de ATP en la cadena de transporte de electrones, así como la producción de intermediarios de la gluconeogénesis [37]. Es decir que se altera el sistema energético de la célula, lo que provoca apoptosis celular. El arsenito

inhibe no solo la formación de acetil-CoA, sino también la de la enzima succínico deshidrogenasa. La enzima piruvato deshidrogenasa (PDH) también es inhibida por unión del ácido monometilarsonioso (MMAIII: *monomethylarsonous acid*; $(\text{CH}_3)\text{As}(\text{OH})_2$) al grupo tiol del cofactor ácido lipoico [37]. MMAIII es un metabolito del arsénico(III) más tóxico que el arsenito inorgánico, formado durante la metilación del arsénico inorgánico.

En realidad, los compuestos de arsénico interrumpen la producción de ATP a través de varios mecanismos. A nivel del ciclo de Krebs o del ácido cítrico, el arsénico inhibe a la piruvato deshidrogenasa y, al competir con el fosfato, desacopla a la fosforilación oxidativa, inhibiendo así la reducción energética de NAD^+ , la respiración mitocondrial y la síntesis de ATP. También aumenta la producción de peróxido de hidrógeno, lo que podría formar especies reactivas de oxígeno (ROS: *reactive oxygen species*) y provocar estrés oxidativo. Estas interferencias metabólicas provocan la muerte por fallo orgánico multisistémico, probablemente por muerte celular necrótica, no por apoptosis.

Asimismo, el arseniato ($\text{As}(\text{V})$) puede reemplazar al fosfato en muchas reacciones de numerosas vías metabólicas [37] formando intermediarios inestables, interfiriendo así en la producción de ATP y desacoplando a la fosforilación oxidativa. El reemplazo del fosfato por arseniato se inicia cuando el arseniato reacciona con la glucosa y el gluconato *in vitro*, formando glucosa-6-arseniato y 6-arsenogluconato, que actúan como análogos de la glucosa-6-fosfato y el 6-fosfogluconato. A nivel de sustrato, durante la glucólisis, la glucosa-6-arseniato se une como sustrato a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y también inhibe a la hexoquinasa mediante retroalimentación negativa [37]. Este mecanismo podría explicar la debilidad muscular observada en la intoxicación crónica por arsénico.

El arseniato limita la generación de ATP ya que en la reacción de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, el arseniato ataca al tioéster de la enzima formando un anhídrido inestable (1-arseniato-3-fosfo-*D*-glicerato), mediante la reacción con *D*-gliceraldehído-3-fosfato. El anhídrido generado se hidroliza espontáneamente debido a la mayor longitud de enlace de As-O en comparación con P-O [37]. Por lo tanto, se inhibe la formación de ATP en la glicólisis, y en simultáneo se evita la reacción de la fosfoglicerato quinasa. Además, la formación de 2,3-bisfosfoglicerato en los eritrocitos podría verse afectada, seguida de una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y, subsiguientemente, un aumento de la cianosis.

Las partículas submitocondriales sintetizan adenosina-5'-difosfato-arseniato a partir de ADP y arseniato en presencia de succinato [38]. Por lo tanto, mediante diversos mecanismos, el arseniato provoca un deterioro de la respiración celular y, en consecuencia, va agotando la

formación de ATP como se observa en las células expuestas y en los hallazgos histopatológicos de hinchazón (*swelling*) mitocondrial y celular, agotamiento de glicógeno en las células del hígado y cambio graso en el hígado, el corazón y el riñón [38].

Por último, el arsénico también puede alterar la expresión génica y las modificaciones proteicas, provocando genotoxicidad. La genotoxicidad implica la inhibición de la reparación y la metilación del ADN por inhibición de las enzimas reparadoras del ADN que se encuentran en las células [39]. Sus efectos co-mutagénicos podrían explicarse por la interferencia con la reparación por escisión de bases y nucleótidos, eventualmente a través de la interacción con las estructuras de dedos de zinc [40]. Se demostró que las especies trivalentes metiladas de arsénico como MMA(III) y DMA(III) son genotóxicas directas al efectuar escisiones en el ADN superenrollado ϕ X174 [41]. El ácido dimetilarsínico, DMA(V) causa roturas de la cadena sencilla de ADN debido a la inhibición de las enzimas reparadoras a niveles de 5 a 100 mM en células epiteliales humanas de tipo II [42, 43].

La genotoxicidad del arsénico se demostró que se relaciona con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) durante su biotransformación [44]. DMA(III) puede formar ROS por reacción con el oxígeno molecular [45]. Los metabolitos resultantes son el radical dimetilarsénico y el radical peroxilo de dimetilarsénico [46]. Más aún, el arsénico podría causar estrés oxidativo al agotar los antioxidantes celulares, especialmente los que contienen grupos tiol. En cultivos celulares, se demostró que el arsénico trivalente incrementa el estrés oxidativo en diversas células de mamíferos, y esta asociación podría estar estrechamente relacionada con el desarrollo de enfermedades relacionadas con el arsénico [47]. Para investigar el efecto de la exposición al arsénico sobre el estrés oxidativo en humanos, se realizó un estudio poblacional encontrando una asociación positiva entre la concentración de arsénico en sangre entera de los sujetos del estudio y el nivel plasmático de oxidantes reactivos y una relación inversa con la capacidad antioxidante plasmática [47]. También en este estudio se mostró que cuanto menor es la capacidad de metilación primaria del arsénico, menor es el nivel de capacidad antioxidante plasmática, lo cual indica que la metilación podría ser, de hecho, una vía de desintoxicación con respecto al estrés oxidativo. Estos resultados sugieren que la ingestión de agua de pozo contaminada con arsénico puede causar efectos nocivos al aumentar el nivel de oxidantes reactivos y disminuir la capacidad antioxidante en el plasma de los individuos. El estrés oxidativo persistente en sangre periférica podría ser un mecanismo subyacente a la carcinogénesis y la aterosclerosis inducidas por la exposición prolongada al arsénico [47]. En un estudio transversal se encontraron niveles elevados de peróxidos lipídicos séricos medios en individuos expuestos a

arsénico, que se correlacionaron con los niveles sanguíneos de arsénico inorgánico y metabolitos metilados, y con una correlación inversa con los niveles de sulfhidrilo no proteico (NPSH: *nonprotein sulfhydryl*) en sangre entera [48].

Para explorar el estrés oxidativo y su asociación con la metilación del arsénico, se realizaron estudios transversales en sujetos con alta y baja exposición al arsénico. Los niños y adultos con alta exposición al arsénico aumentaron significativamente las concentraciones urinarias de 8-OHdG, pero disminuyeron los niveles de GSH en sangre en comparación con los niños y adultos con baja exposición. Estos hallazgos muestran un vínculo entre la capacidad de metilación del arsénico y el estrés oxidativo en humanos y sugieren que los efectos adversos para la salud inducidos por el arsénico están relacionados con la metilación del arsénico a través del estrés oxidativo [49].

El efecto cancerígeno del arsénico se debe al estrés oxidativo inducido por el arsénico por la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS: *reactive oxygen species*) y especies reactivas de nitrógeno (RNS: *reactive nitrogen species*). Las ROS son producidas por la enzima NADPH oxidasa, que transfiere electrones del NADPH al oxígeno, sintetizando superóxido que puede reaccionar para formar peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual, a su vez, al reaccionar con algunos metales y metaloides produce un radical hidroxilo muy reactivo. Es decir que, la enzima NADPH oxidasa puede generar más ROS en presencia de arsénico, debido a que la subunidad p22phox, que es responsable de la transferencia de electrones, está sobre-regulada por el arsénico [50]. Las ROS estresan al retículo endoplasmático, lo que aumenta la cantidad de señales de respuesta de las proteínas desplegadas, conduciendo así a inflamación, proliferación celular y, a la muerte celular. Otro mecanismo por el cual las ROS causan muerte celular sería a través de la reorganización del citoesqueleto, que afecta a las proteínas contráctiles [50].

Cuando la cantidad de proteínas erróneas aumenta en exceso en condiciones de estrés del retículo endoplasmático, la respuesta a las proteínas desplegadas (UPR: *unfolded protein response*) es activada para aumentar la actividad de varios receptores responsables de la restauración de la homeostasis [50].

Las ROS destruyen a las mitocondrias, y liberan a las RNS debido a la reacción entre superóxidos y óxido nítrico (NO). Las RNS son también responsables de dañar al ADN en la intoxicación por arsénico [50]. El óxido nítrico (NO) es parte de la regulación celular, incluyendo el metabolismo celular, el crecimiento, la división y la muerte.

La teoría del estrés oxidativo permite explicar los sitios tumorales preferidos relacionados con la exposición al arsénico [51]. Teniendo en cuenta las vías de excreción, resultan

vulnerables los pulmones, donde existe una alta presión parcial de oxígeno, pues DMA(III) se excreta en estado gaseoso a través de ellos. Asimismo, dado que DMA se produzca por metilación en el hígado, se excrete por los riñones y posteriormente se almacene en la vejiga explica las otras localizaciones tumorales.

Con respecto a la metilación del ADN, algunos estudios sugieren que el arsénico interactúa con las metiltransferasas, lo que causa la inactivación de los genes supresores de tumores mediante hipermetilación; otros afirman que la hipometilación podría ocurrir debido a la falta de SAM, lo que resulta en una activación génica aberrante [52]. En un experimento con células de pulmón humano A549, de riñón UOK123, UOK109 y UOK121 expuestas a arsenito se aislaron ocho fragmentos de ADN diferentes mediante reacciones en cadena de la polimerasa con cebadores arbitrarios sensibles a la metilación. Seis de los fragmentos estaban hipermetilados y dos hipometilados [53].

La producción y acumulación de ROS puede provocar una expresión génica aberrante a bajas concentraciones y lesiones de lípidos, proteínas y ADN a concentraciones más altas, entrecruzamientos y aberraciones cromosómicas, lo que finalmente conduce a la muerte celular [43, 54]. Los niveles urinarios de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y 8-oxoguanina (8-OHdG) que es un biomarcador del daño del ADN por ROS, tras el tratamiento con DMA(V) resultaron ser significativamente mayores que en controles [55]. El daño oxidativo se demostró que se debe a la modificación de las nucleobases del ADN que causa mutaciones de las bases guanina-citosina (G:C) a timina-adenina (T:A); es una transversión ya que se reemplaza una purina por una pirimidina [56]. El arsénico inorgánico también puede causar roturas de cadenas de ADN incluso a bajas concentraciones [57]. En resumen, el arsénico causa modificaciones del ADN, como aneuploidía, formación de micronúcleos [58], anomalías cromosómicas [59], mutaciones por delección, intercambio de cromátidas hermanas y entrecruzamiento del ADN con proteínas [60]. Las aberraciones cromosómicas se explican por la sensibilidad de la proteína tubulina y del huso mitótico al arsénico. Además, favorece la mutagenicidad de otros carcinógenos [61]. Las observaciones histológicas confirman sus efectos sobre la integridad celular, la forma y la locomoción [62].

Es decir que, el arsénico es muy perjudicial para el sistema inmunitario innato y adaptativo [63]. Si el número de proteínas erróneas (proteínas desplegadas y mal plegadas aumenta), se activa un mecanismo adicional que desencadena la apoptosis [63].

Además, el arsénico provoca embarazos adversos por exposición intrauterina, mortalidad infantil [64, 65] y neurotoxicidad en el desarrollo con consecuencias cognitivas y conductuales por exposición en etapas tempranas de la vida [66, 67]. Sin embargo, en un

estudio transversal en escolares uruguayos no se observó asociación entre la exposición a bajos niveles de arsénico y las capacidades cognitivas generales [68]. No obstante, se ha demostrado que existe una relación dosis-dependiente entre la exposición perinatal al arsénico y la mortalidad infantil; es decir que, los bebés nacidos de personas expuestas a concentraciones más altas o durante períodos más prolongados tienen una mayor tasa de mortalidad [69, 70]. También se ha observado disminución del peso al nacer, encontrando que la expresión del gen *sFLT1* en las células de la sangre del cordón umbilical está asociada a la exposición materna al arsénico y a esa disminución. El aumento de la expresión de *sFLT1* resulta ser un marcador intermedio que apunta a la angiogénesis placentaria como una vía que vincula la exposición materna prenatal al arsénico con una disminución del peso al nacer [71].

Recientemente, un metanálisis sugiere que la exposición al arsénico puede influir negativamente en el volumen del semen, con efectos inconsistentes sobre la concentración y la motilidad, lo cual está avalado por el estrés oxidativo y la disrupción endocrina [72].

El trióxido de arsénico inorgánico presente en las aguas subterráneas afecta particularmente a los canales de potasio dependientes de voltaje (*voltage-gated potassium channels*) [73] alterando la función electrolítica celular, lo que causa trastornos neurológicos, episodios cardiovasculares como arritmia al aumentar el intervalo QT y acelerar la sobrecarga de calcio celular, neutropenia, hipertensión arterial [74], disfunción del sistema nervioso central, anemia y muerte.

Además, la exposición crónica al arsénico induce un alto estrés oxidativo, que puede afectar la estructura y función del sistema cardiovascular [75, 76]. La exposición crónica al arsénico sobre-regula la expresión del factor de necrosis tumoral α (TNF- α : *tumor necrosis factor- α*), la interleuquina 1 (IL-1), la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule-1*) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*), induciendo la patogénesis cardiovascular [77]. También se ha demostrado que el arsénico induce hipertrofia cardíaca al activar ciertos factores de transcripción implicados en la remodelación patológica del corazón [78]. Estudios de cultivo de tejidos han demostrado que los compuestos de arsénico bloquean los canales IKr e Iks y, al mismo tiempo, activan los canales IK-ATP.

En realidad, el estrés oxidativo generado por el arsénico se ha demostrado que puede alterar las vías de transducción de señales de los factores de transcripción nuclear como: los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs: *peroxisome proliferator-activated receptors*), la proteína activadora-1 (AP-1: *Activator Protein-1*) y el factor nuclear

kappa B (NF- κ B: *nuclear factor kappa B*) [79, 80], así como las citoquinas proinflamatorias IL-8 y TNF- α [79-82]. Esta interferencia del estrés oxidativo con las vías de transducción de señales puede afectar los procesos fisiológicos asociados con el crecimiento celular, el síndrome metabólico X, la homeostasis de la glucosa, el metabolismo lipídico, la obesidad, la resistencia a la insulina, la inflamación y la diabetes-2 [83-85]. Estudios epidemiológicos han demostrado una correlación entre el consumo crónico de agua potable contaminada con arsénico y la incidencia de diabetes tipo 2 [80]. Recientemente, se han dilucidado las funciones fisiológicas de los PPARs en la ω -hidroxilación de ácidos grasos y la inhibición de factores de transcripción pro-inflamatorios (NF- κ B y AP-1), citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, -6, -8, -12 y TNF- α), moléculas de adhesión celular como ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) y VCAM-1, óxido nítrico sintasa inducible (iNOS: *inducible Nitric Oxide synthase*), óxido nítrico pro-inflamatorio (NO) y factores anti-apoptóticos [80, 83, 85, 86].

Asimismo, se ha observado que la exposición al arsénico induce aterosclerosis al aumentar la agregación plaquetaria y disminuir la fibrinólisis. La exposición al arsénico es clave en la patogénesis de la disfunción endotelial vascular, ya que los compuestos de arsénico (III) monometilados inhiben a la óxido nítrico sintasa endotelial, lo que disminuye la generación y biodisponibilidad de óxido nítrico [50]. O sea que, en casos de exposición crónica al arsénico, los niveles de óxido nítrico se agotan, debido a las reacciones del superóxido. Hace tiempo, se demostró que concentraciones de As(III), sustancialmente inferiores a las requeridas para la inhibición de la proteasa lisosomal catepsina L en la línea de células B TA3, fueron suficientes para desencadenar la apoptosis en la misma línea de células B, mientras que esta última podría ser un mecanismo que media los efectos inmunosupresores [87]. Se demostró un aumento de la trombosis arterial en ratas, junto con aumento de los niveles de serotonina, tromboxano A₂ y proteínas de adhesión en plaquetas; las plaquetas humanas dieron respuestas similares [88].

Por último, se ha demostrado que el arsénico inhibe a la tiamina o vitamina B1, la cual actúa como coenzima en el metabolismo de carbohidratos, convirtiendo los alimentos en energía, fundamental para el funcionamiento cerebral, nervioso y muscular. Esto provoca un cuadro clínico similar a la deficiencia de tiamina [89]. Asimismo, la intoxicación con arsénico puede elevar los niveles de lactato y provocar acidosis láctica [90].

5. Intoxicaciones agudas y crónicas

La intoxicación provocada por los compuestos de arsénico o arsenicosis se puede dividir en aguda y crónica [91].

En la **intoxicación aguda** debida al arsénico aparecen los efectos inmediatos causados por la intoxicación, como dolores de cabeza, vómitos y sudoración. La intoxicación aguda afecta a la vía digestiva, presentándose como un cuadro gastrointestinal con dolores abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación, calambres abdominales y graves problemas de salud como diabetes tipo 2, problemas cardiovasculares, trastornos neurológicos, retraso en el desarrollo neuroconductual y diversos tipos de cáncer (piel, pulmón, vejiga, hígado, próstata y vasos sanguíneos) por ingesta prolongada a agua y alimentos contaminados [35, 92]. Los síntomas aparecen en minutos o bien muchas horas después de ingerir 100-300 mg de arsénico, si bien también pueden aparecer signos de intoxicación por absorción cutánea o por inhalar polvo de arsénico. En unas dos semanas de exposición se produce la pérdida de sensibilidad en el sistema nervioso periférico.

En la **intoxicación crónica** por ingestión de arsénico durante un tiempo prolongado y dosis repetitivas, los efectos tóxicos crónicos aparecen más tarde y de forma inesperada, como el daño orgánico. Una vez que aparecen, es demasiado tarde para prevenirlos. Por lo tanto, se deben tomar medidas tan pronto como se presenten los efectos tóxicos agudos. La intoxicación crónica provoca síntomas como: fatiga, gastroenteritis, leucopenia, anemia e hipertensión. Estudios epidemiológicos y mecanísticos han evidenciado su toxicidad en diferentes tipos de células, tejidos u órganos diana. Aparecen lesiones cutáneas (inicialmente hiperhidrosis; hiperqueratosis con callosidades en palmas y plantas), melanodermia, verrugas y leucodermia), alteraciones sistémicas (daños en distintos órganos: hígado, riñones, pulmones, vejiga y corazón y sistema nervioso) llevando a carcinomas de piel y órganos viscerales (pulmón, vejiga, laringe, riñón, próstata) [93] y efectos neurológicos y digestivos (síntomas como entumecimiento, hormigueo, y problemas de aprendizaje y memoria en niños). Se observan líneas de Mees en las uñas; ocurren abortos espontáneos y malformaciones congénitas [35].

La presencia de arsénico en el aire es muy común en las fundiciones y puede incidir en la prevalencia del cáncer de pulmón.

Se denomina HACRE (acrónimo de Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico) a la enfermedad grave causada por beber agua contaminada de manera natural con altos niveles de arsénico [94]. El HACRE se desarrolla progresivamente, comprometiendo diversos órganos y sistemas, principalmente la piel. Una de las complicaciones más importantes del HACRE es el desarrollo de neoplasias, principalmente tumores cutáneos [95]. Se ha

estudiado la epidemiología del HACRE en Argentina [94]. El síndrome es muy común en varios países del mundo, incluyendo España e Iberoamérica [96]. En Argentina, el arsénico se encuentra en varias provincias como Jujuy, Salta, Santiago del Estero, Chaco, Córdoba, Santa Fe, Buenos Aires, La Pampa, Formosa, Catamarca, La Rioja, Tucumán, San Luis, San Juan, Mendoza y Chubut, y en otras regiones, donde se consume agua subterránea que contiene arsénico [97].

6. Metabolismo y excreción

La principal vía de exposición es por ingesta o inhalación, de esta manera entra en el organismo y llega a las superficies epiteliales del tracto digestivo, del aparato respiratorio o de la piel donde se absorbe, entrando en el torrente sanguíneo y siendo transportado a los demás órganos, donde puede ocasionar daños permanentes.

Después de 24 horas de ingreso al organismo, el arsénico puede ser encontrado en hígado, riñón, pulmones, bazo y piel; en la piel se acumula debido a la fácil reacción con las proteínas.

El arsénico inorgánico y sus compuestos, al entrar en la cadena alimentaria, se metabolizan progresivamente y se produce la desintoxicación mediante metilación [98]. Esta metilación ocurre mediante reacciones alternas de metilación reductora y oxidativa, es decir, la reducción del arsénico pentavalente a trivalente seguida de la adición de grupos metilo [31].

En los mamíferos, la metilación se produce en el hígado mediante metiltransferasas, cuyos productos son el ácido dimetilarsinoso $((\text{CH}_3)_2\text{AsOH})$ y el ácido dimetilarsínico $((\text{CH}_3)_2\text{As}(\text{O})\text{OH})$, cuyos estados de oxidación son As(III) y As(V), respectivamente. Si bien no se ha dilucidado el mecanismo de metilación del arsénico en humanos, la fuente de metilo es la metionina, lo que sugiere la participación de la S-adenosilmetionina (SAM) [31]. La exposición a dosis tóxicas comienza cuando se excede o inhibe la capacidad de metilación del hígado.

En realidad, la metilación enzimática del arsénico es un proceso de desintoxicación; puede metilarse a metilarsenito, dimetilarsenito o trimetilarsenito, todos ellos trivalentes. La metilación es catalizada por la metiltransferasa de arsénico (AS3MT: *arsenic methyltransferase*) en mamíferos, que transfiere un grupo metilo del cofactor S-adenosilmetionina (SAM) al As(III). En la excreción de arsénico se producen múltiples pasos de metilación que pueden aumentar su toxicidad [99] debido a que MMeAsIII es un potente inhibidor de enzimas, como la glutatión peroxidasa [100], la glutatión reductasa, la piruvato deshidrogenasa [101] y la tiorredoxina reductasa [102].

El As(III) entra en las células a través de las acuaporinas 7 y 9, un tipo de acuagliceroporinas [103]. En cambio, los compuestos de As(V) utilizan transportadores de fosfato para entrar en las células [103]. El As(V) puede convertirse en As(III) mediante la enzima **purina nucleósido fosforilasa** [103]. Esto se clasifica como un paso de bioactivación, ya que, aunque el As(III) es más tóxico, se metila con mayor facilidad [104].

La principal vía de excreción de la mayoría de los compuestos de arsénico es la orina humana. Los principales metabolitos excretados en la orina de humanos expuestos al arsénico inorgánico son los ácidos arsénicos monometilados y dimetilados, junto con algo de arsénico inorgánico no metabolizado [31, 104]. Se ha demostrado que el compuesto monometilado es más reactivo y más tóxico que los compuestos de arsénico inorgánico para los hepatocitos humanos (hígado), los queratinocitos de la piel y las células epiteliales bronquiales (pulmones) [50].

7. Análisis y tratamiento

El diagnóstico de arsenicosis se basa en el análisis de orina, sangre, cabello y uñas [91]. La orina es el mejor biomarcador para la medición de arsénico inorgánico absorbido en los últimos días; se puede medir hasta el décimo día después de la exposición. Para un análisis preciso de una exposición aguda, es necesario realizar un análisis de orina en un plazo de 24 a 48 horas. En el cabello o uñas se puede medir la exposición a altos niveles de arsénico durante los últimos 6 a 12 meses.

El cabello es un posible bioindicador de la exposición al arsénico debido a su capacidad para almacenar oligoelementos (elementos traza) de la sangre. Se puede hacer la estimación temporal de la exposición ya que los elementos incorporados mantienen su posición durante el crecimiento del cabello. Este tipo de biomonitoring se logra con técnicas microanalíticas más recientes, como: la espectroscopía de fluorescencia de rayos X basada en radiación de sincrotrón (*synchrotron radiation-based X-ray fluorescence spectroscopy*) y la emisión de rayos X inducida por micropartículas (*microparticle-induced X-ray emission*). Los haces muy enfocados e intensos estudian pequeñas manchas en muestras biológicas, lo que permite el análisis a nivel microscópico junto con la especiación química. Este método se ha utilizado para monitorear los niveles de arsénico antes, durante y después del tratamiento con óxido de arsénico en pacientes con leucemia promielocítica aguda [105].

El tratamiento de la intoxicación aguda por arsénico se realiza con agentes quelantes como el ácido dimercaptosuccínico (succímero; DMSA) y sulfonato de dimercaptopropano (unitiol; ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico; DMPS) [106, 107], que secuestran al arsénico de

las proteínas sanguíneas. El efecto secundario más importante es la hipertensión. Estos agentes quelantes, como la anti-lewisita británica (BAL: *British Anti-Lewisite*; dimercaprol), surgieron como antídotos de compuestos de arsénico usados como armas químicas en la Primera Guerra Mundial como por ejemplo cloruro de dimetilarsénico. Estos antídotos se basan en la afinidad del As(III) por los ligandos tiolato (unidades de cisteína en las proteínas); una vez unidas al agente quelante, se pueden excretar y, así, los átomos de arsénico inorgánico libres se eliminan del organismo.

También se puede utilizar hemodiálisis en el tratamiento de la arsenicosis [108].

8. Rol de oligoelemento

El arsénico tiene una doble naturaleza ya que puede ser tanto un oligoelemento esencial en la nutrición, beneficioso en concentraciones mínimas, como también un potente agente tóxico o carcinógeno en concentraciones más altas [109, 110, 111]. Se conocen cada vez más estudios sobre la importancia de la nutrición con oligoelementos en diversas formas de estrés nutricional, metabólico, hormonal o fisiológico en animales y humanos [112]. Entre los aspectos beneficiosos, se demostró que el arsénico dietario afecta a procesos biológicos específicos, como la formación de criptas aberrantes inducida por dimetilhidrazina y la metilación del ADN hepático en ratas [111].

Existen evidencias de que el arsénico puede ser un nutriente beneficioso a niveles traza por debajo del nivel básico al que los organismos vivos están expuestos normalmente [113]. Es decir que, el arsénico es reconocido como un oligoelemento (elemento traza) esencial para la vida y su deficiencia puede dar lugar a diversas complicaciones [1, 114, 115]. La ingesta diaria promedio estimada de una persona para arsénico es de aproximadamente 12-50 µg por ingestión de carnes, pescados, vegetales y cereales [116]. Valores cercanos a 1000 µg se obtienen tras el consumo de pescados, crustáceos u hongos; pero generalmente contienen arsenobetaína, que es menos tóxica que el arsénico inorgánico [1, 17]. Por extrapolación de estudios en animales, la ingesta dietaria diaria de arsénico necesaria para prevenir la deficiencia o para proporcionar una acción beneficiosa en humanos es de 12-25 µg [116]. Otros autores establecen que el requerimiento diario necesario es de 5-50 µg por día [117]. Una ingesta diaria de hasta un miligramo de arsénico, dependiendo del alimento que se elija, se considera inofensiva. Pero se debe tener en cuenta que, según algunos estudios la dosis letal de As en adultos es 1-4 mg As/kg y para sus compuestos como AsH₃, As₂O₃, As₂O₅ la dosis varía entre 1,5 mg/kg y 500 mg/kg de masa corporal.

9. Arsénico en el agua

La presencia de arsénico en el agua potable puede ser el resultado de la disolución del mineral presente en cuencas hidrográficas cercanas a volcanes y naturalmente en el suelo por donde fluye el agua antes de su captación para uso humano; o bien, por vía antrópica por contaminación industrial o por pesticidas. El arsénico se presenta como As(III) (arsenitos) y As(V) (arseniato, abundante), de los cuales el arsenito es el más tóxico para el humano y el más difícil de remover de los cuerpos de agua.

El valor máximo permitido de arsénico en agua potable es de 10 microgramos por litro ($\mu\text{g/L}$) o 10 partes por billón (ppb) o 0,01 ppm, según el Código Alimentario Argentino [118], la Organización Mundial de la Salud [119], la normativa europea (UE) [120, 121] y la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. (EPA: *Environmental Protection Agency*) [122] y es de $10 \mu\text{g/m}^3$ en aire laboral según la Administración de Salud y Seguridad Ocupacional de EE.UU. (OSHA: *Occupational Safety and Health Administration*). La última Normativa Europea sobre calidad del aire corresponde a la Directiva 2024/2881 del Parlamento Europeo y del Consejo [123] y establece que los niveles de arsénico en el aire oscilan entre 0 y 1 ng/m^3 en zonas remotas, entre 0,2 y $1,5 \text{ ng/m}^3$ en zonas rurales, entre 0,5 y 3 ng/m^3 en zonas urbanas y hasta aproximadamente 50 ng/m^3 en las proximidades de zonas industriales. En base a estos datos, la Comisión Europea estimó que, en relación con los alimentos, el tabaquismo, el agua y el suelo, el aire contribuye con menos del 1 % de la exposición total al arsénico.

La Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades de EE. UU. (ATSDR: *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*) proporciona guías y resúmenes toxicológicos (como las ToxFAQs y Resúmenes de Salud Pública) [33, 34] que informan las normas de organismos como EPA y OSHA, que recomiendan niveles seguros basados en estudios de toxicidad que la ATSDR cataloga y difunde ampliamente. El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia y la Organización Mundial de la Salud proporcionaron una guía para la investigación y mitigación de la contaminación por arsénico [124].

El Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA) ha generado el Mapa de Arsénico para monitorear la presencia de arsénico en el agua de diversas regiones del país [125].

En el Código Alimentario Argentino, en el Capítulo XII, Bebidas Hídricas, Agua y Agua Gasificada, los Artículos 982 y 983 fueron modificados por Resolución Conjunta SPR e I N° 34/2012 y SAG y P N° 50/2012, mediante el cual se establece el valor máximo de arsénico en agua de bebida de $0,10 \text{ mg/l}$ [97]. Se confirmó en la última Resolución Conjunta 33/2023 [126].

Es un problema de salud pública que se previene asegurando el acceso a agua segura y haciendo conocer sus efectos crónicos en programas de educación para la salud.

El tratamiento de agua potable convencional está orientado a eliminar color, turbiedad y microorganismos. Esta eliminación se logra a través de una combinación adecuada de procesos de: coagulación, floculación, sedimentación, filtración y desinfección.

Las tecnologías utilizadas para eliminar el arsénico, además de coagulación y floculación, son: adsorción-coprecipitación usando sales de hierro y aluminio, adsorción en alúmina activada, ósmosis inversa, intercambio iónico y oxidación seguida de filtración o separación (por membrana). Otras tecnologías desarrolladas, en lugar de usar sales, emplean un proceso electroquímico que involucra electrodos de latón (Cu^{2+} y Zn^{2+}) y una fuente de poder que proporciona energía, con lo que se reduce la concentración de arsénico diluido abajo del nivel de detección del espectrofotómetro de absorción atómica [127]. Se conocen metodologías para la determinación y especiación de arsénico en aguas y suelos [128].

Más aún, recientemente, se han desarrollado en nuestro país investigaciones referidas a las metodologías de remoción de arsénico y flúor, en especial para mejorar la calidad del agua destinada a la producción pecuaria [129].

En las poblaciones con sistemas de distribución de agua por red, para disminuir el arsénico en el agua potable se usan técnicas de coagulación/filtración, ósmosis inversa, adsorción y la de intercambio iónico con resinas. El As(V) puede ser eliminado en forma efectiva por coagulación con sulfato de aluminio o hierro y por los procesos de ablandamiento con cal. Los coagulantes señalados se hidrolizan formando hidróxidos, sobre los cuales el As(V) se absorbe y coprecipita con otros iones metálicos [33, 34, 97].

En las poblaciones sin sistemas de distribución de agua por red se recomienda el uso de dispositivos domiciliarios basados en técnicas de adsorción o combinadas con procesos de sedimentación, como por ejemplo el uso de filtros con alúmina activada, hierro metálico o laterita en proceso batch, recipientes plásticos o cerámicos rellenos con hierro metálico y carbón vegetal. En particular, han resultado efectivos los filtros basados en la adsorción con óxidos de hierro para remover el arsénico del agua, como se muestra en un trabajo reciente [130].

Agradecimientos:

Los autores agradecen al entonces Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Argentina por las instalaciones de la biblioteca electrónica. A.B.P. y A.A.V. son Miembros Investigadores del CONICET.

Referencias:

1. Norman N.C. *Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Springer, **1998**; p. 50.
2. Podgorski J., Berg M. Global threat of arsenic in groundwater. *Science* **2020**; 368 (6493): 845-850.

3. Uher C. Chapter 5 Skutterudites: Prospective novel thermoelectrics. En: *Semiconductors and Semimetals*. Vol. 69, Elsevier, **2001**; pp. 139-253.
4. Zhao F., Han Y., Shi H., et al. Arsenic in the hyperaccumulator *Pteris vittata*: a review of benefits, toxicity, and metabolism. *Sci. Total Environ.* **2023**; 896: 165232.
5. Silverman J. How did a meteor make hundreds of people sick? **2025**.
<https://science.howstuffworks.com/>. Acceso en noviembre **2025**:
6. Rahman F.A., Allan D.L., Rosen C.J.; et al. Arsenic availability from chromated copper arsenate (CCA)-treated wood. *J. Environ. Qual.* **2004**; 33 (1): 173-180.
- 7.- EPA (U.S. Environmental Protection Agency) EPA's **2008** Report on the Environment. *The Environmental Protection Agency Act 2008 final report*. <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPURL>. Acceso en noviembre **2025**:
8. Peryea F.J. *Historical use of lead arsenate insecticides, resulting in soil contamination and implications for soil remediation*. Proceedings, 16th World Congress of Soil Science. Montpellier, France; 20-26 Aug. **1998**. Scientific registration n°: 274.
<https://web.archive.org/web/20081207174027/http://soils.tfrec.wsu.edu/leadhistory.htm>. Acceso en noviembre **2025**:
9. Hileman B. Arsenic in chicken production. *C&EN* **2007**; 34-35.
10. Food and Drug Administration (FDA) Arsenic-based animal drugs an poultry, **2022**.
<https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/arsenic-based-animal-drugs-and-poultry>. Acceso en noviembre **2025**:
11. Greengood N.N., Earnshaw A. *Chemistry of the Elements*. Butterworth-Heinemann, **1997**; pp. 547-599.
12. Gibaud S., Jaouen G. Arsenic-based drugs: from Fowler's solution to modern anticancer chemotherapy. En: Jaouen G., Metzler-Nolte N. (eds) *Medicinal Organometallic Chemistry. Topics in Organometallic Chemistry*. Vol. 32. Springer, Berlin, Heidelberg, **2010**; pp. 1-20.
13. Gavali S., Tonnus W., Linkermann A. Immunological consequences of arsenic trioxide-induced necrosis. *Cell. Mol. Immunol.* **2023**; 20 (3): 308-309.
14. Antman K.H. The history of arsenic trioxide in cancer therapy. *Oncologist* **2001**; 6 (Suppl 2): 1-2.
15. A.H. Forestry and the war in South Vietnam. *J. For.* **1971**; 69: 777-783.
16. Westing A.H. Herbicides in war: Current status and future doubt. *Biol. Conserv.* **1972**; 4 (5): 322-327.
17. Cullen W.R., Reimer K.J. Arsenic speciation in the environment. *Chem. Rev.* **1989**; 89 (4): 713-764.
18. Dopp E., Kligerman A.D., Diaz-Bone R.A. 7. Organoarsenicals. uptake, metabolism, and toxicity. En: *Organometallics in Environment and Toxicology*. Royal Society of Chemistry. **2010**; pp. 231-265.
19. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA J.* **2009**; 7 (10): 1351.
20. Braeuer S., Goessler W., Kameník J., et al. Arsenic hyperaccumulation and speciation in the edible ink stain bolete (*Cyanoboletus pulverulentus*). *Food Chem.* **2018**; 242: 225-231.
21. Borak J., Hosgood H.D. (2007) Seafood arsenic: implications for human risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 47 (2): 204-212.
22. Francesconi K.A., Edmonds J.S., Stick R.V. Arsenic compounds from the kidney of the giant clam *Tridacna maxima*: Isolation and identification of an arsenic-containing nucleoside. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**; 1 (11): 1349-1357.
23. Domene A., Rodríguez-Viso P., Sánchez A., et al. Chapter 10 - Arsenic through the gastrointestinal tract. En: Singh Flora S.J. (editor) *Handbook of Arsenic Toxicology*. Second Edition, Elsevier, **2023**; pp. 303-326.
24. Bentley R., Chasteen T.G. Microbial methylation of metalloids: arsenic, antimony, and bismuth. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2002**; 66 (2): 250-271.
25. Braeuer S., Borovička J., Goessler W. A unique arsenic speciation profile in *Elaphomyces* spp. ("deer truffles")—trimethylarsine oxide and methylarsonous acid as significant arsenic compounds". *Anal. Bioanal. Chem.* **2018**; 410 (9): 2283-2290.
26. Büscher P., Cecchi G., Jamonneau V., et al. Human African trypanosomiasis. *Lancet* **2017**; 390 (10110): 2397-2409.

27. EPA, Environmental Protection Agency. Monosodium Methanearsonate (MSMA), an Organic Arsenical. Last updated on July 23, **2025**. [epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/monosodium-methanearsonate-msma-organic-arsenical](https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/monosodium-methanearsonate-msma-organic-arsenical). Acceso en noviembre **2025**:
28. Grund S.C.; Hanusch K., Wolf H.U. *Arsenic and Arsenic Compounds*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., **2008**.
29. Jennewein M., Lewis M.A., Zhao D., *et al.* Vascular imaging of solid tumors in rats with a radioactive arsenic-labeled antibody that binds exposed phosphatidylserine. *Clin. Cancer Res.* **2008**; 14 (5): 1377-1385.
30. Subastri A., Arun V., Sharma P., *et al.* Synthesis and characterisation of arsenic nanoparticles and its interaction with DNA and cytotoxic potential on breast cancer cells. *Chem. Biol. Interact.* **2018**; 295: 73-83.
31. IARC Monographs *Arsenic in drinking water*. World Health Organization **2025**; 84: 41-267.
32. Pereira F.J., López R., Aller A.J. Arsenome, arsenobolome, and arsenobiolome. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**; 26 (21): 10761.
33. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. (ATSDR: *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*). **2025**. Resúmenes de Salud Pública – Arsénico (Arsenic). https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs2.html. Acceso en noviembre **2025**:
34. ATSDR. 2025 ToxFAQs™ – Arsénico (Arsenic). https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts2.html. Acceso en noviembre **2025**:
35. Mahajan P.V. *Heavy Metal Intoxication*. Nelson Textbook of Pediatrics, 21 ed., Elsevier, **2020**; pp. 3792–3796.
36. Smedley P.L.; Kinniburgh D.G. A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Appl. Geochem.* **2002**; 17 (5): 517-568.
37. Hughes M.F. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol. Lett.* **2002**; 133 (1): 1–16.
38. Gresser M.J. ADP-arsenate. Formation by submitochondrial particles under phosphorylating conditions. *J. Biol. Chem.* **1981**; 256 (12): 5981–5983.
39. Kojima Y., Machida Y.J. DNA–protein crosslinks from environmental exposure: Mechanisms of formation and repair. *Environ. Mol. Mutagen.* **2020**; 61 (7): 716-729.
40. Hartwig A., Schwerdtle T. Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicol. Lett.* **2002**; 127 (1–3): 47–54.
41. Mass M.J., Tennant A., Roop B.C., *et al.* Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**; 14 (4): 355–361.
42. Yamanaka K., Hayashi H., Tachikawa M., *et al.* Metabolic methylation is a possible genotoxicity-enhancing process of inorganic arsenics. *Mutat. Res.* **1997**; 394 (1-3): 95-101.
43. Bau D.T., Wang T.S., Chung C.H., *et al.* Oxidative DNA adducts and DNA-protein cross-links are the major DNA lesions induced by arsenite. *Environ. Health Perspect.* **2002**; 110 (Suppl 5): 753-756.
44. Jomova K., Jenisova Z. Arsenic: Toxicity, oxidative stress and human disease. *J. Appl. Toxicol.* **2011**; 31 (2): 95–107.
45. Ahmad R., Alam K., Ali R. Antigen binding characteristics of antibodies against hydroxyl radical modified thymidine monophosphate. *Immunol. Lett.* **2000**; 71 (2): 111–115.
46. Yamanaka K., Hoshino M., Okamoto M., *et al.* Induction of DNA damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics, is for the major part likely due to its peroxyl radical. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**; 168 (1): 58–64.
47. Wu M.M., Chiou H.Y., Wang T.W., *et al.* Association of blood arsenic levels with increased reactive oxidants and decreased antioxidant capacity in a human population of northeastern Taiwan. *Environ. Health Perspect.* **2001**; 109 (10): 1011–1017.
48. Pi J., Yamauchi H., Kumagai Y., *et al.* Evidence for induction of oxidative stress caused by chronic exposure of Chinese residents to arsenic contained in drinking water. *Environ. Health Perspect.* **2002**; 110 (4): 331–336.
49. Xu Y., Wang Y., Zheng Q., *et al.* Association of oxidative stress with arsenic methylation in chronic arsenic-exposed children and adults. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2008**; 232 (1): 142-149.
50. Petrick J.S., Ayala-Fierro F., Cullen W.R., *et al.* Monomethylarsonous acid (MMAIII) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2000**; 163 (2): 203–207.

51. Kitchin K.T. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2001**; 172 (3): 249–261.
52. Goering P.L., Aposhian H.V., Mass M.J., et al. The enigma of arsenic carcinogenesis: role of metabolism. *Toxicol. Sci.* **1999**; 49 (1): 5–14.
53. Zhong C.X., Mass M.J. Both hypomethylation and hypermethylation of DNA associated with arsenite exposure in cultures of human cells identified by methylation-sensitive arbitrarily-primed PCR. *Toxicol. Lett.* **2001**; 122 (3): 223–234.
54. Liu S.X. Induction of oxyradicals by arsenic: Implication for mechanism of genotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**; 98 (4): 1643–1648.
55. Yamanaka K., Mizol M., Kato K., et al. Oral administration of dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenic, in mice promotes skin tumorigenesis initiated by dimethylbenz(a)anthracene with or without ultraviolet B as a promoter. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**; 24 (5): 510–514.
56. Grollman A.P., Moriya M. Mutagenesis by 8-oxoguanine: An enemy within. *Trends Genet.* **1993**; 9 (7): 246–249.
57. Martinez V.D., Vucic E.A. Arsenic biotransformation as a cancer promoting factor by inducing DNA damage and disruption of repair mechanisms. *Mol. Biol. Int.* **2011**; 2011: 718974.
58. Gonsebatt M.E., Vega L., Salazar A.M., et al. Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. *Mutat. Res.* **1997**; 386 (3): 219–228.
59. Mäki-Paakkanen J., Kurtio P., Paldy A., et al. Association between the clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water. *Environ. Mol. Mutagen.* **1998**; 32 (4): 301–313.
60. Rossman T.G. Mechanism of arsenic carcinogenesis: An integrated approach. *Mutat. Res.-Fund. Mol. Mech. Mutagen.* **2003**; 533 (1–2): 37–65.
61. Li J.H., Rossman T.G. Comutagenesis of sodium arsenite with ultraviolet radiation in Chinese hamster V79 cells. *Biol. Met.* **1991**; 4 (4): 197–200.
62. Bernstam L., Nriagu J. Molecular aspects of arsenic stress. *J. Toxicol. Environ. Health Part B* **2000**; 3 (4): 293–322.
63. Hunt K.M., Srivastava R.K., Elmetts C.A., et al. The mechanistic basis of arsenicosis: Pathogenesis of skin cancer. *Cancer Lett.* **2014**; 354 (2): 211–219.
64. Farzan S.F., Karagas M.R., Chen Y. In utero and early life arsenic exposure in relation to long-term health and disease. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2013**; 272 (2): 384–390.
65. Quansah R., Armah F.A., Essumang D.K., et al. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* **2015**; 123 (5): 412–421.
66. Tolins M., Ruchirawat M., Landrigan P. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure. *Ann. Glob. Health* **2014**; 80 (4): 303–314.
67. Shih Y.H., Islam T., Hore S.K., et al. Associations between prenatal arsenic exposure with adverse pregnancy outcome and child mortality. *Environ. Res.* **2017**; 158: 456–461.
68. Desai G., Barg G., Queirolo E.I., et al. A cross-sectional study of general cognitive abilities among Uruguayan school children with low-level arsenic exposure, potential effect modification by methylation capacity and dietary folate. *Environ. Res.* **2018**; 164: 124–131.
69. Rahman A., Persson L., Nermell B., et al. Arsenic exposure and risk of abortion, stillbirth and infant mortality. *Epidemiology* **2010**; 21 (6): 797–804.
70. Bloom M.S., Surdu S., Neamtii I.A., et al. Maternal arsenic exposure and birth outcomes: a comprehensive review of the epidemiologic literature focused on drinking water. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2014**; 217 (7): 709–719.
71. Remy S., Govarts E., Bruckers L., et al. Expression of the sFLT1 gene in cord blood cells is associated to maternal arsenic exposure and decreased birth weight. *PLoS One* **2014**; 9 (3): e92677.
72. Gautam R., Priyadarshini E., Maan P., et al. Exploring the association between arsenic exposure and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *J. Hum. Reprod. Sci.* **2025**; 18 (4): 197–207.
73. Zhou J., Wang W., Wei Q.F., et al. Effects of arsenic trioxide on voltage-dependent potassium channels and on cell proliferation of human multiple myeloma cells. *Chin. Med. J.* **2007**; 120 (14): 1266–1269.

74. Konduri G.G., Bakhutashvili I., Eis A., *et al.* Impaired voltage gated potassium channel responses in a fetal lamb model of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr. Res.* **2009**; 66 (3): 289–294.
75. Ameer S.S., Engström K., Harari F., *et al.* The effects of arsenic exposure on blood pressure and early risk markers of cardiovascular disease: Evidence for population differences. *Environ. Res.* **2015**; 140: 32–36.
76. Lundin K.K., Qadeer Y.K., Wang Z., *et al.* Contaminant metals and cardiovascular health. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2023**; 10 (11): 450.
77. Balakumar P., Kaur J. Arsenic exposure and cardiovascular disorders: an overview. *Cardiovasc. Toxicol.* **2009**; 9 (4): 169–176.
78. Kabir R., Sinha P., Mishra S., *et al.* Inorganic arsenic induces sex-dependent pathological hypertrophy in the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2021**; 320 (4): H1321–H1336.
79. Hu Y., Jin X., Snow E.T. Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF- κ B DNA binding activity and related gene expression. *Toxicol. Lett.* **2002**; 133 (1): 33–45.
80. Galetovic Carabantes A., de Fernicola N.A.G.G. Arsénico en el agua de bebida: un problema de salud pública. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2003**; 39 (4): 365–372.
81. Carey A.L., Lamont B., Andrikopoulos S., *et al.* Interleukin-6 gene expression is increased in insulin-resistant rat skeletal muscle following insulin stimulation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**; 302 (4): 837–840.
82. Fischer C.P., Perstrup L.B., Berntsen A., *et al.* Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans. *Clin. Immunol.* **2005**; 117 (2): 152–160.
83. Kota B.P., Huang T.H., Roufogalis B.D. An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol. Res.* **2005**; 51 (2): 85–94.
84. Luquet S., Gaudel C., Holst D., *et al.* Roles of PPAR *delta* in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diabetes. *Biochim. Biophys. Acta* **2005**; 1740 (2): 313–317.
85. Moraes L.A., Piqueras L., Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol. Ther.* **2006**; 110 (3): 371–385.
86. Hara K., Okada T., Tobe K., *et al.* The Pro12Ala polymorphism in PPAR *gamma*2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**; 271 (1): 212–216.
87. Harrisson J.W., Packman E.W., Abbott D.D. Acute oral toxicity and chemical and physical properties of arsenic trioxides. *AMA Arch. Ind. Health* **1958**; 17 (2): 118–123.
88. Lee M.Y., Bae O.N., Chung S.M., *et al.* Enhancement of platelet aggregation and thrombus formation by arsenic in drinking water: a contributing factor to cardiovascular disease. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2002**; 179 (2): 83–88.
89. Singh A.P., Goel R.K., Kaur T. Mechanisms pertaining to arsenic toxicity. *Toxicol. Int.* **2011**; 18 (2): 87–93.
90. Zhao F., Severson P., Pacheco S., *et al.* Arsenic exposure induces the Warburg effect in cultured human cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2013**; 271 (1): 72–77.
91. Ratnaike R.N. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad. Med. J.* **2003**; 79 (933): 391–396.
92. Chen Q.Y., Costa M. Arsenic: a global environmental challenge. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2021**; 61: 47–63.
93. Organización Mundial de la Salud (OMS) *Cáncer*. **2022**. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acceso en noviembre **2025**:
94. Nonna S. *Hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE). Epidemiología del HACRE en Argentina. Estudio colaborativo multicéntrico*. Dra. Nonna S. Coordinadora. Unidad de Investigación y Desarrollo Ambiental Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable de la Nación. Buenos Aires, **2006**.
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2006_epidemiologia_del_hacre_en_argentina.pdf. Acceso en noviembre **2025**:
95. Gaioli M., González D.E., Amoedo D. Hidroarsenicismo crónico regional endémico: un desafío diagnóstico y de prevención. *Chronic endemic regional hydroarsenicism: a challenge for diagnosis and prevention. Arch. Argent. Pediatr.* **2009**; 107 (5): 467–473.
96. Bundschuh J., Pérez Carrera A., Litter M. (editores). *IBEROARSEN: Distribución del arsénico en las regiones Ibérica e Iberoamericana*. Editado por CYTED. Impreso en Argentina, **2008**.

97. Asociación Toxicológica Argentina. Serie: Salud Ambiental en pocas palabras. N° 1. *Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE)*. Autora: Yanicelli M.T. Revisores: Rivero S., Benítez R., de Titto E. Edición **2015**. https://www.toxicologia.org.ar/wp-content/uploads/2017/04/1_hacre.pdf. Acceso en noviembre **2025**.
98. Sakurai T. Biomethylation of arsenic is essentially detoxicating event. *J. Health Sci.* **2003**; 49 (3): 171–178.
99. Stýblo M., Drobná Z., Jaspers I., et al. The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: A research update. *Environ. Health Perspect.* **2002**; 110 (Suppl 5): 767–771.
100. Chouchane S., Snow E.T., Snow E.T. *In vitro* effect of arsenical compounds on glutathione-related enzymes. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**; 14 (5): 517–522.
101. Petrick J.S., Jagadish B., Mash E.A., et al. Monomethylarsonous acid (MMA^{III}) and arsenite: LD₅₀ in hamsters and *in vitro* inhibition of pyruvate dehydrogenase. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**; 14 (6): 651–656.
102. Lin L.S., Thomas D.J., Cullen W.R., et al. Arsenicals inhibit thioredoxin reductase in cultured rat hepatocytes. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**; 14 (3): 305–311.
103. Kumagai Y., Sumi D. Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2007**; 7: 243–262.
104. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* **2002**; 181–182: 211–217.
105. Nicolis I., Curis E., Deschamps P., et al. Arsenite medicinal use, metabolism, pharmacokinetics and monitoring in human hair. *Biochimie* **2009**; 91 (10): 1260–1267.
106. Kosnett M.J. The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. *J. Med. Toxicol.* **2013**; 9 (4): 347–354.
107. Andersen O., Aaseth J. A review of pitfalls and progress in chelation treatment of metal poisonings. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2016**; 38: 74–80.
108. Vahidnia A., van der Voet G., de Wolff F. Arsenic neurotoxicity A review. *Hum. Exp. Toxicol.* **2007**; 26 (10): 823–832.
109. Nielsen F.H. New essential trace elements for the life sciences. *Biol Trace Elem Res* **1990**; 26, 599–611.
110. Klaassen C., Watkins J. *Casarett and Doull's Essentials of Toxicology*. McGraw-Hill, **2003**; p. 512.
111. Uthus E.O., Davis C. Dietary arsenic affects dimethylhydrazine-induced aberrant crypt formation and hepatic global DNA methylation and DNA methyltransferase activity in rats. *Biol. Trace Elem. Res.* **2005**; 103 (2): 133–145.
112. Anke M., Müller R., Schäffer U. Recent Progress in exploring the essentiality of the non-metallic ultratrace element arsenic to the nutrition of animals and man. *Biomed. Res. Trace Elements* **2005**; 16 (3): 188–197.
113. Wilcox D.E. Arsenic. Can this toxic metalloid sustain life? En: *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. Metal Ions in Life Sciences*. Sigel A., Helmut Sigel H., Sigel R.K.O. (eds.). Vol. 13. Springer, **2013**; pp. 475–498.
114. Uthus E.O. Evidency for arsenical essentiality. *Environ. Geochem. Health* **1992**; 14: 55–58.
115. Uthus E.O. Arsenic essentiality and factors affecting its importance. En: Chappell W.R., Abernathy C.O., Cothorn C.R. (eds.) *Arsenic Exposure and Health*. Northwood, UK: Science and Technology Letters, **1994**; pp. 199–208.
116. Uthus E.O., Seaborn C.D. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for dietary recommendations of the other trace elements. *J. Nutr.* **1996**; 126 (9): 2452S–2459S.
117. Emsley J. *Parfum, Portwein, PVC ...: Chemie im Alltag*. Kellersohn T. (Traductor). Wiley Verlag, Weinheim, **2003**; p. 274–275.
118. Código Alimentario Argentino. Marco Normativo. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca, Ministerio de Economía, Argentina, 2025. <https://alimentosargentinos.magyp.gob.ar/HomeAlimentos/marco-normativo/codigo-alimentario-argentino.php>. Acceso en noviembre **2025**.
119. Organización Mundial de la Salud (OMS) Arsénico. **2022**. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/arsenic>. Acceso en noviembre **2025**.

120. Directiva del Parlamento Europeo. Directive 2000/60/Ec of The European Parliament and of The Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy (OJ L 327, 22.12.2000, p. 1). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000L0060-20140101>. Acceso en noviembre **2025**:
121. European Food Safety Authority (EFSA) *PLS: Actualización de la evaluación de riesgos del arsénico inorgánico en los alimentos*. **2024**. Autoridad europea de seguridad alimentaria. <http://www.efsa.europa.eu/>. Acceso en noviembre **2025**:
122. Environmental Protection Agency (EPA) *Ground water and drinking water*. **2025**. <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water>. Acceso en noviembre **2025**:
123. Normativa europea sobre calidad del aire. Directiva 2024/2881 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de **2024** sobre la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa. <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/normativa-calidad-del-aire/normativa-europea.html>. Acceso en noviembre **2025**:
124. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia y Organización Mundial de la Salud. *Arsenic primer: Guidance on the investigation and mitigation of arsenic contamination*. Nueva York, **2018**.
125. Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA) Mapa de Arsénico. <https://mapa-de-arsenico.web.app/>. Acceso en noviembre **2025**:
126. Resolución Conjunta 33 / 2023. Sanción: 04-12-2023. Publicada en el Boletín Oficial: 06-12-**2023**. Modificación del Código Alimentario Argentino. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-33-2023-394636/texto>. Acceso en noviembre **2025**.
127. Vera-Aguilar E., López-Sandoval E., Godina-Nava J.J., *et al.* Arsenic removal from zimapan contaminated water monitored by the Tyndall effect. *J. Environ. Prot.* **2015**; 6 (5): 538-551.
128. Litter M.I., Armienta M.A., Farías S.S. (editores) *IBEROARSEN. Metodologías analíticas para la determinación y especiación de arsénico en aguas y suelos*. Editado por CYTED. Impreso en Argentina. Octubre **2009**.
129. Corroto C., Iriel A., Fernández Cirelli A., *et al.* Metodologías de remoción de arsénico y flúor y su aplicabilidad en el mejoramiento de la calidad del agua destinada a producción pecuaria. Arsenic and fluoride removal from water used in livestock production. *In. Vet.* **2021**; 23 (1): 1-8.
130. Szewczuk V.D., Cañellas C.O., Vitale A.A., Pomilio A.B. Desarrollo de un sistema eficiente para eliminar arsénico y otros metales pesados de aguas de consumo y de efluentes industriales. Afinidad de los óxidos e hidróxidos de hierro con los metales pesados. *An. Asoc. Quím. Argent.* **2025**; 112 (2).

--



Anales de la
Asociación
Química Argentina

Desarrollo de un Sistema Eficiente para Eliminar Arsénico y Otros Metales Pesados de Aguas de Consumo y de Efluentes Industriales. Afinidad de los Óxidos e Hidróxidos de Hierro con los Metales Pesados

Víctor D. Szewczuk ^{1*}, Carlos O. Cañellas ², Arturo A. Vitale ³ y Alicia B. Pomilio ³

¹ Cromaquim SRL, República Argentina 2815, B1823DJO Valentín Alsina, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

² Tecnocnuclear, Arias 4176, C1430CRP Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Laboratorio de Química y Bioquímica Estructural, Departamento de Bioquímica Clínica, Área Hematología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, C1120AAF Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia a: Dr. Víctor Daniel Szewczuk: e-mail: victor.szewczuk@gmail.com

Resumen:

En este trabajo se busca desarrollar un sistema eficiente y reproducible a diversas escalas que permita eliminar arsénico de las aguas de consumo y, eventualmente, de los efluentes de origen industrial. Para ello, se usaron sistemas basados en la afinidad que poseen distintos óxidos e hidróxidos de hierro con los metales pesados. Se forman estructuras bidentadas muy estables que se van internalizando pasando a formar parte de la estructura cristalográfica del óxido e hidróxidos de hierro eliminando el contaminante en forma permanente. Se analizaron muestras de agua provenientes de las siguientes localidades de Argentina: 9 de julio, Torquinst, Chascomús, Monte Grande, Bell Ville, Morrison, Monte Leña, Salto, Luján, Moreno, Tigre, Chivilcoy y otras de concentración conocida preparadas en nuestros laboratorios. Se determinó la concentración de arsénico por el método de formación de hidruro de arsénico que reacciona con el dietilditiocarbamato de plata formando un compuesto rojizo cuya intensidad de color, medida espectrofotométricamente a 530 nm, es proporcional a la concentración de arsénico en la muestra. Para la construcción de los lechos filtrantes se utilizaron los siguientes minerales: goetita o α -FeOOH, lepidocrocita o γ -FeOOH, feroxihiita o δ -FeOOH, bernalita o $\text{Fe}(\text{OH})_3$, hidróxido de hierro(II) o $\text{Fe}(\text{OH})_2$, hematita o α - Fe_2O_3 , magnetita o Fe_3O_4 y óxido de hierro o ϵ - Fe_2O_3 . Todos los minerales molidos fueron pasados a través de un tamiz de malla 200 para homogenizar el tamaño máximo de las partículas y poder conformar el lecho filtrante. Por último se obtuvo magnetita (Fe_3O_4) según el método de descomposición termal de sales de carboxilato de hierro; ésta posee las siguientes características, certificadas por el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI): tamaño de partícula entre 120 y 150 micrones, pureza química 99,8%, forma ovoidal, densidad $3,5 \text{ kg/dm}^3$ y color negro metálico.

La utilización de magnetita con tamaño de partículas entre 120 y 150 micrones y pureza superior al 99,8% permitió confeccionar filtros con idéntica eficiencia de retención de arsénico y con idéntico mecanismo al resto de los metales pesados, debiéndose simplemente ajustar la masa de óxido de hierro en función del caudal de líquido y la concentración del contaminante.

Palabras clave: Arsénico; metales pesados; desarrollo sistema eficiente; agua de consumo; muestras en ciudades argentinas; óxidos e hidróxidos de hierro; minerales; magnetita.

Development of an Efficient System for Removing Arsenic and Other Heavy Metals from Drinking Water and Industrial Effluents. Affinity of Iron Oxides and Hydroxides for Heavy Metals

Abstract

This work aims to develop an efficient and reproducible system at various scales for removing arsenic from drinking water and, potentially, from industrial wastewater. Therefore, systems based on the affinity of different iron oxides and hydroxides for heavy metals were used. Highly stable bidentate structures are formed, which are internalized and become part of the crystallographic structure of the iron oxides and hydroxides, thus permanently removing the contaminant. Water samples from the following locations of Argentina were analyzed: 9 de Julio, Torquinst, Chascomús, Monte Grande, Bell Ville, Morrison, Monte Leña, Salto, Luján, Moreno, Tigre, Chivilcoy, and other samples of known concentration prepared in our laboratories. The arsenic concentration was determined using the arsenic hydride formation method, which involves reacting with silver diethyldithiocarbamate to form a reddish compound. The intensity of this color, measured spectrophotometrically at 530 nm, is proportional to the arsenic concentration in the sample. The following minerals were used to build the filter beds: goethite (α -FeOOH), lepidocrocite (γ -FeOOH), feroxyhite (σ -FeOOH), bernalite ($\text{Fe}(\text{OH})_3$), iron hydroxide ($\text{Fe}(\text{OH})_2$), hematite (α - Fe_2O_3), magnetite (Fe_3O_4), and iron oxide (ϵ - Fe_2O_3). All ground minerals were passed through a 200-mesh sieve to homogenize the maximum particle size and prepare the filter bed. Finally, magnetite (Fe_3O_4) was obtained using the thermal decomposition method of iron carboxylate salts. It possesses the following characteristics, certified by the National Institute of Industrial Technology (INTI): particle size between 120 and 150 microns, chemical purity of 99.8%, ovoid shape, density of 3.5 kg/dm³, and metallic black color.

The use of magnetite with a particle size between 120 and 150 microns and a purity greater than 99.8% allowed for the creation of filters with identical arsenic retention efficiency and the same mechanism as for other heavy metals. The mass of iron oxide simply needs to be adjusted according to the liquid flow rate and the concentration of the contaminant.

Keywords: Arsenic; heavy metals; efficient system development; drinking water; samples in Argentine cities; iron oxides and hydroxides; minerals; magnetite.

1. Introducción

El Código Alimentario Nacional, en su Capítulo XII, reglamenta las características biológicas y físico/químicas que debe reunir el agua para ser considerada apta para el consumo humano [1]. Los Artículos 982 y 983 fueron modificados por Resolución Conjunta SPR e I N° 34/2012 y SAG y P N° 50/2012, mediante el cual se establece el valor máximo de arsénico en agua de bebida de 0,10 mg/l. Se confirmó en la última Resolución Conjunta 33/2023 [2].

Entre los parámetros más importantes a considerar, por su extrema peligrosidad, figuran los denominados metales pesados que debido a su bioacumulación generan diversas entidades clínico-patológicas.

Para facilitar el análisis dividiremos a estos contaminantes en dos grandes grupos, a saber, los de origen natural y los de origen industrial. Entre los primeros el más

importante es el arsénico [3], mientras que entre los segundos están el plomo, el mercurio, el cromo y el zinc.

El arsénico, objetivo de este trabajo, es un elemento ampliamente distribuido en la naturaleza habiéndose reportado casos de intoxicaciones crónicas en países claramente diferenciados en su perfil socio-económico, por ejemplo el Reino Unido, Estados Unidos, Argentina, Bangladesh, India y Taiwán [4].

En nuestro país la llanura Chaco-Pampeana es considerada como una de las regiones más extensas del mundo (un millón de km²) afectada por la presencia de arsénico en las aguas subterráneas [5]; en esta región la población rural, de aproximadamente 1,2 millones de personas, depende del agua subterránea para consumo y para el desarrollo de las actividades agropecuarias [6]. Dentro de esta región, una de las zonas más afectadas por los elevados niveles de arsénico en el agua subterránea es el sudeste de la provincia de Córdoba [7-10].

Esta zona, de acuerdo con sus características edafoclimáticas posee excelentes aptitudes productivas, pero sufre limitaciones debido a la calidad del recurso hídrico disponible. Comentarios similares podemos realizar respecto de la provincia de Santa Fe, Chaco, Buenos Aires y gran parte de la Mesopotamia.

En todas ellas la presencia de arsénico está asociada con los procesos de meteorización de minerales de origen volcánico que dieron origen a los suelos.

2. Objetivos

El presente trabajo no tiene como objetivo el de determinar las concentraciones de arsénico en aguas de nuestro país sino que se centra en el desarrollo de un sistema eficiente y reproducible a diversas escalas que permita eliminar este contaminante de las aguas de consumo y, eventualmente, de los efluentes de origen industrial.

Con esta finalidad nos basamos, para desarrollar sistemas de abatimiento de los contaminantes metálicos, en la afinidad que poseen distintos óxidos e hidróxidos de hierro con los metales pesados.

Es sabido que estos conforman con el arsénico, tomando a éste como modelo, y el resto de los contaminantes metálicos, estructuras bidentadas altamente estables que se van internalizando pasando a formar parte de la estructura cristalográfica del óxido e hidróxidos de hierro eliminando el contaminante en forma permanente.

3. Materiales y Métodos

Trabajamos con muestras de agua provenientes de las siguientes localidades: 9 de julio, Torquinst, Chascomús, Monte Grande, Bell Ville, Morrison, Monte Leña, Salto, Luján, Moreno, Tigre, Chivilcoy y otras de concentración conocida preparadas en nuestros laboratorios.

Todas las muestras a tratar se conservaron en envases plásticos que fueron refrigerados a 4 °C previa acidificación con ácido nítrico.

En nuestro laboratorio, en aquellas muestras en las cuales fue necesario, se realizó una filtración a través de una membrana de acetato de celulosa de tamaño de poro de 0,45 micrones y luego se determinó la concentración de arsénico por el método de formación de hidruro de arsénico que reacciona con el dietilditiocarbamato de plata formando un compuesto rojizo cuya intensidad de color, medida espectrofotométricamente a 530 nm, es proporcional a la concentración de arsénico presente en la muestra.

Con la finalidad de certificar los resultados se realizó la determinación de arsénico en el laboratorio Cromaquin s.r.l., el cual posee habilitaciones de funcionamiento nacionales e internacionales, utilizando en este caso el método de generación de arsinas y su cuantificación por absorción atómica con una sensibilidad de 1 ppb [11-13].

La técnica de análisis simultáneo se basó en remitir, al laboratorio Cromaquin s.r.l., el 50% de cada muestra de agua. Los resultados se correlacionaron mediante la aplicación de un test t ($p < 0,05$).

Para la construcción de los lechos filtrantes se utilizaron los siguientes minerales: goetita o α -FeOOH, lepidocrocita o γ -FeOOH, feroxihiita o δ -FeOOH, bernalita o $\text{Fe}(\text{OH})_3$, hidróxido de hierro(II) o $\text{Fe}(\text{OH})_2$, hematita o α -Fe₂O₃, magnetita o Fe₃O₄ y óxido de hierro o ϵ -Fe₂O₃.

Todos los minerales fueron molidos y pasados a través de un tamiz de malla 200 para homogenizar el tamaño máximo de las partículas y poder conformar el lecho filtrante.

Por último se obtuvo magnetita (Fe₃O₄) según el método de descomposición termal de sales de carboxilato de hierro [14]; ésta posee las siguientes características, certificadas por el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI): tamaño de partícula entre 120 y 150 micrones, pureza química 99,8%, forma ovoidal, densidad 3,5 kg/dm³ y color negro metálico.

Los filtros fueron armados según las siguientes características: un cilindro de plástico de 50 cm de altura y 15 cm de diámetro provisto de una tapa a rosca, en ésta existe un

orificio de entrada y otro de salida aptos para ser conectados a una cañería de $\frac{1}{2}$ pulgada de diámetro. Dentro del cilindro, anteriormente descrito, se encuentra, asegurado en su tapa, un tubo de plástico dentro del cual se confina el lecho filtrante.

El agua ingresa al cilindro mayor por el orificio indicado como “entrada”, lo llena y pasa, desde abajo hacia arriba, a través del lecho filtrante confinado en tubo central y saliendo por el orificio indicado como “salida”.

Los lechos filtrantes fueron armados con la siguiente composición cuantitativa: 100 g de óxido o hidróxido de hierro mezclados con 400 g de arena de grano grueso; se prepararon cuatro filtros con cada una de las mezclas.

Con la finalidad de evaluar la reproducibilidad en la eficiencia de retención de arsénico de los lechos filtrantes confeccionados con minerales molidos se utilizaron las soluciones de arsénico de concentración conocida.

Todas las muestras de agua fueron pasadas a través de los filtros con un flujo de 2 litros por minuto garantizando en todos los casos idéntico tiempo de residencia.

En todas las muestras de agua de origen natural se cuantificó el arsénico antes y después de haber pasado por los filtros.

4. Resultados

Las muestras de agua obtenidas de establecimientos agrícola-ganaderos o de pozos de las ciudades provienen tanto de la napa freática (3 a 15 metros de profundidad) como de perforaciones semisurgentes (80 a 150 metros de profundidad) y no se analizaron los resultados en función del origen dado que el objetivo del trabajo es analizar la eficiencia de los óxidos e hidróxidos de hierro en la eliminación de arsénico.

Los resultados obtenidos en nuestros laboratorios y en Cromaquin s.r.l. presentaron un error relativo menor al 1% por lo cual en las tablas siguientes los valores son la media aritmética con un desvío estándar menor a 1,0.

En la **Tabla 1** se muestran los resultados obtenidos para las muestras de agua antes de ser filtradas.

En las **Tablas 2 a 9** se muestran los resultados obtenidos con cada uno de los cuatro filtros con lechos filtrantes de mineral molido; a través de ellos se pasaron soluciones de arsénico de concentraciones conocidas. Para esto se utilizaron tres soluciones acuosas con las siguientes concentraciones: 100 ppb, 75 ppb y 50 ppb.

Origen	[As] s/filtrar como µg/l (ppb)
9 de julio	90
Torquins	110
Chascomús	30
Chivilcoy	68
MonteGrande	70
Bell Ville	150
Morrison	122
Monte Leña	131
Salto	25
Luján	75
Moreno	60
Tigre	44

Tabla 1

Goetita	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4
100 ppb	72	68	51	64
75 ppb	54	51	38	48
50 ppb	36	33	23	25

Tabla 2

Lepidocrocita	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4
100 ppb	66	54	77	50
75 ppb	41	38	51	29
50 ppb	30	23	44	21

Tabla 3

Feroxihita	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4
100 ppb	41	62	51	44
75 ppb	32	41	30	29
50 ppb	19	30	24	17

Tabla 4

Bernalita	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4
100 ppb	72	62	66	61
75 ppb	49	51	54	45
50 ppb	30	31	34	29

Tabla 5

Hidróxido de hierro	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4
100 ppb	81	69	70	59
75 ppb	51	41	40	41
50 ppb	39	33	31	29

Tabla 6

Hematita	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4
100 ppb	65	71	58	55
75 ppb	44	41	39	38
50 ppb	29	32	29	30

Tabla 7

Magnetita	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4
100 ppb	54	61	44	58
75 ppb	44	41	22	31
50 ppb	23	21	19	19

Tabla 8

Oxido de hierro	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4
100 ppb	66	61	54	53
75 ppb	41	39	28	33
50 ppb	24	21	19	19

Tabla 9

En la **Tabla 10** se muestran los resultados obtenidos para las mismas muestras pero pasadas a través de lechos filtrantes de magnetita de tamaño de partícula entre 120 y 150 micrones y pureza superior al 99,8%.

Magnetita no mineral	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4
100 ppb	44	38	41	40
75 ppb	15	12	16	12
50 ppb	< 10	< 10	< 10	< 10

Tabla 10

En la **Tabla 11** se muestran los resultados obtenidos con las muestras de aguas provenientes de distintas localidades; todas ellas fueron pasadas a través de los filtros de magnetita de tamaño de partícula entre 120 y 150 micrones y pureza superior al 99,8%; los resultados se expresan como el promedio de los valores obtenidos con cada uno de cuatro filtros.

Origen	[As] s/filtrar como $\mu\text{g/l}$	[As] filtrado por magnetita como $\mu\text{g/l}$
9 de julio	90	20
Torquins	110	28
Chascomús	30	< 10
Chivilcoy	68	< 10
MonteGrande	70	< 10
Bell Ville	150	19
Morrison	122	21
Monte Leña	131	23
Salto	25	< 10
Luján	75	15
Moreno	60	< 10
Tigre	44	< 10

Tabla 11

5. Discusión

Las muestras de aguas provenientes de distintas localidades agrícola-ganaderas muestra una concentración de arsénico que siempre supera los valores máximos que el Código Alimentario Nacional indica y, en algunos casos, tales como Torquinst, Bell Ville, Morrison, Monte Leña son directamente no aptas para el consumo humano.

En las **Tablas 2 a 9** se muestran los resultados obtenidos con lechos filtrantes confeccionados con distintos óxidos e hidróxidos de hierro; en todos ellos se observa que si bien la cinética de retención de arsénico es similar para cada una de las soluciones de arsénico que se pasaron a través de ellos, la reproducibilidad entre las cuatro unidades es imposible.

Dado que la composición cuantitativa de los lechos filtrantes es la misma (100 g de óxido u hidróxido de hierro y 400 g de arena de grano grueso) lo único que diferencia a cada unidad filtrante es la dispersión del tamaño de las partículas, dado que si bien se garantiza el máximo tamaño no se pueden certificar los menores.

Es evidente que el método de utilización de óxidos e hidróxidos de hierro es un sistema eficiente para remover el arsénico de aguas contaminadas [15] pero no es posible predecir el porcentaje de retención dado que éste se encuentra en función del tamaño de las partículas, su dispersión dentro del filtro; en resumen la superficie de óxido o hidróxido de hierro disponible para la reacción con el arsénico. La utilización de magnetita con tamaño de partículas entre 120 y 150 micrones y pureza superior al

99,8% solucionó este inconveniente y permitió confeccionar filtros con idéntica eficiencia de retención de arsénico.

Esto se encuentra directamente relacionado con la posibilidad de armar lechos fluidos filtrantes en los cuales, al ingresar el líquido en forma ascendente, se alcanza la mayor superficie de interacción entre el arsénico y el óxido de hierro lo cual permite la eficiente formación de los complejos bidentados que son los responsables de la retención del arsénico.

Partículas de tamaño constante (120 a 150 micrones) y con una pureza química mayor al 99,8% son las condiciones ideales para retener arsénico y con idéntico mecanismo al resto de los metales pesados debiéndose simplemente ajustar la masa de óxido de hierro en función del caudal de líquido y la concentración del contaminante.

Referencias

1. Código Alimentario Argentino. Marco Normativo. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca, Ministerio de Economía, Argentina, **2025**. <https://alimentosargentinos.magyp.gob.ar/HomeAlimentos/marco-normativo/codigo-alimentario-argentino.php>. Acceso en noviembre **2025**.
2. Resolución Conjunta 33 / 2023. Sanción: 04-12-2023. Publicada en el Boletín Oficial: 06-12-**2023**. Modificación del Código Alimentario Argentino. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-33-2023-394636/texto>. Acceso en noviembre **2025**.
3. Pomilio A.B., Vitale A.A., Szewczuk V.D., *et al.* Arsénico: propiedades, toxicidad y preocupación ambiental. *An. Asoc. Quím. Argent.* **2025**;
4. Bhattacharya P., Jacks G., Frisbie S.H., *et al.* Arsenic in the environment: a global perspective. En: Sakar B. (ed.) *Heavy metals in the environment*. Marcel Dekker Inc., New York, **2002**; pp. 147-215.
5. Smedley P.L., Kinniburgh D.G. A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Appl. Geochem.* **2002**; 17 (5): 517-568.
6. Bejarano Sinfuentes G., Nordberg E. Mobilisation of arsenic in the Rio Dulce alluvial cone, Santiago del Estero Province, Argentina. Department of land and water resources engineering. Kungliga Tekniska Högskolan, Stockholm, Sweden, KTH Master Thesis. **2003**:03-06. ISSN:1651-064X.
7. Cabrera A., Blarasin M., Villalba G. Groundwater contaminated with arsenic and fluoride in the Argentine pampean plain. *J. Environ. Hydrol.* **2001**; 9: paper 6.
8. Maisonnave R., Nuñez G., Iorio A.F de. Arsénico en aguas freáticas del sur de Córdoba. Congreso Argentino de Química. Ciudad de La Plata, **1998**.
9. Nicolli H., O'Connor T., Suriano J., *et al.* Geoquímica del arsénico y otros oligoelementos en aguas subterráneas de la llanura sudoriental de la Provincia de Córdoba. Academia Nacional de Ciencias, Córdoba, Argentina, **1985**.
10. Nicolli H.B., Suriano J.M., Gómez Peral M.A., *et al.* Groundwater contamination with arsenic and other trace elements in an area of the Pampa, Province of Córdoba, Argentina. *Environ. Geol. Water Sci.* **1989**; 14 (1): 3-16.
11. ALPHA. Standard Methods for the examination of water and wastes. American Public Health Association. Washington DC, **1993**.
12. Brown E., Skougstad M.W., Fishman M.J. Methods for collection and analysis of water samples for dissolved mineral and gases. Book 5, Chapter A1, U.S. Geological Survey, Techniques of Water Resources Investigation, **1970**.
<https://pubs.usgs.gov/twri/05a01-1979/report.pdf>. Acceso en noviembre 2025.

13. Rodier J., *Análisis de aguas*. Ediciones Omega, Barcelona, **1981**. Rodier J, Legube B, Merlet N. *Análisis del agua*. Barcelona: Ed. Omega, 9ª. Edición, **2010**.
14. Yu W.W., Falkner J.C., Yavuz C.T., *et al.* Synthesis of monodisperse iron oxide nanocrystals by thermal decomposition of iron carboxylate salts. *Chem. Commun.* **2004**; (20): 2306-2307.
15. Yean S., Cong L., Yavuz C.T., *et al.* Effect of magnetite particle size on adsorption and desorption of arsenite and arsenate. *J. Mater. Res.* **2005**; 20 (12): 3255–3264.



*Anales de la
Asociación
Química Argentina*

Beneficios Nutricionales del Mineral Esencial Magnesio de Fuentes Marinas

Joan Capart^{*1}, Enzo Agosta¹, Milena Batalla, Ph. D.²

¹ Barakha S.A.S., Juan Agustín García 1379, C1416EKG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Panarum S.A.S., Estados Unidos 2769, 3C, C1227ABS Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

***Autor Corresponsal:** joancapart08@gmail.com

Resumen

El magnesio es uno de los minerales más esenciales del cuerpo humano y, a la vez, uno de los poco atendidos. El magnesio es responsable de la activación de más de 300 enzimas en el organismo. Contribuye al mantenimiento de la función muscular y nerviosa. Las personas con deficiencia de magnesio se sienten constantemente cansadas, irritables, nerviosas, con rigidez muscular y dificultad para concentrarse. La deficiencia de magnesio está relacionada con diversas patologías y altera la función bioquímica del cuerpo, especialmente del sistema nervioso. Se ha postulado que la insuficiencia mitocondrial y el estrés oxidativo son eventos importantes en el envejecimiento y la muerte celular. La modulación nutricional de las mitocondrias y la actividad antioxidante de los minerales, y entre ellos el magnesio, ayudan a reducir el riesgo de enfermedades crónicas del envejecimiento. Una de las principales fuentes de magnesio se encuentra en el agua de mar, constituyendo aproximadamente el 3,70 % de los minerales presentes en ella, y en menor proporción calcio, potasio, sodio, zinc y hierro. El extracto mineral marino alto en magnesio y bajo en sodio, Ormus, es un suplemento dietario que, en su dosis recomendada, aporta algo más del 50 % de la ingesta diaria recomendada de magnesio por la FAO. El extracto mineral marino Ormus, alto en magnesio y bajo en sodio, es una fuente natural de magnesio que ofrece un cambio de paradigma con la ingesta saludable de minerales naturales y la reducción del exceso de sodio en la población.

Palabras Clave: *Extracto marino, minerales, magnesio, bajo en sodio, Ormus.*

Nutritional Benefits of the Essential Mineral Magnesium from Marine Sources

Abstract

Magnesium is one of the most essential minerals in the human body and, yet one of the most neglected. Magnesium is responsible for activating more than 300 enzymes in the body. It contributes to the maintenance of muscle and nerve function. People with magnesium deficiency often feel tired, irritable, nervous, and experience muscle stiffness and difficulty concentrating. Magnesium deficiency is linked to various pathologies and disrupts the body's biochemical function, especially that of the nervous system. Mitochondrial insufficiency and oxidative stress have been postulated as important events in aging and cell death. Nutritional modulation of mitochondria and the antioxidant activity of minerals, including magnesium, help reduce the risk of chronic age-related diseases. One of the main sources of magnesium is seawater, where it constitutes approximately 3.70% of the minerals present, along with smaller amounts of calcium, potassium, sodium, zinc, and iron. Ormus, a marine mineral extract high in magnesium and low in sodium, is a dietary supplement that, at its recommended dose, provides more than 50% of the FAO's recommended daily intake of magnesium. Ormus is a natural source of magnesium that represents a paradigm shift towards a healthy intake of natural minerals and a reduction in excess sodium consumption.

Keywords: *Marine Extract, Minerals, Magnesium, Low-Sodium, Ormus.*

1. Introducción

Hoy en día, se cree que la dieta es mucho más rica que antes. El desconocimiento de los principios básicos de la nutrición ha llevado a una gran parte de la población a una dieta desequilibrada, alta en calorías y grasas, y baja en proteínas, vitaminas y minerales [1,2]. Esta situación a largo plazo ha provocado la aparición de diversas enfermedades degenerativas. El consumo excesivo de sodio conduce a la hipertensión, que a su vez está asociada con enfermedades cardiovasculares, la principal causa de mortalidad prevenible a nivel mundial [3]. La OMS insta a todos los países a poner en marcha las 'mejores inversiones' para la reducción de sodio, y a los fabricantes a aplicar los valores de referencia de la OMS para el contenido de sodio en los alimentos [4,5].

El agua de mar contiene una gran cantidad de recursos naturales renovables y son únicas por tener múltiples recursos esenciales como energía, agua, sales, metales y minerales. Sin embargo, las bajas concentraciones de la mayoría de los recursos, el alto costo de construcción del sistema de bombeo para obtenerlos y el acceso limitado a los lugares de bombeo del agua de mar desalientan los intentos reales de obtener extractos de minerales marinos [6].

Existen varias características únicas del agua de mar. La primera es la limpieza, con una biomasa pobre que no incluye patógenos ni contaminantes, sin materia orgánica lábil, materia suspendida pobre, sin productos químicos nocivos antropogénicos como los contaminantes orgánicos persistentes, etc., niveles naturalmente bajos de metales pesados, niveles naturalmente bajos de materiales radiactivos [7]. La segunda es la constancia temporal y espacial de las características del agua de mar; ley de Dittmar. La tercera es un tiempo de regeneración rápido [8]. El agua de mar contiene muchos tipos de minerales, como Mg, Ca, Cl, Na, K, Fe y Zn, entre otros. El agua de mar es una buena fuente

de nutrientes y está afirmándose como un proveedor de nutrientes, ya que los minerales que contiene brindan muchos beneficios para la salud [6].

El magnesio se trata del noveno elemento más abundante en la corteza terrestre y el tercero disuelto en agua de mar, y es a su vez, el cuarto catión más abundante del organismo y desempeña un importante papel fisiológico en muchas de sus funciones. El magnesio es especialmente importante para muchos procesos fisiológicos en el cuerpo, como el metabolismo energético, función mitocondrial y las funciones enzimáticas [9]. El magnesio es capaz de reducir la acumulación de lípidos en la aorta en sujetos [10]. El magnesio es beneficioso para las personas que tienen enfermedades cardiovasculares, ya que puede reducir el potencial de un ataque cardíaco, dilatar los vasos sanguíneos y detener los espasmos en los músculos del corazón y las paredes de los vasos. También es capaz de reducir el riesgo de obesidad, diabetes y asma [11].

El magnesio es un mineral esencial que puede ser consumido desde varias fuentes alimenticias y también de fuentes marinas. En la presente revisión presentamos algunos productos de fuentes marinas que aportan magnesio con especial énfasis en el aprovechamiento nutricional del Ormus, un extracto de minerales marinos, alto en magnesio y bajo en sodio y de fuentes naturales.

2. Metodología

Los artículos citados en la presente revisión se identificaron a partir de Búsquedas sistemáticas en MEDLINE (PubMed) y Google Scholar que abarcan el período de 1951 a 2025 con palabras clave en inglés “Magnesium”, “Low sodium”, “marine extract”, “essential mineral”, “Ormus” y “nutrition” obtenidos de las referencias de artículos recuperados e identificados sistemáticamente. La selección final del material que se consideró relevante para este artículo es responsabilidad de los autores. Los resultados de la búsqueda se cotejaron con revisiones anteriores y listas de referencias, fueron revisados según criterio de los autores. Los hallazgos se sintetizaron utilizando un enfoque de síntesis narrativa. Esta revisión considera la química, el metabolismo, estudios epidemiológicos y beneficios nutricionales del magnesio mineral esencial con especial foco en las fuentes marinas de magnesio.

3. Resultados

Los minerales son importantes desde las primeras etapas de la vida y desempeñan numerosas funciones biológicas, desde la formación de tejidos y la transmisión nerviosa hasta la proliferación y muerte celular. Las necesidades dietéticas diarias recomendadas, las fuentes de minerales y los valores sanguíneos de referencia de los diferentes minerales, incluido el magnesio, se detallan en la **Tabla 1**. Cabe destacar que la mayoría de los expertos médicos y nutricionistas recomiendan mejores hábitos alimenticios, con un mayor consumo de frutas, verduras, legumbres y semillas, en lugar de la suplementación con un solo nutriente [12].

Tabla 1: Requerimientos nutricionales de minerales de los adultos, fuentes alimentarias y valores normales.

			Verduras de color verde oscuro, alimentos enriquecidos.
Cromo	25 µg (m) 35 µg (h)	14–185 nmol/L	Germen de trigo, levadura de cerveza, queso y cereales integrales.
Cobre	900 µg	>12 µmol/L	Cacao en polvo, frutos secos y semillas, hígado, mariscos.
Fluoruro	3 mg (m) 4 mg (h)	4–14 µg/L (p)	Té, agua fluorada, pescado de mar con espinas comestibles.
Ioduro	150 µg	Tiroxina total 68–182 nmol/L (s)	Sal yodada, mariscos.
Hierro	18 mg (m) 8 mg (h)	65–175 µg/dL (s)	Carne, hígado, yema de huevo, verduras de color verde oscuro y enteros.
Magnesio	320 mg (m) 420 mg (h)	1,8–2,2 mEq/L (p)	Granos. Frutos secos, semillas, cereales integrales, germen de trigo, salvado.
Manganeso	1,8 mg (m) 2,3 mg (h)	72–255 nmol/L	Verduras verdes, plátanos. infusiones.
Molibdeno	45 µg	6,0–8,3 nmol/L (s)	Leche, legumbres, cereales.
Fósforo	700 mg	2,4–4,5 mg/dL (p)	Productos animales y vegetales ricos en proteínas, cereales integrales.
Sodio	<2000 mg (WHO)	135-145 mEq/l (s) (ref)	Sal sódica, salmueras de sodio.
Selenio	55 µg	≥0,1 mg/L (p)	Mariscos, carnes, hígado y riñón, cebollas, cereales.
Zinc	8 mg (m) 11 mg (h)	>13,0 µmol/L (s)	Carnes, hígado, huevos, mariscos, cereales integrales.
m = mujer; h = hombre; p = plasma; s = suero			

Fuente: adaptado de Ferrari *et al.* (2005) [12] y la OMS [4].

El agua de mar y las salmueras residuales representan una valiosa fuente de materiales estratégicos, como el magnesio, y, por lo tanto, su valorización nutricional ofrece la oportunidad de superar los problemas nutricionales, ambientales y económicos en muchas regiones. La recuperación de magnesio aplicando diversas tecnologías, también promueve al mercado para varias aplicaciones comerciales [6]. Existen varios desarrollos tecnológicos y revisiones técnicas disponibles para la recuperación de magnesio de las salmueras de desalinización de agua de mar, hacia la investigación y la valorización de recursos, de acuerdo con los principios de la economía circular [13].

El desarrollo de alimentos y suplementos dietarios provenientes del agua de mar tiene tantos beneficios que el agua de mar es una fuente natural milenaria para obtener diferentes recursos que el ser humano utiliza desde tiempos antiguos. Uno de los productos más conocidos obtenidos del agua de mar para el consumo de minerales es la sal marina. Uno de los efectos obvios de la sal marina en los alimentos y las bebidas es la reducción del sabor salado y la minimización del sabor amargo debido a los efectos combinados de varias sales, y algunas aplicaciones, por ejemplo, elaboración de pescado seco. La sal marina extraída del agua de mar es ideal para alimentos, bebidas y cosméticos

debido a su limpieza en comparación a otras fuentes de sal [7]. Otras fuentes de minerales marinos como las salmueras y el Ormus, que son también utilizados en la nutrición humana de minerales esenciales, entre ellos el magnesio. El Ormus es un extracto de minerales marinos rico en magnesio y bajo en sodio.

En nuestra cultura occidental es reciente el desarrollo de tecnología y aplicaciones prácticas de los recursos de agua de mar. Los principales esfuerzos son realizados en los EE. UU. (Hawái); Japón, Taiwán y Corea del Sur han incluido lo siguiente: energía de baja temperatura para generar electricidad mediante la conversión de energía térmica oceánica (OTEC, por sus siglas en inglés), generadores de energía eléctrica para enfriamiento, aire acondicionado, retención y manipulación de peces y mariscos, acuicultura y agricultura en frío, nutrientes inorgánicos para el cultivo de algas y fitoplancton, fertilización oceánica, agua dulce, sales, minerales y metales, entre otros [7].

Uno de los productos más tradicionales a base de magnesio obtenido de la extracción de minerales marinos es el Ormus. Especialmente en Argentina se obtiene Ormus proveniente de agua de mar de playas vírgenes de la Patagonia, que contiene alto magnesio y bajo sodio, aproximadamente 13 mg/ml de magnesio y menos de 50 ppm de sodio. Realizando un comparativo respecto a la tabla de requerimientos nutricionales de minerales esenciales diarios alimenticios, es posible demostrar que el extracto de minerales marinos alto en magnesio y bajo en sodio Ormus, en la dosis de consumo recomendada de 13 ml, aporta 180 mg de magnesio, más del 50% del requerimiento diario de magnesio en mujeres y del 40% del requerimiento diario de magnesio en hombres (**Tabla 2**).

Tabla 2: Ingestas recomendadas de nutrientes (IRN) para el magnesio, adultos por grupos.

Grupo	Peso corporal	
	Estimado (kg) ^b	IRN(mg/día)
Adultos		
Mujeres		
19-65 años	55	320
65+ años	54	320
Hombres		
19-65 años	65	420
65+ años	64	420

Fuente: Adaptado de OMS, FAO (2004) [15] y Ferrari *et al.* (2005) [12].

David W. Killilea *et al.* 2022[14], considera en su artículo al magnesio como un elemento confirmado esencial en concentraciones plasmáticas de 0,7 a 1,1 mM que otorga concentraciones de magnesio intramitocondrial entre 0,4 y 0,7 mM requerida para el óptimo funcionamiento mitocondrial (**Tabla 3**).

Tabla 3: Metales y metaloides conocidos en las mitocondrias de mamíferos.

Elemento Esencial	Concentración en suero/plasma	Entra en la mitocondria	Concentración mitocondrial
Ca	2,1-2,6 mM	Si	0,1-20 µM
Co	2-8 nM	Si	50-90 nM
Cr	1-31 nM	Si	-
Cu	11-30 µM	Si	71-115 µM
Fe	9-31 µM	Si	0,5-1,1 mM
K	3,5-5,1 mM	Si	150-180 mM
Mg	0,7-1,1 mM	Si	0,4-0,7 mM
Mn	8-18 nM	Si	3-16 µM
Mo	1-31 nM	Si	1-6 µM
Na	136-145 mM	Si	5-50 mM
Se	0,6-1,8 µM	Si	-
Zn	11-18 µM	Si	167-300 µM

Muchas de las concentraciones para mitocondrias proceden de tipos de células/tejidos dispares y de un número limitado de referencias, por lo que los valores deben considerarse como estimaciones del contenido mitocondrial de metales y metaloides. La tabla no incluye datos de informes que enumeran el contenido elemental por contenido proteínico mitocondrial o por peso seco. El símbolo «-» indica que no se ha podido encontrar una concentración o un valor en la bibliografía disponible. Fuente: Adaptado de Killilea *et. al.* (2022) [14].

La carencia de magnesio está relacionada con diversas afecciones patológicas que alteran la función bioquímica del cuerpo humano, especialmente del sistema nervioso. La carencia de magnesio no es infrecuente entre la población general: su ingesta ha disminuido a lo largo de los años, especialmente por deficiencias nutricionales en la dieta en el mundo occidental [15] (**Tabla 4**).

Tabla 4: Ingestas diarias típicas de magnesio por adultos (65Kg), en países seleccionados.

Grupo y fuente de ingesta	Ingesta de magnesio (mg/día) ^a
Estados Unidos	30-52
Adultos Dieta convencional	
China, Changle country	232 ± 62
China, Tuoli country	190 ± 59
China, mujeres	333 ± 103
Francia, mujeres	280 ± 84
France, hombres	369 ± 106
India	300-680
Reino Unido, mujeres	237
Reino Unido, hombres	323
Estados Unidos, mujeres	207
Estados Unidos, hombres	329

Fuente: Adaptado de OMS FAO (2004) [15]. ^aMedia ± SD o media (intervalo).

4. Discusión

El cuerpo humano contiene aproximadamente 760 mg de magnesio al nacer, aproximadamente 5 g a los 4-5 meses de edad y 25 g en la edad adulta [16]. Del magnesio corporal, el 30-40 % se encuentra en los músculos y tejidos blandos, el 1 % en el líquido extracelular y el resto en el esqueleto, donde representa hasta el 1 % de la ceniza ósea. La mayoría de las consecuencias patológicas tempranas de la depleción de magnesio son defectos neurológicos o neuromusculares, algunos de los cuales probablemente reflejan la influencia del magnesio en la función mitocondrial, y en el flujo de potasio dentro de los tejidos. El magnesio aportado por el extracto de minerales marinos alto en magnesio y bajo en sodio, tiene funciones fisiológicas una vez incorporado en la alimentación, aporta entre el 40 y el 50 % de los requerimientos diarios de magnesio. El magnesio en los tejidos blandos funciona como cofactor de muchas enzimas implicadas en el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, la síntesis de ARN y ADN, y el mantenimiento del potencial eléctrico de los tejidos nerviosos y las membranas celulares, y el funcionamiento mitocondrial [15].

Entre el 50 % y el 60 % del magnesio corporal se encuentra en el hueso, donde se cree que forma un componente superficial del componente mineral hidroxapatita (fosfato de calcio). Inicialmente, gran parte de este magnesio es fácilmente intercambiable con el suero y, por lo tanto, representa una reserva de magnesio moderadamente accesible a la que se puede recurrir en caso de deficiencia. Sin embargo, la proporción de magnesio óseo en esta forma intercambiable disminuye significativamente con la edad. Se han asociado aumentos significativos en la densidad mineral ósea del fémur con aumentos en el magnesio eritrocitario cuando las dietas de sujetos con enteropatía sensible al gluten se fortificaron con magnesio [15].

El magnesio es el segundo catión más abundante intracelularmente y tiene una relación recíproca con el calcio; es uno de los minerales fundamentales para la función mitocondrial, el equilibrio redox y la diferenciación celular. Los niveles circulantes en suero/plasma se tamponan a 0,7-1,1 mM en adultos sanos, con una concentración celular total más alta, reportada entre 15 y 25 mM, y una concentración libre/lábil en el citosol estimada entre 0,5 y 1 mM [17]. La concentración libre/lábil de magnesio dentro de la mitocondria se estima entre 0,4 y 0,7 mM, pero la concentración total debería ser mayor al incluir iones magnesio estrechamente unidos a macromoléculas mitocondriales [18,19]. El magnesio tiene muchas funciones dentro de la célula, la más destacada es su unión al ATP, ya que el complejo magnesio-ATP es la forma reconocida del cofactor necesario para la unión de cientos de enzimas [20]. La unión del magnesio a membranas, proteínas, ácidos nucleicos y otras moléculas orgánicas pequeñas también es importante para el equilibrio estructural y la neutralización de carga [21]. Las deficiencias de magnesio provocan un aumento del estrés oxidativo, una senescencia acelerada y disfunción mitocondrial en células humanas [21–24]. El magnesio también desempeña un papel fundamental en la función mitocondrial, ya que un tercio o más del magnesio total de una célula se encuentra en este orgánulo [25]. Las mitocondrias concentran iones magnesio, especialmente a través de Mrs2, un transportador selectivo de magnesio dentro del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

(por sus sigla en inglés TCA) y la cadena de transporte de electrones que requiere o está regulada por magnesio, incluyendo la 2-oxoglutarato deshidrogenasa (paso limitante de la velocidad del ciclo del TCA), la hexoquinasa, la fosfofructoquinasa, la piruvato quinasa y varias subunidades de la cadena de transporte de electrones, actuando, entre otras cosas, como activador directo del complejo V mitocondrial [26]. En consecuencia, la alteración de la homeostasis del magnesio en las mitocondrias disminuye la producción de ATP, altera el potencial de membrana mitocondrial y aumenta el estrés oxidativo. Diversos estudios han contribuido a una comprensión integral de cómo los niveles de magnesio regulan el potencial transmembrana mitocondrial, la bioenergética y el estado redox [27].

Otros potenciales usos del extracto de minerales marinos alto en magnesio, gracias a su alto contenido de hidróxido de magnesio, tiene una capacidad buffer que hace posible su aplicación ante ciertos estados fisiológicos especiales, y algunos síntomas digestivos. La acidez estomacal y la regurgitación ácida son síntomas típicos del reflujo gastroesofágico. Los antiácidos siguen siendo el tratamiento principal para los síntomas relacionados con el reflujo gastroesofágico debido a su eficacia, seguridad y disponibilidad sin receta. Generalmente, se recomiendan para adultos y niños mayores de 12 años, y la FDA los recomienda como tratamiento de primera línea para la acidez estomacal durante el embarazo.

Hay antiácidos como el bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, el carbonato de calcio y el hidróxido de magnesio. En esos casos, por ejemplo, el hidróxido de magnesio reacciona rápidamente con el HCl gástrico para producir cloruro de magnesio y agua [28]. El extracto de sales marinas, alto en magnesio y bajo en sodio, contiene 13 mg/ml de Mg, que equivale aproximadamente a hidróxido de magnesio al 2,7%. Al incorporar el magnesio en la dieta con el extracto de minerales marinos bajo en sodio que tiene una importante capacidad buffer, es interesante que sea explorado en profundidad por los beneficios antiácidos por añadidura de uso en estados fisiológicos especiales, por ejemplo por embarazadas, por ser un suplemento dietario, aprovechando su capacidad buffer y sus propiedades nutricionales por el enriquecimiento en minerales naturales del mar.

El extracto de sales marinas alto en magnesio y bajo en sodio, también es posible que sea utilizado como materia prima en producción de alimentos procesados, yogures [29] y otros lácteos, salmuera y condimentos, con la posibilidad de dosificación líquida y seco en polvo. Otros campos de aplicación del extracto de sales marinas de sales marinas alto en magnesio y bajo en sodio es la cosmética. Las dietas pobres en nutrientes, consideradas como uno de los principales factores de muchas enfermedades inflamatorias de la piel, han contribuido a que la industria busque el uso de oligoelementos provenientes del mar en cosmética [30]. El extracto de sales marinas, alto en magnesio y bajo en sodio, aplicado en la cosmética proporciona magnesio y oligoelementos extraídos de las profundidades marinas con potentes beneficios funcionales para la salud celular y la nutrición de la piel, mejorando la hidratación y la función de protección de la piel.

5. Conclusiones

Tomar demasiada sal sódica es el principal factor de riesgo de muerte vinculada a los alimentos y la nutrición. La OMS hace un llamamiento a los Estados Miembros para que apliquen sin demora políticas de reducción de la ingesta de sodio y mitiguen los efectos nocivos del consumo excesivo de sal. La OMS también insta a los fabricantes de alimentos a que establezcan metas audaces de reducción de sodio en sus productos.

Productos de fuentes marinas con alto contenido de magnesio y bajo en sodio, brindan una solución con beneficios nutricionales por todas las características beneficiosas por el contenido de los minerales esenciales de productos de mar. Principalmente el aporte de magnesio, un regulador central de la función y el metabolismo mitocondrial en células de mamíferos. El Ormus es un suplemento dietario con nutrientes minerales que aporta entre el 40 y el 50% de magnesio de los requerimientos diarios de ese mineral en los seres humanos que nos lleva a nuevas consideraciones, incluso más allá del sodio.

Las buenas prácticas nutricionales deben orientarse a ajustar el consumo de minerales para optimizar el metabolismo y reducir el deterioro mitocondrial, un rasgo distintivo del envejecimiento y de muchas enfermedades. Los minerales, son esenciales y suelen ser deficientes en la dieta occidental típica. Las mitocondrias son particularmente ricas en minerales, y funcionan como cofactores esenciales para la fisiología mitocondrial y la salud celular general. Entre los productos del mar, Ormus es un extracto de minerales marinos alto en magnesio y bajo en sodio que aporta gran cantidad de los minerales necesarios para la armonía metabólica de la mitocondria. El magnesio tiene actividad conocida y clave en la homeostasis mitocondrial. Es posible profundizar en investigaciones futuras de Ormus de sus componentes multiminerales, alto en magnesio y bajo en sodio, para revelar las cantidades de minerales nutricionales específicos que brinden beneficios para la longevidad y el buen estado de salud humana comparativamente con otras fuentes de magnesio.

Agradecimientos

Al Centro de Microscopías Avanzadas (CMA-FCEN-UBA) por las imágenes SEM, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Al Instituto de Química Física de los Materiales, Medio Ambiente y Energía, (INQUIMAE-FCEN-UBA) por los espectros RAMAN, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Al laboratorio I.A.C.A. por la caracterización analítica del extracto de minerales marinos bajo en sodio, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Contribución de Autoría

J.C. y M.B. contribuyeron a la creación y diseño de la revisión, diseñaron el plan y el orden de la información. M.B. realizó la búsqueda de literatura, E.A. realizó los análisis, M.B. escribió el primer borrador con la ayuda de J.C. Todos los autores revisaron críticamente esta y las versiones anteriores del documento.

Disponibilidad de Datos

Ofrecimiento de datos bajo petición al autor de correspondencia.

Financiación

La presente investigación ha contado con la financiación de Barakha S.A.S.

Conflicto de Intereses

El autor Joan Capart es inventor en la solicitud de patente que describe la producción y usos del extracto mineral marino bajo en sodio.

El autor Enzo Agosta es empleado de Barakha S.A.S.

La autora Milena Batalla Ph.D. es accionista y empleada de Panarum S.A.S.

Todos los autores han leído y están de acuerdo con la versión publicada del manuscrito.

Referencias

1. He F.J., Campbell N.R.C., MacGregor G.A. Reducing salt intake to prevent hypertension and cardiovascular disease. *Rev. Panam. Salud Pública* **2012**; 32 (4): 293–300.
2. Cena H., Calder P.C. Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. *Nutrients* **2020**; 12 (2): 334.
3. Gomes S., Mackay S., Gerritsen S., et al. The development of sodium reduction targets for New Zealand fast foods and a comparison with the current sodium contents of products. *J. Nutr. Sci.* **2024**; 13: e41.
4. World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*. Geneva: World Health Organization; **2013** [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/94384>.
5. *WHO Global Report on Sodium Intake Reduction*. 1st ed. Geneva: World Health Organization; **2023**. 1 p.
6. Fontana D., Forte F., Pietrantonio M., et al. Magnesium recovery from seawater desalination brines: a technical review. *Environ. Dev. Sustain.* **2023**; 25 (12): 13733–13754.
7. Mohd Nani S.Z., Majid F.A.A., Jaafar A.B., et al. Potential health benefits of deep sea water: a review. Temple N., editor. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2016**; 2016 (1): 6520475.
8. Chemical changes between sea-water and oceanic deposits¹. *Nature* **1895**; 51 (1317): 304–306.
9. Michelle M., Beerman K.A. The major minerals and water. En: *Nutritional Sciences: From Fundamentals to Food*. 7th edition. Marshall P., **2007**; pp. 517–525.
10. Ouchi Y., Tabata R.E., Stergiopoulos K., et al. Effect of dietary magnesium on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis* **1990**; 10 (5): 732–737.
11. Faryadi Q. The Magnificent Effect of Magnesium to Human Health: A Critical Review. **2012** Feb 1.
12. Ferrari C.K.B. Minerals: from basic aspects to newly discovered physiological and nutritional actions. *Evid.-Based Integr. Med.* **2005**; 2: 123–131.
13. Vassallo F., La Corte D., Cancilla N., et al. A pilot-plant for the selective recovery of magnesium and calcium from waste brines. *Desalination* **2021**; 517: 115231.
14. Killilea D.W., Killilea A.N. Mineral requirements for mitochondrial function: a connection to redox balance and cellular differentiation. *Free Radic. Biol. Med.* **2022**; 182: 182–191.
15. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, editors. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2nd ed., Geneva : Rome: World Health Organization ; FAO; **2004**. 341 p.
16. Schroeder H.A., Nason A.P., Tipton I.H. Essential metals in man. *J. Chronic Dis.* **1969**; 21 (11–12): 815–841.
17. Volpe S.L. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv. Nutr.* **2013**; 4 (3): 378S–383S.
18. Jung D.W., Panzeter E., Baysal K., et al. On the relationship between matrix free Mg²⁺ concentration and total Mg²⁺ in heart mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Bioenerg.* **1997**; 1320 (3): 310–320.
19. Corkey B.E., Duszyński J., Rich T.L., et al. Regulation of free and bound magnesium in rat hepatocytes and isolated mitochondria. *J. Biol. Chem.* **1986**; 261 (6): 2567–2574.

20. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. *Rep. Health Soc. Subj. (Lond.)* **1991**; 41: 1–210.
21. Wolf F. Cell physiology of magnesium. *Mol. Aspects Med.* **2003**; 24 (1–3): 11–26.
22. Killilea D.W., Ames B.N. Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**; 105 (15): 5768–5773.
23. Dickens B.F., Weglicki W.B., Li Y.S., *et al.* Magnesium deficiency *in vitro* enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS Lett.* **1992**; 311 (3): 187–191.
24. Rock E., Astier C., Lab C., *et al.* Dietary magnesium deficiency in rats enhances free radical production in skeletal muscle. *J. Nutr.* **1995**; 125 (5): 1205–1210.
25. Romani A., Marfella C., Scarpa A. Cell magnesium transport and homeostasis: role of intracellular compartments. *Miner Electrolyte Metab.* **1993**; 19 (4–5): 282–289.
26. Soulimane T., Buse G. Integral cytochrome- *c* oxidase: preparation and progress towards a three-dimensional crystallization. *Eur. J. Biochem.* **1995**; 227 (1–2): 588–595.
27. Pilchova I., Klacanova K., Tatarkova Z., *et al.* The Involvement of Mg^{2+} in regulation of cellular and mitochondrial functions. Touyz R., editor. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2017**; 2017 (1): 6797460.
28. Garg V., Narang P., Taneja R. Antiacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *J. Int. Med. Res.* **2022**; 50 (3): 03000605221086457.
29. Kang S.M., Jhoo J.W., Pak J.I., *et al.* Effect of yogurt containing deep sea water on health-related serum parameters and intestinal microbiota in mice. *J. Dairy Sci.* **2015**; 98 (9): 5967–5973.
30. Fitzpatrick B., Murphy R., Mitarotonda A. Decoding deep sea magnesium and minerals for skin health. *HPC Today* **2020**; 15 (6): 8-13. doi: 10.13140/RG.2.2.33100.69761.

--



Anales de la
Asociación
Química Argentina

Efectos Antioxidantes y Antiinflamatorios de las Antocianinas en Estudios *In Vitro*, *In Vivo* y Ensayos Clínicos en Humanos. Fuentes Naturales y Vías Moleculares Involucradas

Nicolas A. Szewczuk ^{1*}, Pablo R. Duchowicz ¹ y Alicia B. Pomilio ²

¹ Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), CONICET, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Diag. 113 y 64, C.C. 16, Sucursal 4, B1900 La Plata, Argentina.

² Laboratorio de Química y Bioquímica Estructural, Departamento de Bioquímica Clínica, Área Hematología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, C1120AAF Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia a: Dr. Nicolas A. Szewczuk: nicoszewczuk@gmail.com

Resumen

Las antocianinas son productos naturales que dan color a gran variedad de flores y frutas, por lo que resultan de interés para reemplazar a los colorantes alimentarios sintéticos. Además presentan propiedades beneficiosas para la salud humana debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Las antocianinas han mostrado ser apropiadas como agentes quimiopreventivos y de tratamiento contra enfermedades crónicas, como diabetes tipo II, síndrome metabólico, antiproliferativas, retinopatías, control de la obesidad, enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer y trastornos cardiovasculares. En este trabajo se discuten los resultados de un meta-análisis que realizáramos en once ensayos con condrocitos humanos y diecinueve ensayos clínicos en pacientes con osteoartritis y veintidós ensayos en pacientes con sobrepeso/obesidad. La interacción entre la inflamación de la osteoartritis y la obesidad, y la subsiguiente regulación/inmunomodulación se realizó vía las antocianinas dietarias. Los mejores resultados se obtuvieron con frutillas, cerezas, bayas, granadas, frutas tropicales, escaramujo, arroz morado, maíz morado, porotos rojos y soja negra, junto con las agliconas cianidina, delfinidina, malvidina y peonidina, algunos 3-O-glucósidos, los metabolitos y las antocianinas aciladas de un cultivar de papa de pulpa púrpura oscura. Las antocianinas aliviaron el dolor y la rigidez en la artrosis, contribuyendo a mejorar la actividad diaria y los datos biométricos de los pacientes, destacando así la relevancia clínica de las antocianinas dietarias para la prevención y el manejo de la artrosis y las comorbilidades crónicas. Se analizaron las vías de señalización involucradas a nivel molecular.

Palabras clave: Antocianinas; bioactividad; ensayos *in vitro*; ensayos clínicos; pacientes con artrosis y con obesidad; vías de señalización.

Antioxidant And Anti-Inflammatory Effects Of Anthocyanins In *In Vitro*, *In Vivo*, And Human Clinical Trials. Natural Sources And Molecular Pathways Involved.

Abstract

Anthocyanins are natural products that give color to a wide variety of flowers and fruits, thus providing a promising alternative to synthetic food dyes. These compounds also offer health benefits due to their antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. Anthocyanins have shown suitable as chemopreventive and treatment agents for chronic diseases, including type II diabetes, metabolic syndrome, antiproliferative disorders, retinopathies, obesity management, neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's, and cardiovascular disorders. This paper discusses the results of a meta-analysis we recently conducted on eleven human chondrocyte studies, nineteen clinical trials in patients with osteoarthritis, and twenty-two trials in overweight/obese patients. The interaction between osteoarthritis inflammation and obesity, and the subsequent regulation/immunomodulation, was mediated by dietary anthocyanins. The best results were obtained with strawberries, cherries, berries, pomegranates, tropical fruits, rosehips, purple rice, purple corn, kidney beans, and black soybeans, along with the aglycones cyanidin, delphinidin, malvidin, and peonidin, some 3-O-glucosides, metabolites, and acylated anthocyanins from a dark purple-fleshed potato cultivar. Anthocyanins alleviated pain and stiffness in osteoarthritis, contributing to improve daily activity and biometric data in patients, thus highlighting the clinical relevance of dietary anthocyanins for the prevention and management of osteoarthritis and chronic comorbidities. The signaling pathways involved were analyzed at the molecular level.

Keywords: *Anthocyanins; bioactivity; in vitro assays; clinical trials; patients with osteoarthritis and obesity; signaling pathways.*

1. Introducción

Las antocianinas son sales de oxonio que se encuentran en la naturaleza como O-glicósidos de las antocianidinas (agliconas) que dan color a gran cantidad de frutos y flores, mientras que los restantes colorantes naturales son principalmente betacianinas, que son compuestos nitrogenados, como los de la remolacha común. También se encuentran los carotenos, entre otros, con estructura química muy distinta.

Las antocianinas pertenecen a la familia de los flavonoides, aunque con diferencias estructurales y de reactividad por lo que deberían conformar una familia aparte. Una dieta natural basada en alimentos ricos en antocianinas y el uso de suplementos de antocianinas o sus agliconas han resultado beneficiosos para la salud humana debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras [1,2]. Generalmente se considera que la actividad antioxidante de las antocianinas se debe a su capacidad atrapante de radicales libres, pero además debe tenerse en cuenta que forman complejos con metales, lo cual permite explicar gran parte de sus propiedades. En realidad, el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) se produce como el principal subproducto del metabolismo celular, favorecido termodinámicamente debido a su potencial redox positivo. Las antocianinas intervienen

eliminando el H_2O_2 de las células, mayormente a través de la reacción de Fenton, lo cual concuerda con el mecanismo propuesto para esta reacción [3].

Las antocianinas han mostrado una baja toxicidad *in vivo*, siendo por lo tanto apropiadas como agentes quimiopreventivos y de tratamiento contra enfermedades crónicas, como diabetes tipo II [4], síndrome metabólico, antiproliferativas [5], retinopatías, control de la obesidad [6], enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer [7] y trastornos cardiovasculares [8]. Sin embargo, las antocianinas de los alimentos demostraron ser más efectivas que los compuestos aislados, probablemente debido a la sinergia con otros compuestos, y principalmente por efectos de la co-pigmentación. Otro factor importante que puede mediar el efecto de las antocianinas sobre el estrés oxidativo es el efecto sobre el microbioma intestinal [9].

Han sido objeto de nuestras investigaciones sobre nuevos aspectos de estructuras y bioactividad desde hace muchos años, si bien recientemente nos hemos abocado al análisis de flavonoides [10-12], biflavonoides [12-15], fenilflavanos/proantocianinas [16-24] y antocianinas aciladas [25].

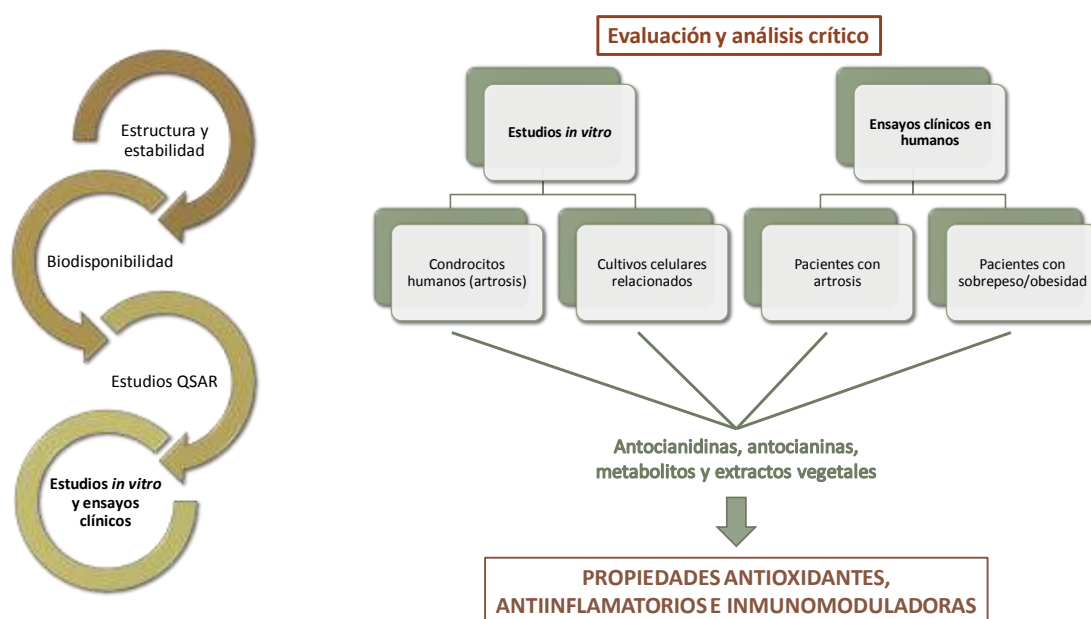
En años recientes, el análisis de la estructura electrónica y topológica de las antocianidinas se realizó en nuestros laboratorios para comprender las propiedades moleculares que definen su estabilidad y su relación con el espacio conformacional. Los estudios *ab initio* estructurales en todo el espacio conformacional realizados en nuestros laboratorios han puesto de manifiesto estructuras de resonancia relevantes, entre ellas los cationes quinoidales, que permiten explicar parte de su comportamiento químico y biológico [26-31]. También se efectuaron estudios QSAR sobre su actividad antioxidante y bioactividades relacionadas que dieron modelos que permiten perfilar agentes antioxidantes prometedores [31-33]. El meta-análisis de ensayos clínicos condujo a las vías de señalización involucradas a nivel molecular [34].

Es sabido que las antocianinas dietarias actúan contra el estrés oxidativo, lo cual ha sido demostrado en diferentes ensayos y en pacientes [35-42]. Varios grupos de investigación han analizado con sentido crítico el efecto de las antocianinas dietarias en los biomarcadores del estrés oxidativo [43], en la recuperación del ejercicio [44], en pacientes sometidos a hemodiálisis [45], para mitigar la enfermedad cardiovascular [46] y contra los efectos de los contaminantes transmitidos por los alimentos [47].

En el presente trabajo se discute un meta-análisis realizado en nuestros laboratorios, que incluye once ensayos en condrocitos humanos y diecinueve ensayos clínicos en pacientes con osteoartritis y veintidós ensayos en pacientes con sobrepeso/obesidad (**Figura 1**). La

interacción entre la inflamación de la osteoartritis y la obesidad, y la subsiguiente regulación/inmunomodulación se realizó vía las antocianinas dietarias [34].

El consumo de alimentos juega un papel importante para los pacientes con artrosis, especialmente debido a la función reconocida de una nutrición adecuada en la prevención eficaz, el manejo exitoso y la recuperación gradual [48]. El tratamiento antiobesidad es parte de la terapia [49] ya que ambas condiciones muestran factores de transcripción y compuestos de señalización en común. Por lo tanto, luchar contra la obesidad es una forma posible de tratar adecuadamente la artrosis, por lo que se han incluido ensayos en obesos.



Estudios clínicos

75

Figura 1: Ensayos *in vitro* e *in vivo*, que incluyen ensayos clínicos, realizados con antocianidinas, antocianinas, metabolitos y extractos de frutos ricos en antocianinas.

2. Efecto de alimentos ricos en antocianidinas, antocianinas y metabolitos sobre condrocitos de pacientes con artrosis.

Las antocianinas se han estudiado extensamente en ensayos *in vitro* e *in vivo* (líneas celulares y modelos animales) y ensayos clínicos. En el presente trabajo se analizan ensayos en condrocitos humanos y ensayos clínicos en humanos. De cincuenta y dos artículos de investigación, se seleccionaron once estudios en condrocitos de pacientes con artrosis, en los que se ensayaron antocianinas, antocianidinas, metabolitos y extractos de alimentos [34].

La osteoartritis o artrosis es una enfermedad articular degenerativa crónica multifactorial discapacitante que se caracteriza por una inflamación pronunciada [50], la degradación del cartílago y la erosión ósea, junto con la inflamación sinovial y la formación de osteofitos [51]. Si bien la fisiopatología de la artrosis hasta el momento no está clara, el cartílago

articular y la membrana sinovial son las estructuras articulares primarias sujetas al daño. La membrana sinovial puede afectar a los cambios patológicos en el cartílago articular a través del sistema inmunológico innato, alterando así el progreso de la artrosis [52]. Se distinguen varios tipos de artritis: la artritis reumatoide autoinmune, la osteoartritis o artrosis, la gota, la artritis alérgica y la artritis psoriásica. La artritis generalmente afecta a las articulaciones móviles, como las rodillas, la cadera, las manos y la columna vertebral. La artrosis de rodilla es frecuente en mujeres, mientras que la de cadera en hombres. En el presente trabajo no se incluyeron condrocitos de otras artritis, como la artritis reumatoide y la gota.

La relevancia de estos estudios es que los condrocitos se obtienen de explantos de cartílago de pacientes con artrosis, se cultivan, se estimulan con IL-1 β y se utilizan para ensayar antocianinas, antocianidinas, metabolitos y extractos de alimentos. Esta es una forma directa de saber si las antocianinas son bioactivas y qué enzimas y/o vías participan en la acción.

La pregunta es por qué analizar pruebas que utilizan condrocitos. El hecho es que, en condiciones normales, existe un equilibrio dinámico entre la apoptosis y la proliferación de los condrocitos articulares, manteniendo la estructura y la función del cartílago articular. Por lo tanto, los condrocitos son el objetivo para modular la degradación del cartílago. Se ha demostrado que la apoptosis de los condrocitos es significativamente mayor en pacientes con artrosis que en controles. Las vías moleculares que conducen a la muerte celular se comportan en respuesta a inductores, como: IL-1 β , TNF- α , leptina, donantes de óxido nítrico (NO) y estrés mecánico [53]. TNF- α actúa sobre la superficie celular para activar las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK: *mitogen-activated protein kinase*) y para regular la expresión corriente abajo de la quinasa N-terminal c-Jun (JNK: *c-Jun N-terminal Kinase*), la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK: *extracellular signal-regulated kinase*) y p38. Las últimas tres quinasas interactúan entre sí para promover la activación selectiva de la familia AP-1 (proteína activadora 1; *activator protein 1*) y para regular la expresión de genes diana. Las antocianinas inhiben la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la transactivación de AP-1, que es un factor de transcripción que regula la expresión del gen COX-2, como se demuestra en ensayos de antocianinas, metabolitos y extractos de alimentos en condrocitos humanos y en cultivos celulares relacionados.

La citoquina proinflamatoria IL-1 β indujo en los condrocitos humanos la expresión de las metaloproteinasas de matriz (MMPs: *matrix metalloproteinases*), conocidas por participar en la resorción del cartílago y la degradación articular en la artrosis. Los condrocitos activados produjeron y liberaron las colagenasas MMP-1 y MMP-13, la liasa de matriz MMP-3 y varias

agrecanasas, entre ellas la agrecanasa-1 [una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina (ADAMTS: *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*)-4] y la agrecanasa-2 (ADAMTS-5), que son enzimas proteolíticas de la familia ADAMTS. Todas estas MMPs y enzimas proteolíticas tienen una función relevante en la degradación de la matriz extracelular (ECM: *Extracellular Matrix*) del cartílago en la artrosis, la apoptosis de los condrocitos y la resorción ósea al inhibir la síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II (componente principal de la ECM del cartílago) [53].

Se analizó [34] el efecto del extracto de **fruta de granada** [54,55], las **hojas de morera** [56, 57], las antocianidinas cianidina, delfinidina y malvidina (**Figura 2**) [58], los metabolitos de las antocianinas como el ácido protocatéquico, florogliceraldehído, ácido vainillínico y ácido ferúlico [59], y los *O*-glucósidos como cianidina-3-*O*-glucósido (**Figura 2**), peonidina-3-*O*-glucósido y su metabolito ácido protocatéquico de tres cultivares de arroz morado tailandés [60].

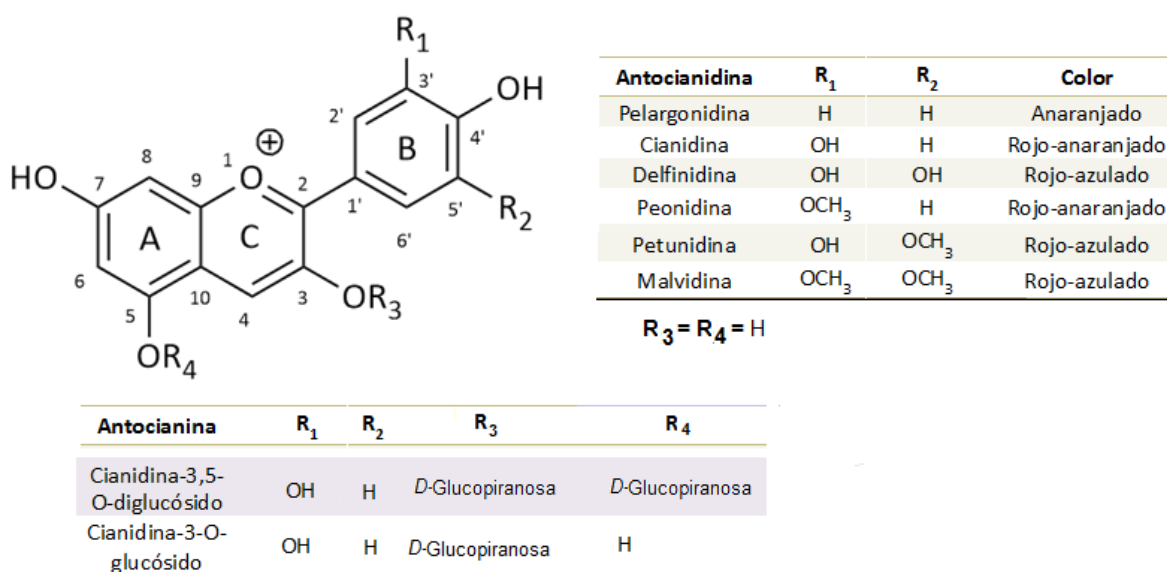


Figura 2: Estructuras químicas de las antocianidinas más comunes y algunas antocianinas (*O*-glucósidos de cianidina). Se conocen también *O*-glicósidos similares de las restantes antocianidinas.

Las propiedades antiinflamatorias de las antocianinas también se refieren a la inhibición de la biosíntesis de eicosanoides, formados por la oxidación del ácido araquidónico que se encuentra en los fosfolípidos de membrana, u otros ácidos grasos poliinsaturados similares, por las enzimas ciclooxigenasa (COX) y 5-lipooxigenasa (5-LO). La enzima COX-2 participa en la inflamación crónica y el dolor de la artrosis. La actividad antiinflamatoria de las antocianinas y las agliconas se asoció a la inhibición de la cascada COX-2 y su producto, el lípido prostaglandina E₂ (PGE₂) [58], como se demostró con cianidina y delfinidina [58, 61,

62]. La síntesis de PGE₂ se sobre-regula por estímulos proinflamatorios como IL-1 β y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α .

Se demostró que la acción antiinflamatoria y la antidegradación de cianidina por parte de la matriz extracelular que disminuye la progresión de la artrosis se produce vía el eje Sirtuína 6 (Sirt6)/NF- κ B [61]. La activación de Sirt6 mediada por cianidina resultó en una disminución de la respuesta inflamatoria al inhibir la vía de señalización NF- κ B [61].

Las **antocianinas aciladas con *p*-cumaroilo** provenientes de un cultivar de **papa de pulpa púrpura oscura** inhibieron la señalización de NF- κ B y STAT1/3 (transductor de señales y activador de la transcripción 1/3) en macrófagos. En consecuencia, disminuyeron las especies reactivas de oxígeno (ROS: *reactive oxygen species*) y los mediadores proinflamatorios [63]. Los **porotos rojos** (*Phaseolus radiatus* L. var. *aurea*) bloquearon significativamente las respuestas inflamatorias en macrófagos estimulados con LPS al disminuir el NO celular y subregular las expresiones genéticas de iNOS, COX-2, TNF- α e IL-6 [64].

Estos ensayos mostraron el comportamiento molecular de las antocianinas a nivel celular y demostraron de manera convincente que los extractos de frutas, como las **granadas** y las **moras**, suprimieron significativamente la producción de mediadores inflamatorios en condrocitos humanos [34].

Las antocianinas y las agliconas tienen algunas bioactividades en común, pero existen marcadas diferencias según la sustitución del anillo B, como se demostró para delfinidina, cianidina, peonidina y glicósidos en estos ensayos.

Estas pruebas respaldaron que las antocianinas son agentes antiinflamatorios y antioxidantes efectivos. Sin embargo, se debe evaluar la ruta metabólica y la biodisponibilidad de estos compuestos dietarios para conocer más a fondo la posible administración en pacientes. Delfinidina y cianidina, dos de las antocianidinas más comunes que se encuentran en diferentes matrices alimentarias, no demostraron citotoxicidad a concentraciones inferiores a 50 μ M durante 24 h y 100 μ M durante 48 h respectivamente. Estos estudios son importantes para comprender los mecanismos condroprotectores y las posibles aplicaciones de las antocianinas y sus agliconas para la prevención y el tratamiento de la artrosis.

3. Efectos de los alimentos ricos en antocianinas en pacientes con artrosis en ensayos clínicos en humanos

Se seleccionaron estadísticamente diecinueve artículos de investigación consistentes para su análisis crítico [34]. Todos estos estudios se refieren a la artrosis; no se incluyeron otras

artritis como la artritis reumatoide y la gota. Catorce ensayos son estudios de intervención y cinco son estudios observacionales.

Los pacientes con artrosis utilizan una variedad de medicamentos analgésicos y antiinflamatorios y opciones terapéuticas paliativas, como: la medicina regenerativa [65], fisioterapia [66]; terapia de ejercicios [67], balneoterapia [68] y terapia con radón [69]. Además, se ha utilizado inmunoterapia anticitoquinas, que incluye el anti-factor de necrosis tumoral-*alfa* (TNF- α), anti-interleuquina (IL)-6 y anti-IL-1. Se ha asociado con una regulación positiva anormal de los niveles de colesterol total (CT), triglicéridos y colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDLc: *low density lipoprotein cholesterol*) también llamado *colesterol malo* [70], así como riesgos cardiovasculares aterotrombóticos [71]. El riesgo de los tratamientos antiinflamatorios es la infección articular [72].

Se utilizaron **frutos de escaramujo** o *rosehip* [frutos pomáceos de los arbustos del género *Rosa*, como la **rosa mosqueta** (*Rosa eglanteria*) y el **rosal silvestre** (*Rosa canina*)], cáscaras de **maracuyá o mburucuyá morado**, **cerezas ácidas**, **granadas**, **frutillas** y **arándanos**. La mayoría de ellos son ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, cruzados y controlados con placebo a excepción de algunos estudios piloto. Los participantes informaron sobre el dolor, la rigidez, la función articular y el bienestar general después de responder cuestionarios específicos sobre la artrosis [34]. En los últimos años, se ha incluido una evaluación adicional de los marcadores inflamatorios séricos, como en el caso de las cerezas ácidas [73, 74].

Todos los ensayos clínicos sobre el **escaramujo** y la artrosis demostraron con éxito un alivio del dolor y una mejoría física en los pacientes con artrosis según el índice de osteoartritis Western Ontario McMaster (WOMAC: *Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index*) y la Escala de resultados de lesiones de rodilla y osteoartritis (KOOS: *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) [75-81]. Una limitación general es la falta de análisis de antocianinas de las bebidas y de análisis bioquímicos de los pacientes.

El extracto de cáscaras del fruto de **maracuyá o mburucuyá morado** como suplemento dietario mostró actividad antioxidante y fuerte acción antioxidante en corto tiempo en la dosis adecuada [34, 82].

El jugo de **cerezas ácidas** es conocido como una bebida antioxidante debido a las antocianinas, como: cianidina-3-*O*-glucosilrutinosido y cianidina-3-*O*-rutinosido como componentes principales, y cianidina-3-*O*-soforósido y cianidina-3-*O*-glucósido como componentes secundarios [74, 83]. En el ensayo, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*) sérica fue seleccionada con éxito como marcador de inflamación y puede asociarse a la progresión de la artrosis [84]. Los niveles séricos de

hsCRP disminuyeron significativamente durante el tratamiento con cerezas, lo que se asoció con mejores puntajes WOMAC [74]. Por lo tanto, la disminución de los síntomas de artrosis estuvo directamente relacionada con el efecto antiinflamatorio del jugo de cerezas.

Se conocen varios ensayos clínicos con jugos de cerezas, en los cuales se miden algunos biomarcadores inflamatorios séricos [proteína C reactiva, CRP, IL-6, IL-10 y TNF- α], junto con las puntuaciones de WOMAC y la escala analógica visual (VAS: *visual analog scale*) [73]. Los resultados mostraron una disminución estadísticamente significativa en CRP en el grupo de cerezas de acuerdo con la actividad antiinflamatoria de sus antocianinas [73].

Actualmente, la **granada** se considera una fruta funcional. La granada es una de las frutas más antiguas asociadas a leyendas, influencias socioculturales y usos medicinales ancestrales [85], originaria de Oriente Medio, desde Irán hasta la India expandida hasta el área mediterránea. El jugo de granada contiene 3-O-glucósidos y 3,5-O-diglucósidos de cianidina, delfinidina y pelargonidina, que son antioxidantes fuertes [86, 87]. Los taninos hidrolizables (elagitaninos llamados punicalaginas), las antocianinas poliméricas y los ácidos fenólicos también están presentes en los frutos [87].

Los ensayos clínicos realizados con frutos de granada suelen ser estudios a corto plazo, en los que se midió el dolor, la rigidez y el rendimiento físico. Se hizo un seguimiento de algunos de los marcadores de inflamación y degradación del cartílago. El alivio de la rigidez articular, el dolor y el comportamiento funcional se ha atribuido durante mucho tiempo a los elagitaninos, pero los estudios actuales demostraron la actividad antioxidante y antiinflamatoria de las antocianinas de la granada y los complejos antocianina-tanino.

El **jugo de granada** inhibió la expresión de MMPs (MMP-1, -3 y -13) al subregular la activación de MAPKs (fosforilación de p38-MAPK e I κ B α), lo que respalda los ensayos con condrocitos [54, 55]. Los resultados fueron prometedores y mostraron que la granada mejoró la función física en la actividad diaria y disminuyó significativamente la rigidez. Dado que las MMPs participan en la resorción del cartílago y la degradación de las articulaciones en la artrosis, la protección del cartílago articular por la granada se debe a su inhibición. Este jugo también inhibió la actividad de unión al ADN de NF- κ B, que está relacionada con la producción de citoquinas en la sinovia de los pacientes con artrosis. Como los factores de transcripción NF- κ B están involucrados en la inflamación, la degradación del cartílago, la proliferación celular y la angiogénesis, el bloqueo de NF- κ B resultó en una mejora de la artrosis [54, 88].

Se estudiaron los efectos de la suplementación con **frutillas** en pacientes con artrosis de rodilla. Las variedades de frutillas contienen antocianinas, como pelargonidina-3-*O*-glucósido (77-90%), pelargonidina-3-*O*-rutinósido (6-11%) y cianidina-3-*O*-glucósido (3-10%) [89]. El consumo de frutillas disminuyó los marcadores séricos de inflamación sistémica y mejoró la función de la rodilla en pacientes con artrosis sintomática de rodilla [48, 90].

Los efectos de los **arándanos** y el placebo sobre el peso y el índice de masa corporal (IMC), la presión arterial sistólica y diastólica, los valores de WOMAC total y las subpuntuaciones de dolor, rigidez y dificultad para realizar actividades diarias, así como las citoquinas inflamatorias plasmáticas (TNF- α , IL-1 β e IL-6), las citoquinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-13), las MMPs (MMP-3 y MMP-13) y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*).

Los hallazgos de este ensayo sugirieron que los arándanos disminuyeron significativamente el dolor, la rigidez y la dificultad para realizar actividades diarias (WOMAC), como los valores de presión arterial sistólica y diastólica, mostrando resultados muy prometedores [91, 92].

Se encontró un aumento significativo en el biomarcador antiinflamatorio IL-13 y una tendencia decreciente en los niveles plasmáticos de MCP-1 en el grupo de arándanos. Como se sabe, MCP-1 aumenta en enfermedades inflamatorias y participa en el reclutamiento de leucocitos hacia los focos inflamatorios. Estos hallazgos sobre IL-13 y MCP-1 están demostrando la actividad antiinflamatoria de los frutos de arándanos [91, 92].

Por otro lado, se realizaron estudios observacionales como un estudio de cohorte longitudinal ($n = 4330$ sujetos norteamericanos con alto riesgo o con artrosis de rodilla) con un período de seguimiento medio de 4 años, que comparó la dieta occidental con la dieta mediterránea, destacando y mostrando las ventajas significativas de esta última [93]. Otro estudio de cohorte longitudinal reciente de la investigación de la iniciativa artrosis dio cuenta de 4976 sujetos con artrosis de rodilla seguidos durante unos 72 meses, mostrando estadísticamente que un patrón dietario saludable se asoció con una disminución de la progresión de la artrosis de rodilla [94].

Hay tres estudios observacionales restantes sobre la artrosis en América Latina [95]. Uno de ellos incluyó 1210 pacientes con artrosis de rodilla de Argentina, Brasil y Méjico, que mostró que las variables demográficas, clínicas y terapéuticas estaban significativamente influenciadas por el país de origen y el sistema de atención médica [96]. Todos estos estudios observacionales bien diseñados caracterizados por análisis estadísticos adecuados se incluyeron para resaltar la relevancia de conocer las características de los pacientes con

artrosis y la importancia del patrón de dieta, la medicación para aliviar el dolor y la disponibilidad de atención médica. Este conocimiento juega un papel importante al abordar un ensayo clínico sobre artrosis.

4. Efectos de los alimentos ricos en antocianinas en pacientes con sobrepeso/obesidad en ensayos clínicos en humanos

La obesidad es un trastorno metabólico multifactorial y una enfermedad inflamatoria, caracterizada por un IMC ≥ 30 kg/m² [97]. Además, se han detectado niveles desregulados de adipoquinas/citoquinas y desequilibrio de las citoquinas de las células T colaboradoras de tipo 1 (Th1: *T helper cell type-1*) y tipo 2 (Th2: *T helper cell type-2*) [98]. La obesidad en adultos se asocia con el riesgo de enfermedades crónicas, como hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, accidente cerebrovascular, apnea del sueño, algunos cánceres y artrosis [99, 100].

Se analizaron veintidós ensayos clínicos seleccionados en pacientes con sobrepeso y obesidad, sin ninguna enfermedad sintomática [34]. Hay veintiún estudios de intervención y un estudio observacional [101]. Los ensayos clínicos realizados en sujetos con sobrepeso/obesidad y dislipidemia abordan los perfiles lipídicos, las enzimas implicadas, incluidos los parámetros antioxidantes y antiinflamatorios, ya que la obesidad suele ir acompañada de estrés oxidativo e inflamación [97, 98]. La obesidad en adultos se asocia con el riesgo de enfermedades crónicas, como hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, accidente cerebrovascular, apnea del sueño, algunos cánceres y artrosis [99, 100].

Se obtuvieron hallazgos prometedores a partir de marcadores séricos y urinarios exhaustivos y análisis estadísticos adecuados [34,102-104].

Las lesiones, la edad y la obesidad (trastornos del metabolismo lipídico y óseo) están asociadas con artrosis, como se demostró en los ensayos clínicos, donde la mayoría de los pacientes con artrosis tenían sobrepeso u obesidad. Además, la obesidad aumenta el estrés mecánico en la articulación y los cartílagos [105]. Por lo tanto, perder peso alivió los síntomas de artrosis en pacientes obesos con osteoartritis debido a la disminución de las cargas en la rodilla, así como la producción y respuesta de factores inflamatorios [105, 106]. Una predisposición genética, la dieta y la falta de ejercicio contribuyen a la obesidad. La obesidad se ha considerado una "enfermedad epigenética". La nutrición puede afectar la

expresión genética y las antocianinas dietarias pueden alterar los mecanismos celulares epigenéticos [107].

Se utilizaron tratamientos en ensayos clínicos con **bayas mixtas (moras, arándanos, frambuesas y frutillas)** [108], jugo de **arándanos** [109], **moras** [110], **frutillas** [111, 112] y el jugo comercial **Medox (arándanos y grosellas negras)** con 40, 80 y 320 mg/día de antocianinas [113,114], bayas de **maqui** [115], **aronias** [116], **soja negra** [117], **cerezas cornalinas** [118], **zanahorias moradas** [119], jugo de bayas de **juçara** [120] y bayas de **açaí** [102, 103, 121]. Se observó una disminución de la insulina sérica y la glucorregulación posprandial [108], aumento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc: *high-density lipoprotein cholesterol*) (colesterol bueno), disminución de la CRP (mejora del estado inflamatorio) y aumento del interferón- γ (IFN- γ) (mediador inflamatorio secretado por las células T_h1) [34].

Las antocianinas derivadas de **bayas** produjeron efectos favorables en las concentraciones de lipoproteínas [122], como: disminución de la concentración de LDLc (colesterol malo) y aumento de la de HDLc (colesterol bueno), sin efecto sobre el colesterol total (CT). Actualmente, el aumento del HDLc se considera importante para prevenir y controlar las enfermedades cardiovasculares. Los autores descubrieron que las antocianinas de las **bayas** se comportaban como auténticos inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP: *cholesteryl ester transfer protein*), en particular cianidina-3-*O*-glucósido [122]. Es decir que, la suplementación con antocianinas redujo el LDLc sérico y aumentó el HDLc en parte, vía la inhibición de la CETP diana.

Las citoquinas IL-6, TNF- α y los marcadores oxidativos urinarios 8-isoprostaglandina F_{2 α} (8-iso-PGF_{2 α} : *8-isoprostaglandin F_{2 α}*), 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) y malonaldehído sérico (MDA) disminuyeron al final del ensayo [113].

La ingesta de un extracto estandarizado de bayas de maqui también disminuyó significativamente la lipoproteína de baja densidad oxidada plasmática (OxLDL: *oxidized low-density lipoprotein*) y la 8-iso-PGF_{2 α} en sujetos con sobrepeso, mostrando las marcadas propiedades antioxidantes de estas bayas en un ensayo simple y bien diseñado [115].

El resto de los ensayos mostró los análisis de perfiles lipídicos y algunos parámetros involucrados en el metabolismo lipídico, como los ensayos completos bien diseñados sobre **aronias** [116] y **soja negra** [117]. Estos estudios son relevantes principalmente para sujetos dislipidémicos, quienes se caracterizan por tener riesgo de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares. La mayoría de las fuentes de alimentos son diferentes tipos de **bayas**, a excepción del **té de Rosella**, las **zanahorias moradas** y la **soja negra**.

La tendencia a la mejora del perfil lipídico, del estado de la apolipoproteína y de la inflamación vascular se demostró en un ensayo sobre el consumo de **cerezas cornalinas** [118]. Las antocianinas dietarias de los jugos de frutas generalmente interactúan con las moléculas de adhesión celular (CAMs: *cellular adhesion molecules*), suprimiendo la expresión inducida por TNF- α de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule-1*) y subregulando la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1: *intercellular adhesion molecule-1*). Sin embargo, sólo la apolipoproteína A1 (ApoA1) mostró una diferencia significativa y una diferencia limítrofe para ICAM-1 [118].

Se demostró la mejora de la función vascular posprandial después del consumo del **té de Rosella** (extracto de cálices de *Hibiscus sabdariffa* L.) [104]. Los efectos deseados del té de Rosella sobre la obesidad se han atribuido típicamente a las antocianinas. Sin embargo, las flores también contienen ácidos orgánicos como el ácido hibiscus, el ácido dimetilhibiscus y los ácidos hidroxycítricos que pueden contribuir a estos efectos [123].

Se analizó el ensayo en humanos de más largo plazo sobre los efectos del consumo de **cerezas ácidas** [124]. Este estudio demostró que el jugo de cerezas redujo significativamente la presión arterial y LDLc (colesterol malo), probablemente a través de las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, respaldadas por el aumento significativo en la actividad de reparación del ADN de la enzima 8-oxoguanina glicosilasa (OGG1) y la disminución de la CRP, MDA y OxLDL plasmáticos [124]. También el jugo de cerezas disminuyó significativamente MCP-1 proinflamatorio en adultos con sobrepeso/obesidad [125].

Las antocianinas de **juçara** revirtieron el proceso proinflamatorio producido en sujetos obesos que tenían niveles disminuidos de IL-10, citoquina antiinflamatoria asociada con IL-6 y TNF- α , mediada por TNF tipo 1 (TNFR1: *TNF receptor type-1*) [120, 126]. Un ensayo similar con resultados prometedores fue diseñado satisfactoriamente para las bayas de **açaí** [102, 103, 121].

El estudio observacional ha sido diseñado adecuadamente para un seguimiento de 5 años de una gran población obesa, lo que conduce a una asociación significativa inversa entre la excreción urinaria de polifenoles totales y las medidas antropométricas relacionadas con la obesidad [101].

Estos estudios demostraron claramente que las antocianinas actúan como agentes eficaces para el tratamiento de la artrosis mediante la inhibición de las respuestas oxidativas e inflamatorias. Estas últimas desempeñan un papel importante.

5. Conclusiones y perspectivas

Se sabe que las antocianinas modifican las uniones de los ligandos con los receptores, la permeabilidad de la membrana celular y las vías de señalización intracelular. Por lo tanto, las antocianinas tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras, como se muestra en los ensayos con condrocitos humanos y los ensayos clínicos en pacientes con osteoartritis y en pacientes con sobrepeso/obesidad analizados en este trabajo. El conjunto de los tres ensayos clave contribuye a la comprensión de los mecanismos y vías subyacentes involucradas. Además, este conjunto muestra el valor de las antocianinas para contrarrestar la progresión de la osteoartritis y obesidad.

Los efectos antioxidantes beneficiosos de las antocianinas en el organismo son principalmente de naturaleza indirecta, mediados por estimulación de los propios sistemas de defensa antioxidante de las células [127] y, en muchos casos, pueden estar mediados por sus metabolitos. Se han registrado aumento, atenuación o disminución, en la actividad de las enzimas antioxidantes y el nivel de glutatión según el tipo de antocianina.

También los efectos antioxidantes de las antocianinas se deben a su influencia en la expresión génica y las vías de señalización, como hemos demostrado en las investigaciones realizadas y aquí presentadas. Por lo tanto, su acción debería clasificarse según la biología molecular, como efectos en las vías de señalización. Se ha documentado que el consumo de antocianinas implica interferencia con las vías de señalización, incluida la activación del factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2: *nuclear erythroid 2-related factor-2*), lo que lleva a la activación de la biosíntesis de proteínas antioxidantes endógenas y del factor nuclear *kappa* B (NFκB), y la inhibición de la inflamación [128-130].

Nrf2 es un factor de transcripción que se une a una secuencia específica de ADN llamada ARE (*Antioxidant Response Element*; elemento de respuesta antioxidante). En condiciones normales, Nrf2 se asocia a la proteína Keap1 (*Kelch Like ECH Associated Protein 1*), que lo marca para degradación. Sin embargo, en presencia de estrés oxidativo, Nrf2 se estabiliza y se transloca al núcleo, donde se dimeriza con otras proteínas para activar a los AREs.

La vía Nrf2/ARE es un mecanismo de defensa celular que se activa en respuesta al estrés oxidativo, y que regula la expresión de genes que codifican enzimas desintoxicantes y antioxidantes. Está presente en todos los tejidos humanos, incluido el cerebro. El sistema Nrf2/ARE contribuye a la protección contra diversas patologías como el cáncer, la toxicidad hepática y la inflamación, incluida la neuroinflamación. Sin embargo, la regulación de Nrf2 se altera en condiciones patológicas, haciendo a la célula vulnerable ante el daño.

Los efectos beneficiosos de las antocianinas en enfermedades neurodegenerativas, que implican la atenuación del estrés oxidativo de estas enfermedades y tal vez contribuyen a sus

mecanismos, también interfieren con las vías de señalización que incluyen Nrf2 y NFκB [130], y la inhibición de la inflamación. Se ha analizado la modulación del estrés oxidativo por cianidina-3-*O*-glucósido, mediada por la vía Nrf2 [131]. El consumo de bebidas ricas en antocianinas por voluntarios sanos afectó a Nrf2 y la transcripción génica dependiente de Nrf2 en linfocitos periféricos humanos y la integridad del ADN, lo que es indicativo de efectos sistémicos [132]. El efecto protector del extracto de antocianinas de pétalos de *Hibiscus syriacus* sobre queratinocitos epidérmicos humanos de alta sensibilidad HaCaT tratados con H₂O₂ se asoció con la activación de Nrf2 [133]. El pretratamiento con cianidina-3-*O*-glucósido en células endoteliales de la vena umbilical humana activó la vía Nrf2/ARE al inicio y después del tratamiento con el factor de necrosis tumoral *alfa* (TNF-α) [134].

En los ensayos analizados en el presente trabajo, la interacción entre la inflamación de la osteoartritis y la obesidad, y la subsiguiente regulación/inmunomodulación se realizó vía las antocianinas dietarias. Las frutillas, las cerezas, las bayas, la granada, las frutas tropicales, el escaramujo, el arroz morado, el maíz morado, los porotos rojos y la soja negra, junto con las agliconas cianidina, delfinidina, malvidina y peonidina, algunos 3-*O*-glucósidos, los metabolitos y las antocianinas aciladas de una variedad de papa han mostrado los mejores resultados.

Si bien se han establecido los beneficios para la salud y la seguridad de las antocianinas en pacientes con artrosis/sobrepeso, se deben realizar más estudios de intervención para determinar las dosis adecuadas para la suplementación con antocianinas, la dosis-respuesta y la duración del consumo, para incluir recomendaciones dietarias para pacientes con artrosis/sobrepeso con fines preventivos y de tratamiento.

Los estudios realizados destacan la relevancia clínica de las antocianinas dietarias para la prevención y el manejo de la artrosis y las comorbilidades crónicas.

Las investigaciones recientes permiten predecir un incremento en el uso de antocianinas como colorantes naturales en diversos productos durante los próximos años. Considerando el efecto beneficioso para la salud de las antocianinas, su incorporación en la industria de alimentos y bebidas representa un valor agregado relevante.

El análisis de la capacidad antioxidante de las antocianinas y sus métodos de evaluación, y los principales parámetros que influyen en su estabilidad lleva a mejorar su aplicación tanto alimentaria como cosmética y terapéutica.

Agradecimientos:

Los autores agradecen al entonces Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Argentina por las instalaciones de la biblioteca electrónica. N.A.S. agradece al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y

Técnicas de Argentina (CONICET) por una beca de investigación. A.B.P. y P.R.D. son Miembros Investigadores del CONICET.

Referencias

- Wallace T.C., Giusti M.M. Anthocyanins—Nature's bold, beautiful, and health-promoting colors. *Foods* **2019**; 8 (11): 550. doi: 10.3390/foods8110550
- Cásedas G., Les F., López V. Anthocyanins: plant pigments, food ingredients or therapeutic agents for the CNS? A mini-review focused on clinical trials. *Curr. Pharm. Des.* **2020**; 26 (16): 1790-1798. doi: 10.2174/138161282666200127093701
- Vitale A.A., Bernatene E.A., Vitale M.G., Pomilio A.B. New insights of the Fenton reaction using glycerol as experimental model. Effect of O₂, inhibition by Mg²⁺, and oxidation state of Fe. *J. Phys. Chem. A* **2016**; 120 (28): 5435-5445. doi: 10.1021/acs.jpca.6b03805.
- Li Y., Zhang Y., Liu Y., Sun R., *et al.* Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *J. Nutr.* **2015**; 145 (4): 742-748.
- De Masi L., Bontempo P., Rigano D., *et al.* Comparative phytochemical characterization, genetic profile, and antiproliferative activity of polyphenol-rich extracts from pigmented tubers of different *Solanum tuberosum* varieties. *Molecules* **2020**; 25 (1): 233. doi: 10.3390/molecules25010233
- Wu T., Yu Z., Tang Q., *et al.* Honeysuckle anthocyanin supplementation prevents diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Food Funct.* **2013**; 4 (11): 1654-1661.
- Winter A.N., Bickford P.C. Anthocyanins and their metabolites as therapeutic agents for neurodegenerative disease. *Antioxidants* **2019**; 8 (9): 333. doi: 10.3390/antiox8090333
- Alvarez-Suarez J.M., Giampieri F., Tulipani S., *et al.* One-month strawberry-rich anthocyanin supplementation ameliorates cardiovascular risk, oxidative stress markers and platelet activation in humans. *J. Nutr. Biochem.* **2014**; 25 (3): 289-294.
- Zhong H., Xu J., Yang M., *et al.* Protective effect of anthocyanins against neurodegenerative diseases through the microbial-intestinal-brain axis: a critical review. *Nutrients* **2023**; 15 (2): 496.
- Mercader A.G., Pomilio A.B. 2D- and 3D-QSAR studies of flavonoids, biflavones and chalcones: antiviral, antibacterial, antifungal, and antimycobacterial activities. *Antiinfect. Agents* **2012**; 10 (1): 41-54.
- Mercader A.G., Pomilio A.B. (Iso)Flav(an)ones, chalcones, catechins, and theaflavins as anticarcinogens: mechanisms, anti-multidrug resistance and QSAR studies. *Curr. Med. Chem.* **2012**; 19 (25): 4324-4347. doi: 10.2174/092986712802884277.
- Pomilio A.B., Mercader A.G. QSAR studies of flavonoids and biflavonoids. En: Gayathri A, editor. *New developments and applications of QSAR-QSPR theory*. Editorial Research Signpost; **2012**.
- Mercader A.G., Pomilio A.B. QSAR study of flavonoids and biflavonoids as influenza H1N1 virus neuraminidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**; 45 (5): 1724-1730. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.005.
- Mercader A.G., Pomilio A.B. *Biflavonoids: Occurrence, Structural Features and Bioactivity*. Nova Science Publishers; **2011**. ISBN-10: 162100354X; ISBN-13: 978-1621003540.
- Mercader A.G., Pomilio A.B. Naturally-occurring dimers of flavonoids as anticarcinogens. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2013**; 13 (8): 1217-1235.
- Bentz E.N., Jubert A.H., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Theoretical study of Z isomers of A-type dimeric proanthocyanidins substituted with R=H, OH and OCH₃: stability and reactivity properties. *J. Mol. Model.* **2010**; 16: 1895-1909. doi: 10.1007/s00894-010-0682-z
- Bentz E.N., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Structure and electronic properties of (+)-catechin: aqueous solvent effects. *J. Mol. Model.* **2014**; 20: 2105-2118. doi: 10.1007/s00894-014-2105-z
- Bentz E.N., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Exploratory conformational study of (+)-catechin: modeling of the polarizability and electric dipole moment. *J. Mol. Model.* **2014**; 20: 2522. doi: 10.1007/s00894-014-2522-z
- Bentz E.N., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Z-Isomers of (4 α →6'', 2 α →O→1'')-phenylflavan substituted with R' = R = OH. Conformational properties, electronic structure and aqueous solvent effects. *J. Mol. Model.* **2016**; 22: 187. doi: 10.1007/s00894-016-3034-9

20. Bentz E.N., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Donor-acceptor interactions as descriptors of the free radical scavenging ability of flavans and catechin. *Comput. Theor. Chem.* **2017**; 1110: 14-24. doi: 10.1016/j.comptc.2017.03.028.
21. Lobayan R.M., Jubert A.H., Vitale M.G., Pomilio A.B. Conformational and electronic (AIM/NBO) study of unsubstituted A-type dimeric proanthocyanidin. *J. Mol. Model.* **2009**; 15 (5): 537-550. doi: 10.1007/s00894-008-0389-6.
22. Lobayan R.M., Bentz E.N., Jubert A.H., Pomilio A.B. Structural and electronic properties of Z isomers of (4 α →6'', 2 α →O→1'')-phenylflavans substituted with R=H, OH and OCH₃ calculated in aqueous solution with PCM solvation model. *J. Mol. Model.* **2012**; 18 (4): 1667-1676. doi: 10.1007/s00894-011-1188-z
23. Lobayan R.M., Bentz E.N., Jubert A.H., Pomilio A.B. Charge delocalization in Z-isomers of (4 α →6', 2 α →O→1')-phenylflavans with R=H, OH and OCH₃. Effects on bond dissociation enthalpies and ionization potentials. *Comput. Theor. Chem.* **2013**; 1006: 37-46. doi: 10.1016/j.comptc.2012.11.008
24. Lobayan R.M., Bentz E.N., Pomilio A.B. *Estudio Cuántico Molecular de flavanos como antioxidantes potenciales. Estructuras, reactividad, distribución electrónica y efectos de deslocalización*. Editorial Académica Española; **2020**.
25. Pomilio A.B., Mercader A.G. Natural acylated anthocyanins and other related flavonoids: structure elucidation of *Ipomoea cairica* compounds and QSAR studies including multidrug resistance. En: Atta-ur-Rahman A, editor. *Studies in Natural Products Chemistry. Bioactive Natural Products*. Elsevier Science Publishers. **2018**; 55 (Chapter 9): 293-322. doi: 10.1016/B978-0-444-64068-0.00009-7
26. Szewczuk N.A., Lobayan R.M., Duchowicz P.R., Pomilio A.B. Estudio estructural y conformacional de las antocianidinas pelargonidina, cianidina y delfinidina. *An. Asoc. Quím. Argent.* **2022**; 109 (1): 102-122.
27. Szewczuk N.A., Duchowicz P.R., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Resonance structure contributions, flexibility, and frontier molecular orbitals (HOMO–LUMO) of pelargonidin, cyanidin, and delphinidin throughout the conformational space: application to antioxidant and antimutagenic activities. *J. Mol. Model.* **2023**; 29 (1): 2. doi: 10.1007/s00894-022-05392-5.
28. Szewczuk N.A., Duchowicz P.R., Pomilio A.B. Estabilidad de las antocianinas. *An. Asoc. Quím. Argent.* **2024**;
29. Szewczuk N.A., Duchowicz P.R., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Conformational space analysis of methoxylated anthocyanidins in vacuum and solvents to explain antioxidant and antimutagenic activities. *Curr. Phys. Chem.* **2025a**; 15 (3): 200-220. doi: 10.2174/0118779468359777250312145241
30. Szewczuk N.A., Duchowicz P.R., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Positively charged quinoidal structures and antioxidant activity in anthocyanidins: DFT, AIM, and NBO analyses. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2025b**; submitted.
31. Szewczuk N.A., Pomilio A.B., Duchowicz P.R. From bioactivity prediction to experimental protocol evaluation: QSAR models on the anticarcinogenic activity of anthocyanins/flavonoids in MCF-7 breast cancer models. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2025c**, en revisión.
32. Duchowicz P.R., Szewczuk N.A., Pomilio A.B. QSAR studies of the antioxidant activity of anthocyanins. *J. Food Sci. Technol.* **2019**; 56 (12): 5518-5530. doi: 10.1007/s13197-019-04024-w.
33. Szewczuk N.A., Duchowicz P.R., Pomilio A.B. QSAR analysis for the inhibition of the mutagenic activity by anthocyanin derivatives. *Int. J. Quant. Struct.-Prop. Rel. (IJQSPR)* **2020**; 5 (4): 69-82. doi: 10.4018/ijqspr.20201001.0a1
34. Pomilio A.B., Szewczuk N.A., Duchowicz P.R. Dietary anthocyanins balance immune signs in osteoarthritis and obesity – update of human *in vitro* studies and clinical trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2024**; 64 (9): 2634-2672. doi: 10.1080/10408398.2022.2124948
35. Powers S.K., Jackson M.J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol. Rev.* **2008**; 88 (4): 1243-1276.
36. Gomez-Cabrera M.C., Ristow M., Viña J. Antioxidant supplements in exercise: worse than useless? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2012**; 302 (4): E476-E477.
37. Lorzadeh E., Heidary Z., Mohammadi M., *et al.* Does pomegranate consumption improve oxidative stress? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin. Nutr. ESPEN* **2022**; 47: 117-127.

38. Bahari H., Rafiei H., Goudarzi K., *et al.* The effects of pomegranate consumption on inflammatory and oxidative stress biomarkers in adults: A systematic review and meta-analysis. *Inflammopharmacology* **2023**; 31 (6): 2283-2301.
39. Stote K.S., Burns G., Mears K., *et al.* The effect of berry consumption on oxidative stress biomarkers: A systematic review of randomized controlled trials in humans. *Antioxidants* **2023**; 12 (7): 1443.
40. Wang J., Zhao X., Zheng J., *et al.* *In vivo* antioxidant activity of rabbiteye blueberry (*Vaccinium ashei* cv. 'Brightwell') anthocyanin extracts. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* **2023**; 24 (7): 602-616.
41. Jiménez-Gallardo L., López-Arrabé J., Pérez-Tris J., *et al.* Young male blackcaps with blood parasite coinfections cope with oxidative stress favouring anthocyanin-rich food during migratory fattening. *J. Avian Biol.* **2024**; e03214.
42. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Antioxidant activity of anthocyanins and anthocyanidins: a critical review. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**; 25 (22): 12001. doi: 10.3390/ijms252212001
43. Fallah A.A., Sarmast E., Jafari T. Effect of dietary anthocyanins on biomarkers of oxidative stress and antioxidative capacity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Funct. Foods* **2020**; 68: 103912.
44. Kimble R., Jones K., Howatson G. The effect of dietary anthocyanins on biochemical, physiological, and subjective exercise recovery: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2023**; 63 (7): 1262-1276.
45. Martins I.C., Maciel M.G., Do Nascimento J.L., *et al.* Anthocyanins-rich interventions on oxidative stress, inflammation and lipid profile in patients undergoing hemodialysis: Meta-analysis and meta-regression. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2023**; 77 (2): 316-324.
46. Mohammadi N., Farrell M., O'Sullivan L., *et al.* Effectiveness of anthocyanin-containing foods and nutraceuticals in mitigating oxidative stress, inflammation, and cardiovascular health-related biomarkers: A systematic review of animal and human interventions. *Food Funct.* **2024**; 15 (4): 3274-3299.
47. Jiang Y., Li X., Zhang Y., *et al.* Mechanism of action of anthocyanin on the detoxification of foodborne contaminants-A review of recent literature. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2024**; 23: e13259.
48. Basu A., Kurien B.T., Tran H., *et al.* Strawberries decrease circulating levels of tumor necrosis factor and lipid peroxides in obese adults with knee osteoarthritis. *Food Funct.* **2018**; 9 (12): 6218-6226. doi: 10.1039/c8fo01194j
49. Deveza L., Hunter D. An update on the treatment of osteoarthritis in obese patients. *Expert Opin. Pharmacother.* **2016**; 17 (6): 753-755. doi: 10.1517/14656566.2016.1165208
50. Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2011**; 23 (5): 471-478. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1
51. Glyn-Jones S., Palmer A.J.R., Agricola R., *et al.* Osteoarthritis. *The Lancet* **2015**; 386: 376-387. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3
52. Wang H., Wang Q., Yang M., *et al.* Histomorphology and innate immunity during the progression of osteoarthritis: Does synovitis affect cartilage degradation? *J. Cell. Physiol.* **2018**; 233 (2): 1342-1358. doi: 10.1002/jcp.26011
53. Grässel S., Aszodi A. Osteoarthritis and cartilage regeneration: Focus on pathophysiology and molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**; 20 (24): 6156. doi: 10.3390/ijms20246156
54. Ahmed S., Wang N., Bin Hafeez B., *et al.* *Punica granatum* L. extract inhibits IL-1 β -induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF- κ B in human chondrocytes *in vitro*. *J. Nutr.* **2005**; 135 (9): 2096-2102. doi: 10.1093/jn/135.9.2096
55. Rasheed Z., Akhtar N., Haqqi T.M. Pomegranate extract inhibits the interleukin-1 β -induced activation of MKK-3, p38 α -MAPK and transcription factor RUNX-2 in human osteoarthritis chondrocytes. *Arthritis Res. Ther.* **2010**; 12 (5): R195. doi: 10.1186/ar3166
56. Jeong J.W., Lee H.H., Lee K.W., *et al.* (2016). Mori folium inhibits interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinases and inflammatory mediators by suppressing the activation of NF- κ B and p38 MAPK in SW1353 human chondrocytes. *Int. J. Mol. Med.* **2016**; 37 (2): 452-460. doi: 10.3892/ijmm.2015.2443

57. Jung S., Lee M.S., Choi A.J., *et al.* Anti-inflammatory effects of high hydrostatic pressure extract of mulberry (*Morus alba*) fruit on LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Molecules* **2019**; 24 (7): 1425. doi: 10.3390/molecules24071425
58. Haseeb A., Chen D., Haqqi T.M. Delphinidin inhibits IL-1 β -induced activation of NF- κ B by modulating the phosphorylation of IRAK-1 (Ser376) in human articular chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)* **2013**; 52 (6): 998-1008. doi: 10.1093/rheumatology/kes363
59. Ziadlou R., Barbero A., Stoddart M.J., *et al.* Regulation of inflammatory response in human osteoarthritic chondrocytes by novel herbal small molecules. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**; 20 (22): 5745. doi: 10.3390/ijms20225745
60. Wongwichai T., Teeyakasem P., Pruksakorn D., *et al.* Anthocyanins and metabolites from purple rice inhibit IL-1 β -induced matrix metalloproteinases expression in human articular chondrocytes through the NF- κ B and ERK/MAPK pathway. *Biomed. Pharmacother.* **2019**; 112: 108610. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108610
61. Jiang C., Sun Z.-M., Hu J.-N., *et al.* Cyanidin ameliorates the progression of osteoarthritis via the Sirt6/NF- κ B axis *in vitro* and *in vivo*. *Food Funct.* **2019**; 10 (9): 5873-5885. doi: 10.1039/c9fo00742c
62. Lee D.Y., Park Y.J., Song M.G., *et al.* Cytoprotective effects of delphinidin for human chondrocytes against oxidative stress through activation of autophagy. *Antioxidants* **2020**; 9 (1): 83. doi: 10.3390/antiox9010083
63. Lee H.-H., Lee S.-G., Shin J.-S., *et al.* *p*-Coumaroyl anthocyanin mixture isolated from tuber epidermis of *Solanum tuberosum* attenuates reactive oxygen species and pro-inflammatory mediators by suppressing NF- κ B and STAT1/3 signaling in LPS-induced RAW264.7 macrophages. *Biol. Pharm. Bull.* **2017**; 40 (11): 1894-1902. doi: 10.1248/bpps.b17-00362
64. Chao W.W., Chung Y.C., Shih I.P., *et al.* Red bean extract inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation and H₂O₂-induced oxidative stress in RAW 264.7 macrophages. *J. Med. Food* **2015**; 18 (7): 724-730. doi: 10.1089/jmf.2014.3353
65. Marc J.-F. Regenerative medicine in osteoarthritis: A new chance for knee osteoarthritis patients. *Int. J. Clin. Rheumatol.* **2018**; 13 (5), 278-279. doi: 10.4172/1758-4272.1000198
66. Abdel-Aziem A.A., Soliman E.S., Mosaad D.M., *et al.* Effect of a physiotherapy rehabilitation program on knee osteoarthritis in patients with different pain intensities. *J. Phys. Ther. Sci.* **2018**; 30 (2): 307-312. doi: 10.1589/jpts.30.307
67. Goh S.-L., Persson M. S. M., Stocks J., *et al.* Efficacy and potential determinants of exercise therapy in knee and hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* **2019**; 62 (5): 356-365. doi: 10.1016/j.rehab.2019.04.006
68. Fioravanti A., Karagülle M., Bender T., *et al.* Balneotherapy in osteoarthritis: facts, fiction and gaps in knowledge. *Eur. J. Integr. Med.* **2017**; 9: 148-150. doi: 10.1016/j.eujim.2017.01.001
69. Kojima S., Thukimoto M., Cuttler J.M., *et al.* Recovery from rheumatoid arthritis following 15 months of therapy with low doses of ionizing radiation: A case report. *Dose Response* **2018**; 16 (3): 1559325818784719. doi: 10.1177/1559325818784719
70. Strang A.C., Bisioendial R.J., Kootte R.S., *et al.* Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* **2013**; 229 (1): 174-181. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.031
71. Ait-Oufella H., Libby P., Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2019**; 39 (8): 1510-1519. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311998
72. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: the link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2018**; 44: 38-50. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.10.002
73. Kuehl K.S., Elliot D.L., Sleight A.E., *et al.* Efficacy of tart cherry juice to reduce inflammation biomarkers among women with inflammatory osteoarthritis (OA). *J. Food Stud.* **2012**; 1 (1): 14-25. doi: 10.5296/jfs.v1i1.1927
74. Schumacher H.R., Pullman-Moore S., Gupta S.R., *et al.* Randomized double-blind crossover study of the efficacy of a tart cherry juice blend in treatment of osteoarthritis (OA) of the knee. *Osteoarthr. Cartil.* **2013**; 21 (8): 1035-1041. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.009
75. Warholm O., Skaar S., Hedman E., *et al.* The effects of a standardized herbal remedy made from a subtype of *Rosa canina* in patients with osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* **2003**; 64 (1): 21-31. doi: 10.1016/S0011-393X(03)00004-3

76. Rein E., Kharazmi A., Winther K. A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Phytomedicine* **2004**; 11 (5): 383-391. doi: 10.1016/j.phymed.2004.01.001
77. Winther K., Apel K., Thamsborg G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Scand. J. Rheumatol.* **2005**; 34 (4): 302-308. doi: 10.1080/03009740510018624
78. Chrubasik C., Wiesner L., Black A., et al. A one-year survey on the use of a powder from *Rosa canina* Lito in acute exacerbations of chronic pain. *Phytother. Res.* **2008**; 22 (9): 1141-1148. doi: 10.1002/ptr.2352
79. Christensen R., Tarp S., Altman R.D., et al. Comparing different preparations and doses of rosehip powder in patients with osteoarthritis of the knee: an exploratory randomized active-controlled trial. *Int. J. Clin. Rheumatol.* **2014**; 9 (3): 267-278. doi: 10.2217/ijr.14.13
80. Chrubasik-Hausmann S., Chrubasik C., Neumann E., et al. A pilot study on the effectiveness of a rose hip shell powder in patients suffering from chronic musculoskeletal pain. *Phytother. Res.* **2014**; 28 (11): 1720-1726. doi: 10.1002/ptr.5192
81. Marstrand K., Warholm L., Pedersen F., et al. Dose dependent impact of rose-hip powder in patients suffering from osteoarthritis of the hip and/or knee – a double blind, randomized, placebo controlled, parallel group, phase III study. *Int. J. Complement. Altern. Med.* **2017**; 7 (1): 00210. doi: 10.15406/ijcam.2017.07.00210
82. Farid R., Rezaieyazdi Z., Mirfeizi Z., et al. Oral intake of purple passion fruit peel extract reduces pain and stiffness and improves physical function in adult patients with knee osteoarthritis. *Nutr. Res.* **2010**; 30 (9): 601-606. doi: 10.1016/j.nutres.2010.08.010
83. Damar I., Ekşi A. Antioxidant capacity and anthocyanin profile of sour cherry (*Prunus cerasus* L.) juice. *Food Chem.* **2012**; 135 (4): 2910-2914. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.07.032
84. Pearle A.D., Scanzello C.R., George S., et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* **2007**; 15 (5): 516-523. doi: 10.1016/j.joca.2006.10.010
85. Viuda-Martos M., Fernández-López J., Pérez-Álvarez J.A. Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2010**; 9 (6): 635-654. doi: 10.1111/j.1541-4337.2010.00131.x
86. Di Stefano V., Pitonzo R., Novara M.E., et al. Antioxidant activity and phenolic composition in pomegranate (*Punica granatum* L.) genotypes from south Italy by UHPLC–Orbitrap-MS approach. *J. Sci. Food Agric.* **2019**; 99 (3): 1038-1045. doi: 10.1002/jsfa.9270
87. Gardeli C., Varela K., Krokida E., et al. Investigation of anthocyanins stability from pomegranate juice (*Punica granatum* L. cv. Ermioni) under a simulated digestion process. *Medicines* **2019**; 6 (3): 90. doi: 10.3390/medicines6030090
88. Ghoochani N., Karandish M., Mowla K., et al. The effect of pomegranate juice on clinical signs, matrix metalloproteinases and antioxidant status in patients with knee osteoarthritis. *J. Sci. Food Agric.* **2016**; 96 (13): 4377-4381. doi: 10.1002/jsfa.7647
89. Lopes da Silva F., Escibano-Bailón M.T., Pérez Alonso J.J., et al. Anthocyanin pigments in strawberry. *LWT - Food Sci. Technol.* **2007**; 40 (2): 374-382. doi: 10.1016/j.lwt.2005.09.018
90. Schell J., Hal Scofield R., Barrett J.R., et al. Strawberries improve pain and inflammation in obese adults with radiographic evidence of knee osteoarthritis. *Nutrients* **2017**; 9 (9): 949. doi: 10.3390/nu9090949
91. Du C., Smith A., Avalos M., et al. Blueberries improve pain, gait performance, and inflammation in individuals with symptomatic knee osteoarthritis. *Nutrients* **2019**; 11 (2): 290. doi: 10.3390/nu11020290
92. Du C., Smith A., Avalos M., et al. Whole blueberries improve pain, functionality, inflammation and cartilage metabolism in individuals with symptomatic knee osteoarthritis (FS15-03-19). *Curr. Dev. Nutr.* **2019**; 3 (Suppl. 1): nzz031.FS15-03-19. doi: 10.1093/cdn/nzz031.FS15-03-19
93. Veronese N., Koyanagi A., Stubbs B., et al. Mediterranean diet and knee osteoarthritis outcomes: A longitudinal cohort study. *Clin. Nutr.* **2019**; 38 (6): 2735-2739. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.032

94. Xu C., Marchand N.E., Driban J.B., *et al.* Dietary patterns and progression of knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**; 111 (3): 667-676. doi: 10.1093/ajcn/nqz333
95. Reginato A.M., Riera H., Vera M., *et al.* Osteoarthritis in Latin America study of demographic and clinical characteristics in 3040 patients. *J. Clin. Rheumatol.* **2015**; 21 (8): 391-397. doi: 10.1097/RHU.0000000000000281
96. Burgos-Vargas R., Cardiel M.H., Loyola-Sánchez A., *et al.* Characterization of knee osteoarthritis in Latin America. A comparative analysis of clinical and health care utilization in Argentina, Brazil, and Mexico. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed.)* **2014**; 10 (3): 152-159. doi: 10.1016/j.reuma.2013.07.013
97. De Lorenzo A., Gratteri S., Gualtieri P., *et al.* Why primary obesity is a disease? *J. Transl. Med.* **2019**; 17 (1): 169. doi: 10.1186/s12967-019-1919-y
98. Ignacio R.M.C., Kim C.-S., Kim S.-K. Immunological profiling of obesity. *J. Lifestyle Med.* **2014**; 4 (1): 1-7. doi: 10.15280/jlm.2014.4.1.1
99. Dale C.E., Fatemifar G., Palmer T.M., *et al.* Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes, and type 2 diabetes mellitus: a mendelian randomization analysis. *Circulation* **2017**; 135 (24): 2373-2388. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026560
100. Winter A.N., Bickford P.C. Anthocyanins and their metabolites as therapeutic agents for neurodegenerative disease. *Antioxidants* **2019**; 8 (9): 333. doi: 0.3390/antiox8090333
101. Guo X., Tresserra-Rimbau A., Estruch R., *et al.* Polyphenol levels are inversely correlated with body weight and obesity in an elderly population after 5 years of follow up (the randomized PREDIMED study). *Nutrients* **2017**; 9 (5): 452. doi: 10.3390/nu9050452
102. Udani J.K., Singh B.B., Singh V.J., *et al.* Effects of açai (*Euterpe oleracea* Mart.) berry preparation on metabolic parameters in a healthy overweight population: a pilot study. *Nutr. J.* **2011**; 10 (1): 45. doi: 10.1186/1475-2891-10-45
103. Alqurashi R.M., Galante L.A., Rowland I.R., *et al.* Consumption of a flavonoid-rich açai meal is associated with acute improvements in vascular function and a reduction in total oxidative status in healthy overweight men. *Am. J. Clin. Nutr.* **2016**; 104 (5): 1227-1235. doi: 10.3945/ajcn.115.128728
104. Abubakar S.M., Ukeyima M.T., Spencer J.P.E., *et al.* Acute effects of *Hibiscus sabdariffa* calyces on postprandial blood pressure, vascular function, blood lipids, biomarkers of insulin resistance and inflammation in humans. *Nutrients* **2019**; 11 (2): 341. doi: 10.3390/nu11020341
105. Messier S.P., Gutekunst D.J., Davis C., *et al.* Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* **2005**; 52 (7): 2026-2032. doi: 10.1002/art.21139
106. Miller G.D., Nicklas B.J., Loeser R.F. Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2008**; 56 (4): 644-651. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01636.x
107. Vanhees K., Vönhögen I.G.C., van Schooten F.J., *et al.* You are what you eat, and so are your children: the impact of micronutrients on the epigenetic programming of offspring. *Cell. Mol. Life Sci.* **2014**; 71 (2): 271-285. doi: 10.1007/s00018-013-1427-9
108. Solverson P.M., Henderson T.R., Debello H., *et al.* An anthocyanin-rich mixed-berry intervention may improve insulin sensitivity in a randomized trial of overweight and obese adults. *Nutrients* **2019**; 11 (12): 2876. doi: 10.3390/nu11122876
109. Chew B., Mathison B., Kimble L., *et al.* Chronic consumption of a low calorie, high polyphenol cranberry beverage attenuates inflammation and improves glucoregulation and HDL cholesterol in healthy overweight humans: a randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* **2019**; 58 (3): 1223-1235. doi: 10.1007/s00394-018-1643-z
110. Solverson P.M., Rumpler W.V., Leger J.L., *et al.* Blackberry feeding increases fat oxidation and improves insulin sensitivity in overweight and obese males. *Nutrients* **2018**; 10 (8): 1048. doi: 10.3390/nu10081048
111. Basu A., Betts N.M., Nguyen A., *et al.* Freeze-dried strawberries lower serum cholesterol and lipid peroxidation in adults with abdominal adiposity and elevated serum lipids. *J. Nutr.* **2014**; 144 (6):830-837. doi: 10.3945/jn.113.188169
112. Park E., Edirisinghe I., Wei H., *et al.* A dose-response evaluation of freeze-dried strawberries independent of fiber content on metabolic indices in abdominally obese individuals with insulin

- resistance in a randomized, single-blinded, diet-controlled crossover trial. *Mol. Nutr. Food Res.* **2016**; 60 (5): 1099-1109. doi: 10.1002/mnfr.201500845
113. Zhang H., Xu Z., Zhao H., *et al.* Anthocyanin supplementation improves anti-oxidative and anti-inflammatory capacity in a dose-response manner in subjects with dyslipidemia. *Redox Biol.* **2020**; 32: 101474. doi: 10.1016/j.redox.2020.101474
114. Xu Z., Xie J., Zhang H., *et al.* (2021). Anthocyanin supplementation at different doses improves cholesterol efflux capacity in subjects with dyslipidemia: a randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2021**; 75 (2): 345-354. doi: 10.1038/s41430-020-0609-4
115. Davinelli S., Bertoglio J.C., Zarrelli A., *et al.* A randomized clinical trial evaluating the efficacy of an anthocyanin-maqui berry extract (Delphinol®) on oxidative stress biomarkers. *J. Am. Coll. Nutr.* **2015**; 34 (Suppl. 1): 28-33. doi: 10.1080/07315724.2015.1080108
116. Kardum N., Petrović-Oggiano G., Takic M., *et al.* Effects of glucomannan-enriched, Aronia juice-based supplement on cellular antioxidant enzymes and membrane lipid status in subjects with abdominal obesity. *Sci. World J.* **2014**; 2014: 869250. doi: 10.1155/2014/869250
117. Lee M., Sorn S.R., Park Y., *et al.* Anthocyanin rich-black soybean testa improved visceral fat and plasma lipid profiles in overweight/obese Korean adults: a randomized controlled trial. *J. Med. Food* **2016**; 19 (11): 995-1003. doi: 10.1089/jmf.2016.3762
118. Asgary S., Kelishadi R., Rafieian-Kopaei M., *et al.* Investigation of the lipid-modifying and antiinflammatory effects of *Cornus mas* L. supplementation on dyslipidemic children and adolescents. *Pediatr. Cardiol.* **2013**; 34 (7): 1729-1735. doi: 10.1007/s00246-013-0693-5
119. Wright O.R.L., Netzel G.A., Sakzewski A.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of dried purple carrot on body mass, lipids, blood pressure, body composition, and inflammatory markers in overweight and obese adults: The QUENCH trial. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2013**; 91 (6): 480-488. doi: 10.1139/cjpp-2012-0349
120. Santamarina A.B., Jamar G., Mennitti L.V., *et al.* Obesity-related inflammatory modulation by juçara berry (*Euterpe edulis* Mart.) supplementation in Brazilian adults: a double-blind randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* **2020**; 59 (4): 1693-1705. doi: 10.1007/s00394-019-02024-2
121. Aranha L.N., Gomes Silva M., Uehara S.K., *et al.* Effects of a hypoenergetic diet associated with açai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp consumption on antioxidant status, oxidative stress and inflammatory biomarkers in overweight, dyslipidemic individuals. *Clin. Nutr.* **2020**; 39 (5): 1464-1469. doi: 10.1016/j.clnu.2019.06.008
122. Qin Y., Xia M., Ma J., *et al.* Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**; 90 (3): 485-492. doi: 10.3945/ajcn.2009.27814
123. Morales-Luna E., Pérez-Ramírez I.F., Salgado L.M., *et al.* The main beneficial effect of roselle (*Hibiscus sabdariffa*) on obesity is not only related to its anthocyanin content. *J. Sci. Food Agric.* **2019**; 99 (2): 596-605. doi: 10.1002/jsfa.9220
124. Chai S.C., Davis K., Zhang Z., *et al.* Effects of tart cherry juice on biomarkers of inflammation and oxidative stress in older adults. *Nutrients* **2019**; 11 (2): 228. doi: 10.3390/nu11020228
125. Martin K.R., Burrell L., Bopp J. Authentic tart cherry juice reduces markers of inflammation in overweight and obese subjects: A randomized, crossover pilot study. *Food Funct.* **2018**; 9 (10): 5290-5300. doi: 10.1039/c8fo01492b
126. Santamarina A.B., Jamar G., Mennitti L.V., *et al.* Supplementation of juçara berry (*Euterpe edulis* Mart.) modulates epigenetic markers in monocytes from obese adults: a double-blind randomized trial. *Nutrients* **2018**; 10 (12): 1899. doi: 10.3390/nu10121899
127. Forman H.J., Davies K.J., Ursini F. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging *in vivo*. *Free Radic. Biol. Med.* **2014**; 66: 24-35.
128. Wu T., Yang L., Guo X., *et al.* Raspberry anthocyanin consumption prevents diet-induced obesity by alleviating oxidative stress and modulating hepatic lipid metabolism. *Food Funct.* **2018**; 9 (4): 2112-2120.
129. Li J., Wang B., He Y., *et al.* A review of the interaction between anthocyanins and proteins. *Food Sci. Technol. Int.* **2021**; 27 (5): 470-482.
130. Li P., Feng D., Yang D., *et al.* Protective effects of anthocyanins on neurodegenerative diseases. *Trends Food Sci. Technol.* **2021**; 117: 205-217.

131. Rahman S., Mathew S., Nair P., *et al.* Health benefits of cyanidin-3-glucoside as a potent modulator of Nrf2-mediated oxidative stress. *Inflammopharmacology* **2021**; 29 (3): 907-923.
132. Groh I.A.M., Bakuradze T., Pahlke G., *et al.* Consumption of anthocyanin-rich beverages affects Nrf2 and Nrf2-dependent gene transcription in peripheral lymphocytes and DNA integrity of healthy volunteers. *BMC Chem.* **2020**; 14 (1): 39.
133. Molagoda I.M.N., Lee K.T., Choi Y.H., *et al.* Anthocyanins from *Hibiscus syriacus* L. inhibit oxidative stress-mediated apoptosis by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Antioxidants* **2020**; 9 (1): 42.
134. Speciale A., Anwar S., Canali R., *et al.* Cyanidin-3-O-glucoside counters the response to TNF- α of endothelial cells by activating Nrf2 pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* **2013**; 57 (11): 1979-1987.



Anales de la
Asociación
Química Argentina

Freeze-Dried Starfruit Snacks: Sensory and Texture Optimization with Trehalose and Sucrose

Mariela Guberman^{1,2,*}; Trinidad Soteras^{1,3}; Iván Méndez^{4,5}; Mara V. Galmarini^{2,6}

¹ Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Centro de Investigación de Agroindustria (CIA), Instituto Tecnología de Alimentos (ITA), Gabriel de Aristizabal, B1686 William C. Morris, Buenos Aires, Argentina.

² Consejo Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICET), Godoy Cruz 2290, C1425FQB CABA, Argentina.

³ Instituto de Ciencia y Tecnología de Sistemas Alimentarios Sustentables (UEDD INTA CONICET), CC 77 (B1708WAB) Morón, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Circuito Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, 04510 Ciudad de México, CDMX.

⁵ MBSense, José María Vértiz 847-B403 Ciudad Oriente, Narvarte Poniente, 03023 Benito Juárez, CDMX, México.

⁶ Universidad Católica Argentina (UCA), Facultad de Ingeniería y Ciencias Agrarias, Avenida Alicia Moreau de Justo 1500, C1107AFB CABA, Buenos Aires, Argentina.

* Autor corresposnal: E-mail: guberman.mariela@inta.gob.ar. Tel: +5491130433009

Abstract

This study evaluated the impact of sucrose and trehalose as osmotic agents on the quality of freeze-dried starfruit snacks, focusing on sensory and texture optimization. The starfruit slices were subjected to three different treatments before freeze-drying: control (no previous treatment), osmotic dehydration in sucrose solution (ODSAC), and osmotic dehydration in trehalose solution (ODTRE). The final dehydrated samples were analyzed for water activity (a_w), instrumental color, instrumental texture, and sensory analysis including consumer acceptability. Both osmotic treatments changed the instrumental texture of the fruit slices when compared to the Control. Sensory analysis revealed differences in appearance, texture, flavor and odor attributes between samples, with ODTRE rated as the most acceptable one. Overall, the use of trehalose as an osmotic agent for the dehydration of starfruit slices improved their quality attributes, highlighting their potential as a healthy snack product.

Keywords: Carambola, osmotic dehydration, acceptability, texture, sensory.

Snacks de Carambola Liofilizada: Optimización Sensorial y Textural utilizando Trehalosa y Sacarosa

Resumen

Este estudio evaluó el impacto de la sacarosa y la trehalosa como agentes osmóticos en la calidad de snacks de carambola liofilizada, centrándose en la optimización sensorial y de textura. Las rodajas de carambola fueron sometidas a tres tratamientos antes de la liofilización: control (sin tratamiento previo), deshidratación osmótica en solución de sacarosa (ODSAC) y deshidratación osmótica en solución de trehalosa (ODTRE). Las muestras finales deshidratadas se analizaron en cuanto a actividad de agua (a_w), color instrumental, textura instrumental y análisis sensorial, incluyendo aceptabilidad por parte del consumidor. Ambos tratamientos osmóticos modificaron la textura instrumental de las rodajas en comparación con el control. El análisis sensorial reveló diferencias en los atributos de apariencia, textura, sabor y olor entre las muestras, siendo ODTRE la más aceptada. En general, el uso de trehalosa como agente osmótico para la deshidratación de rodajas de carambola mejoró sus atributos de calidad, destacándolas como un producto saludable con potencial como snack.

Palabras clave: Carambola, deshidratación osmótica, aceptabilidad, textura, sensorial.

1. Introduction

Fruits are essential components of a healthy and balanced diet, providing vitamins, minerals, and antioxidants that promote optimal health and reduce the risk of diseases. The World Health Organization states that two or three fruits per day should be consumed as part of a healthy diet [1]. However, fruit consumption varies significantly by regions. For example, in Argentina, according to the 2018 National Survey of Risk Factors (ENFR), only 6% of the population met the recommended requirements, suggesting that the creation of new and novelty alternatives is needed to increase the consumption of fruits and vegetables [2].

Starfruit (*Averrhoa carambola* L.) is a tropical fruit with a characteristic star-shaped cross-section and a sour-to-sweet taste. It is a rich source of antioxidants, vitamin C, potassium, phosphorous, magnesium and dietary fiber, and low in carbohydrates and calories [3][4][5]. Due to its unique shape and taste, it has become increasingly popular for consumption as a fresh fruit or as processed products, such as jams, juices [6], and candies.

Alternatively, dehydrated fruits can be used to develop healthy and convenient snack products [7][8][9]. Dehydration preserves the fruits by reducing the water content, preventing bacterial growth, extending the shelf life, and providing a convenient way for storage and consumption [10]. For example, osmotic dehydration (OD) can be used to reduce the water activity (a_w) of foods (mainly fruits) by placing them in contact with a

concentrated solution of sugars [11]. It is frequently used as a pre-treatment to improve the quality of fruits, which will be afterwards dehydrated by more energy consuming methods such as air-drying or freeze-drying [12][13] [14][15].

Sucrose is commonly used in OD of fruits because of its sensory acceptability and its availability. Nonetheless, the use of sucrose solutions may result in quality defects such as non-enzymatic browning and sucrose crystallization due to its low glass transition temperature (T_g). Alternative sugars, like trehalose, have been proposed to overcome these disadvantages [14].

Trehalose is a non-reducing disaccharide with cryoprotective, thermoprotective, and stabilizing effects on biological systems [16]. Its sweetness is only 45% of that of sucrose [17] [18], which is ideal for fruit preservation without increasing the perception of sweetness [19]. It has also been used as an osmotic agent in the dehydration of fruits and vegetables, such as bananas, carrots, potatoes, and mangoes [20][14][21]. However, there is limited information regarding the use of trehalose in the dehydration of starfruit slices.

As Castagnini *et al.* [22] proposed, trehalose could also increase the crispness of dehydrated fruits since it favors the reduction in water content in the drying process, resulting in a more compact structure due to shrinkage. Additionally, the collapse of cells and pores, along with alterations in the state of carbohydrates, contribute to the overall crispness observed in the final product.

Sensory analysis and instrumental measurements can be employed to evaluate the effects of these sugars on the texture and flavor profile of the dehydrated fruits. Instrumental texture measurements provide objective and quantitative information on the mechanical properties of foods, such as hardness, crispness, and crunchiness, being a cheap and rapid method.

In addition to the instrumental measurements, sensory evaluation is key for understanding the impact of a process on product perception. Flash profile is a quick descriptive method, which has gained popularity due to its ability to provide product profile in a short period of time. It differs from traditional profiling methods by allowing participants greater freedom to use their own sensory vocabularies. Thus, the method needs less time for subjects to reach a consensus vocabulary and training on the use of intensity scales [23].

Flash profile has been efficiently used to analyze the sensory attributes of various food products, including dehydrated fruits and vegetables [24] [25] [26], providing valuable insights of the sensory properties, which can be used to improve overall quality and consumer acceptability.

The aim of this study was to determine the sensory and physicochemical characteristics of starfruit dehydrated snacks produced with sucrose or trehalose as osmotic agents prior to freeze-drying.

2. Materials and methods

2.1 Samples preparation

Starfruits were purchased fresh at a local grocery store in Buenos Aires, Argentina. Fruits were sanitized with a 0.15% sodium hypochlorite solution for 15 minutes. Then, they were cut crosswise, forming star-shaped 5 mm thick slices (see graphical abstract for a more detailed image), manually de-seeded and submerged for 20 minutes in an acidic solution, composed of 0.5% citric acid (Biopack, Argentina) and 0.5% ascorbic acid (Biopack, Argentina), to prevent enzymatic browning.

After the acidification process, the slices with a sugar concentration of 3.5 °Bx (measured using a hand refractometer; model N-1E, ATAGO, Japan) were divided into three treatments:

(i) Control: slices were frozen at -40°C and freeze-dried in a freeze-dryer (model L-A-B4-C, RIFICOR, Argentina) for 48 hours operating with a freezing plate at -35°C and a vacuum below 100 µmHg.

(ii) Osmotic dehydration in sucrose (ODSAC) using a 40% sucrose solution (commercial brand purchased from local supermarket) for 2 hours at 25°C, frozen to -40°C and freeze-dried as (i).

(iii) Osmotic dehydration in trehalose (ODTRE) using a 40% crystalline trehalose dihydrate solution (TrehalTM, Hayashibara, Japan, provided by Flair S.R.L., Argentina) for 2 hours at 25°C, frozen to -40°C and freeze-dried as (i) and (ii).

The mean sugar concentration in the fruit after osmotic dehydration are presented in Table 1 in the results section.

All dehydrated fruit pieces were packed in polyamide and polyethylene embossed pouches sealed and preserved at -18°C until further analysis.

2.2 Water activity a_w

The water activity (a_w) of the starfruit snacks was determined using a dew point hygrometer (Aqualab Series 3B, Decagon Devices, Pullman, Washington, USA) at $23-24^{\circ}\text{C}$. The measuring device was calibrated and tested with unsaturated sodium chloride solutions within the a_w range of interest to this work [27].

For each a_w determination, three replicates were obtained per batch and the mean and standard deviation were reported (**Table 1**).

2.3 Instrumental color

Color parameters of the starfruit snacks was measured with a colorimeter (CR400 Chroma Meter, Konika Minolta Inc., Japan) using the CIE $L^* a^* b^*$ scale, where L^* represents lightness, a^* describes red to green color and b^* corresponds to yellow to blue color. The equipment was set up for illuminant D65 and a 2° observer angle and calibrated using a standard white tile. Each measurement was performed six times.

2.4 Instrumental texture

The instrumental texture of dried starfruit slices was measured using a Texture Analyzer (TA.XT. Plus, Stable Micro System, Haslemere, UK) with a 5 kg load cell. Samples were punctured with a rounded-end probe (P/0.5 S ball probe), using a crisp fracture support rig. Parameters were set at: pre-test speed, 1.0 mm/s, test speed, 0.7 mm/s, post-test speed, 10.0 mm/s, triggering force, 0.049 N and distance, 11 mm.

All data was processed using the software Texture Expert EXCED, version 6,1,18,0. Ten measurements were taken for each treatment.

2.5 Descriptive sensory evaluation

Descriptive sensory evaluation was performed by 14 panelists (all females between 27 and 52 years old). The staff of the *Instituto de Tecnología de Alimentos* was invited to participate via e-mail and the final participants were screened based on their fruit consumption habits, availability to attend the panel and past training and participation in sensory evaluation. All panelists had previous experience in sensory evaluation and had participated in other descriptive panel of fruits. All participants acknowledged an informed consent statement to participate in this study. All sensory tests were conducted at the

Instituto de Tecnología de Alimentos's Sensory Analysis Laboratory in individual booths under white light (6000 K).

Flash profile evaluation of the three snack treatments was performed over three 40-minutes long sessions. During the first two sessions, panelists were given samples of each treatment and were asked to individually generate the vocabulary to describe the most important attributes of the snacks for discriminating the products. They were suggested to generate a minimum of eight descriptors (per panelist) and to consider appearance, texture, flavor (aroma and taste) and odor.

In the third session, samples from the three treatments were presented simultaneously for Flash Profile analysis. Subjects ranked the samples according to their own vocabulary, one attribute at the time in order of the perceived level of intensity. They could re-examine the products as often as they wished taking as much time as needed [23]. The ranking was done with the help of a linear space that allowed assessors to state a distance between the samples in relation to the differences perceived.

On average, the final number of attributes generated by the panelists was ten. A lemmatization process was done (by the panel leader and panel assistant) obtaining the final attribute categories of: appearance (four attributes), texture (six attributes), flavor (seven attributes) and odor (one attribute).

For the evaluation, the samples were served on a plastic plate coded with random three-digit numbers in a balanced block design. The presentation order was randomized across panelists and sessions. Water was available for rinsing the palate between the samples.

2.5 Hedonic determination

A consumer acceptability test was conducted at the *Universidad Católica Argentina's* Sensory Analysis Laboratory, in individual booths under white light. The consumer test involved 75 consumers (25 males and 50 females, between 17 and 58 years old), recruited via email. Consumers were students and employees of this university and ate fruit or snacks at least four times a week and were willing and available to participate in this research study. Participants were informed that the test would be conducted using their personal smartphone, and that all data would be confidential and only reported in the aggregate. All participants acknowledged an informed consent statement to participate in the study.

Each consumer evaluated the three treatments in one session, which were presented monadically on a plastic plate, coded with random three-digit numbers. Presentation order

was randomized across participants. Water was available for rinsing the palate between samples.

Consumers tasted each sample and indicated their level of overall liking on a nine-point hedonic scale from 1 = dislike extremely to 9 = like extremely, with 5 = neither like nor dislike. In addition, participants answered a small survey where they were shown an image of the whole starfruit and were asked if they knew it and/or had tried it, and whether they liked the shape of the dehydrated snack and whether they considered its appearance made it more appealing.

2.6 Statistical analysis

2.6.1 Physicochemical measurements

For each a_w determination, three replicates were obtained per batch and the mean and standard deviation were reported. Differences among samples were calculated using one-way Analysis of Variance (ANOVA) and posterior SNK ($p>0.05$) using InfoStat v2017 [28].

Color determinations were performed in six replicates, and mean values for L^* , a^* and b^* were reported. Differences among samples were calculated using one-way ANOVA and posterior SNK ($p<0.05$) using InfoStat v2017 [28].

For instrumental texture, the obtained variables were distance, force, area, and count peaks. These values were processed using the Texture Expert EXCED software resulting in hardness, brittleness, crispness and crunchiness. ANOVA and posterior SNK ($p<0.05$) were performed to analyze differences among samples by variable using InfoStat v2017 [28]. Global differences among samples were represented by principal component analysis (PCA) and significant differences were explored using multivariate analysis of variance (MANOVA) and subsequent Hotelling analysis corrected by Bonferroni.

2.6.2 Sensory measurements

The flash profile information was analyzed using General Procrustes Analysis (GPA [29]) with XLSTAT v2023.

One-way analysis of variance was performed to compare the hedonic responses among the three treatments using InfoStat v2017 [28]. Tukey post-hoc testing was performed.

Subsequently, a hierarchical cluster analysis was made, followed by an internal PrefMap, all done using FIZZ Calculations 2.70b.

Sensory and instrumental texture determinations were correlated by means of a Principal Component Analysis (PCA) using XLSTAT v2023.

3. Results

3.1 Sample characterization

Table 1 presents the total soluble solids before and after osmotic dehydration (OD) and the final a_w values after freeze-drying for the three different treatments. Given the low carbohydrate in the starfruit, the OD increased the total solids in almost 10 times.

Table 1. Mean and standard deviation (SD) of sugar concentration before and after osmotic dehydration (OD) and of final water activity (a_w) after freeze-drying of the different treatments.

Treatments	Control	ODTRE	ODSAC
°Bx (before OD) + SD	3.5 ± 0.9	3.5 ± 0.9	3.5 ± 0.9
°Bx (after OD) + SD	-	30.8 ± 0.4	33.1 ± 0.1
a_w (after freeze-drying) + SD	0.187 ± 0.043 A	0.187 ± 0.069 A	0.246 ± 0.028 A

Different capital letters in the same row indicate significant differences among treatments according to the SNK test ($p < 0.05$).

Although there is no significant difference for the final a_w determinations, as shown in **Table 1**, the ODSAC sample had a slightly higher final a_w value compared to the other treatments, despite its higher final sugar concentration. Dehydrated products with trehalose are more stable than those with sucrose [18] because sucrose has a lower Glass Transition (T_g) than trehalose (60°C and 106°C, respectively [30]). Therefore, products dehydrated with sucrose have higher hygroscopicity, because of their lower T_g values [31].

3.2 Color measurements

Figure 1 presents the average values of L^* , a^* and b^* for the three treatments. Differences among treatments were observed only for the variable L^* , which was higher for Control than for ODTRE. The L^* values for ODSAC were between those of the other two samples. For values of a^* and b^* , no significant differences were found among treatments.

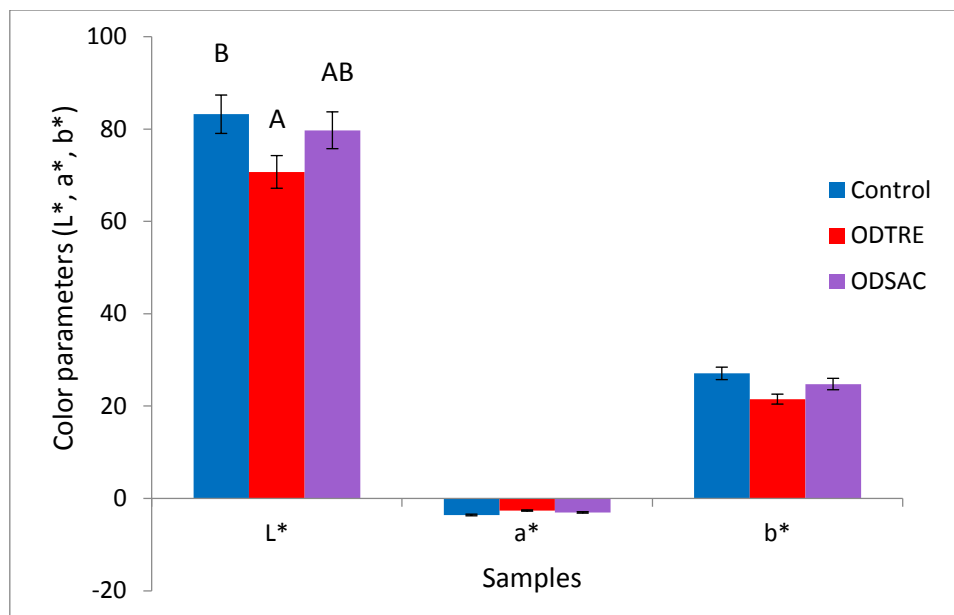


Figure 1. Color parameters (L* (lightness), a* (greenness) and b* (yellowness)) of the three different treatments. Different capital letters indicate differences among treatments according to the SNK test ($p < 0.05$).

3.3 Instrumental measurements of texture

Mean and standard deviation for hardness, brittleness, crispness and crunchiness for each treatment are presented in **Table 2**. It can be observed that the OD and the different sugars used had different impacts on the texture of the final product.

Table 2. Mean and standard deviation (SD) of instrumental texture parameters for the three treatments.

Sample	Control	ODTRE	ODSAC
Hardness (gf)	360.2 ± 107.6 A	530.9 ± 137.0 B	831.1 ± 205.9 C
Brittleness (mm)	3.3 ± 1.5 B	1.0 ± 0.5 A	3.7 ± 1.0 B
Crispness	1.9 ± 1.0 B	4.1 ± 1.4 C	0.2 ± 0.42 A
Crunchiness (gf.sec)	3899.1 ± 958.4 A	3424.3 ± 1096.3 A	9396.4 ± 2314.3 B

Different capital letters in the same row indicate significant differences among treatments according to the SNK test ($p < 0.05$).

For a global interpretation, texture parameters by samples were evaluated using Principal Component Analysis (**Figure 2**). It can be observed that ODSAC was characterized by crunchiness and hardness (highest values for both, **Table 2**), whereas ODTRE was differentiated by the highest crispness and lowest brittleness. Control was the least hard of the treatments.

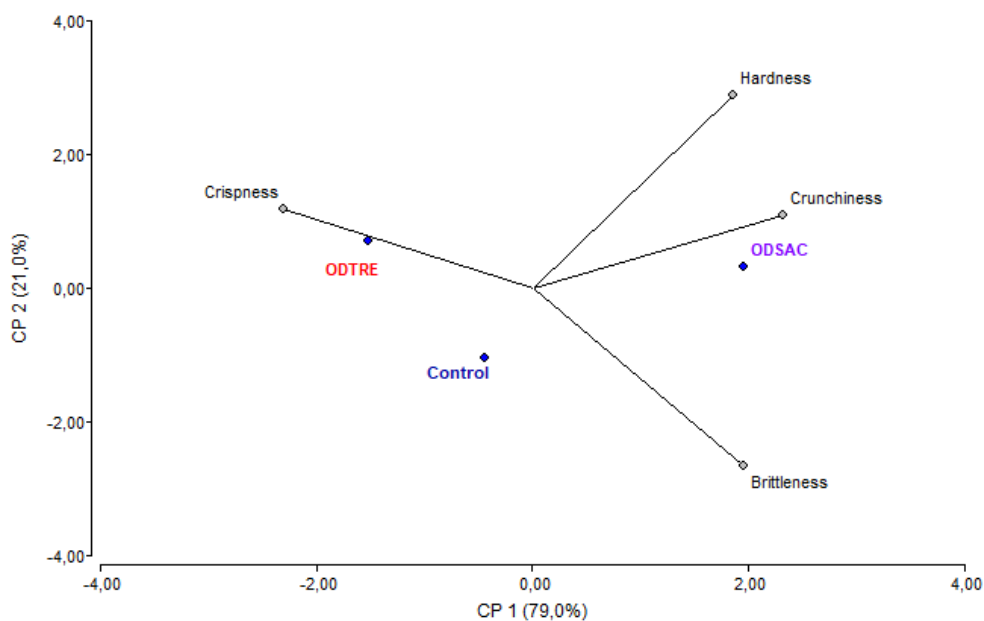


Figure 2. Principal Component Analysis of texture parameters.

As ODTRE and ODSAC were impregnated with disaccharides their total solids increased and the matrix structure of the dehydrated slices had greater stiffness; therefore, a greater force was needed for rupture [32].

Suyatma *et al.* [33] investigated banana chips and discovered that crispy products were mechanically less resistant than crunchy ones, requiring more force to break the crunchy products. This is in agreement with our results, where we found that ODSAC was harder and crunchier, whereas ODTRE was crispier and less hard.

3.4 Sensory descriptive evaluation

3.4.1 Sample description

The panelists generated and used different terms to characterize the starfruit samples. All of them were grouped by the panel leader into the categories of appearance, texture, aroma, and taste.

The descriptors for appearance were brightness, color (from yellow-green to brownish), humidity and shape integrity (from less to more congruity according to star-shaped). Those for texture included crispness, crunchiness, gumminess, hardness, porosity and stickiness. Green fruity odor was the only aroma (nasal) used. Finally, flavor descriptors included aftertaste, astringency, bitterness, fruity flavor, green flavor, sourness and sweetness.

The General Procrustes Analysis (GPA) showed that the three samples were clearly discriminated. Control was described by the attributes: gumminess, porosity and sourness. ODSAC was characterized by astringency, hardness, stickiness and sweetness, while ODTRE had more aftertaste, crispness, crunchiness and fruity flavor (**Figure 3**).

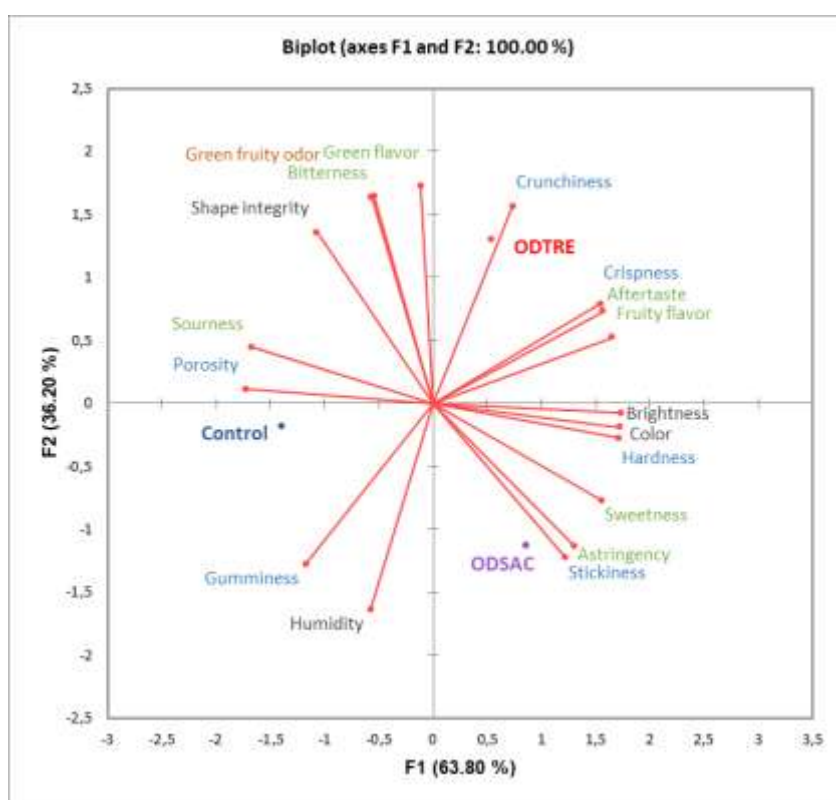


Figure 3. General Procrustes Analysis of the Flash Profile intensity scores.

3.4.2 Hedonic determination

The mean liking value for the hedonic rating of ODTRE was significantly higher than Control or ODSAC (**Table 3**).

Table 3. Mean liking scores of the samples. Different capital letters indicate differences among treatments according to Tukey test ($p < 0.05$).

Samples	Control	ODTRE	ODSAC
Liking	5.87 ± 1.58 B	6.89 ± 2.13 A	5.85 ± 2.02 B

Different capital letters indicate differences among treatments according to Tukey test ($p < 0.05$).

It is known that crispness is desirable for better acceptability [34] [35] [36]. However, some of the consumers might be basing their choice on another characteristic. To better interpret preferences, consumers were segmented into hierarchical clusters based on their liking scores. Even though the number of consumers is not very big, this analysis might help find tendencies for future developments. Three clusters were identified (**Table 4**).

Table 4. Samples' liking divided into clusters.

Clusters	% Consumers	Control	ODTRE	ODSAC
1	35%	7.46	7.77	4.77
2	17%	4.54	4.85	3.08
3	48%	5.19	7.00	7.64

Cluster 1 consisted of 35% of the consumers and had a higher preference for ODTRE and Control samples; Cluster 3 included 48% of the consumers and preferred ODTRE and ODSAC treatments; whereas Cluster 2 consisted of those consumers (17%) that had a lower preference for the three samples, but that were however more inclined towards the ODTRE and Control treatments. The one thing the three clusters have in common is that ODTRE was between the most liked.

The preferences for clusters 1 and 2 can be explained by the shape and integrity of the samples, the green fruity odor and flavor and the bitterness in the samples. In contrast, cluster 3 appreciated the hardness, color and brightness in the samples (**Figure 4**).

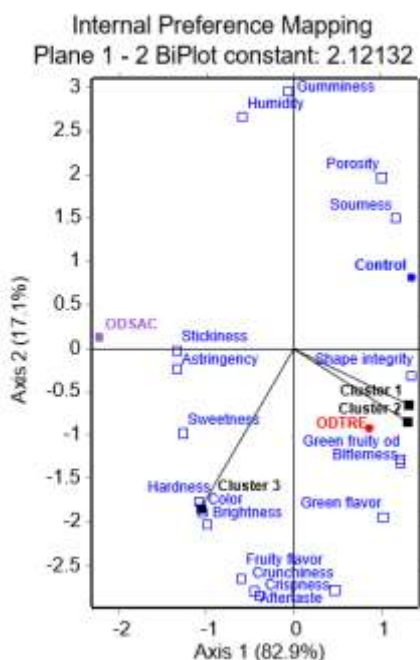


Figure 4. Internal preference mapping of clusters considering the attributes generated in Flash Profile.

4. Discussion

The aim of this study was to evaluate and compare the effect of sucrose and trehalose in osmotic dehydration prior to freeze-drying on the sensory and instrumental properties of starfruit slices. The results showed that both sugars significantly affected the final properties of the starfruit slices which were significantly different from the control (freeze-dried samples with no other treatment).

The effect of osmotic dehydration on the physical and sensory properties of fruit and vegetable slices has been widely studied in the past, with different osmotic solutions and processing times [37] [38]. In the case of starfruit, only a few studies have reported using sucrose solution, but none using trehalose solution. For example, Castillo and Cornejo [39] demonstrated the kinetic of osmotic dehydration of starfruit slices at three concentrations of sucrose (40°Bx, 50°Bx and 60°Bx), showing an increase of the water monolayer value that incremented product stability prior to drying. Also, Grajales-Agudelo *et al.* [40] used a 65°Bx sucrose solution prior to freeze-drying with optimal results. Starfruits are low in carbohydrates and calories (less than 10 g and 36 kcal each 100 g of fruit) [4], which is why the use of OD with sugars prior to another drying method can have an important impact. In

this study, the concentration of sugars added was in the lower range for two main reasons. First, modern consumers would not feel comfortable with a nutritional profile that includes that much added sugar. Second, trehalose solubility is lower than that of sucrose (68.9 g/100 g H₂O at 20°C) [41] being a technical limitation in the maximum possible sugar addition.

The increase in total soluble solids after OD was found to be significant in both sucrose and trehalose treatments (**Table 1**). Similar results were found by Iglesias *et al.* [14]. This increase in total solids affected the final product's mechanical properties, as observed in the instrumental texture analysis. The ODSAC treatment had the highest hardness and crunchiness values (**Table 2**), which can be explained by the increase in total solids that make the matrix structure of the dehydrated slices stiffer, resulting in a greater force needed for rupture [32]. Similar results were also observed by Diaz Barrios [42] working with freeze dried banana slices previously treated by OD with trehalose and sucrose. Moreover, the sensory characterization (section 3.4.1) described Control with a high porosity. This porous structure could explain the lighter color (L* values) of Control (**Figure 1**), due to the presence of air voids and pores [43].

Even though a shelf-life study was not carried out, the sensory description revealed that ODSAC samples were already stickier compared to ODTRE samples (**Figure 3**). Trehalose T_g is higher than that of sucrose, leading to products that are more stable, with a lower hygroscopicity and that could have a longer shelf-life [31].

In the sensory evaluation, the attributes of texture such as crispness, crunchiness, gumminess, hardness, porosity, and stickiness were significantly different among the treatments. To check for consistency between the sensory and the instrumental descriptions, a Principal Component Analysis (PCA) was carried out, which is shown in **Figure 5**.

A clear correlation between instrumental and sensory hardness was observed. However, there was not such a clear correlation with crispness and, most importantly, crunchiness. The sensory crunchiness had a high correlation with the instrumental crispness. This is probably due to Spanish speakers using the terms crispy and crunchy as synonyms due to regional and cultural associations [44].

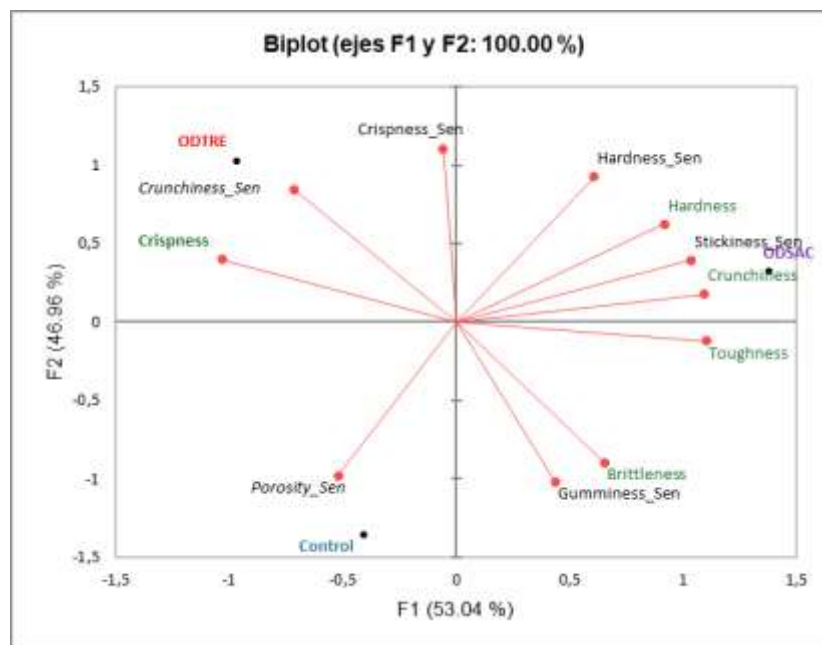


Figure 5. Principal Component Analysis (PCA) of sensory and instrumental textural measurements of the three samples.

Instrumental brittleness was linked to what the evaluators described as porosity and gumminess. Porosity was likely perceived both visually and through the tactile sensation when handling the product, as well as during the first bite, where the product collapsed easily, aligning with its brittle texture. Meanwhile, gumminess, related to the food's behavior when chewed and mixed with saliva, captures the resistance and cohesiveness experienced in later stages of mastication. This progression from initial bite to later mastication phases is consistent with findings that describe how sensory perceptions of texture, such as brittleness and gumminess, align with mechanical properties measured instrumentally, as food transitions from solid to more cohesive states during chewing [45].

Komes *et al.* [46] [47] [48] investigated the retention of aroma after drying in strawberry, apricot and pear puree and in pear cubes added with sucrose and trehalose. In all the studies, they found that the addition of trehalose, before drying, increased the retention of the volatiles responsible for the characteristic flavor of each fruit. In this work, it was found that the ODTRE treatment was preferred for its fruity flavor and green fruity odor over the two other treatments (**Figure 4**). Also, as Galmarini *et al.* [18] reported in strawberry puree, trehalose maintained the sweetness/sourness balanced in the product. This is probably why consumers preferred ODTRE treatment, because the flavor of this

sample was not that sweet and had more concordance with the original flavor of the fruit, resembling the natural product. Also, high sweetness might not be in agreement with consumers' perception of a healthy fruit snack.

In Argentina, starfruits are cultivated in a small part of the country's northern region, but are not well distributed; therefore, this is not a familiar fruit for most Argentinean consumers.

From the survey carried out with consumers after the hedonic evaluation, we found that 67% of the participants did not know the starfruit, 25% knew it but had never tasted it, and only 8% had tried it before. The 92% of the participants liked the shape of the samples, while 5% did not have an opinion and only 3% did not like the shape. The 67% of the participants considered that the shape increased their willingness to try the samples, whereas that 33% did not care about the shape when they tried the samples. With these results and the hedonic liking scores, we considered that these snacks could be a promising healthy snack to introduce to new public that do not know the fruit.

5. Conclusion

The results of this study show that osmotic dehydration with trehalose is a promising method for the production of dehydrated starfruit snacks with improved sensory and instrumental properties compared to the other treatments. Sucrose-treated samples were found to be more hygroscopic and less stable than trehalose-treated samples, with the consequent differences in texture properties. The sample treated with trehalose was rated as the most acceptable one, having the most characteristic flavor of the fruit and the crispness wanted by consumers in a chip snack.

This study highlights the possibility of promoting the trade of seasonal and unconventional domestic fruits in attractive formats for consumers in terms of format and flavor, while also valuing local products. Moreover, the natural shape of the starfruit presents an extra advantage for making a simple product such as this more appreciated by the consumers, making them want to taste them. This could be a favorable aspect to consider when developing a healthy fruit snack.

Acknowledgments

This research was funded by Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA). The authors want to express their gratitude to Flair S.R.L. for providing trehalose.

Conflict of Interest

The authors report no conflict of interest.

Informed Consent

All subjects involved in the assessment signed the informed consent.

References:

1. Nishida C., Uauy R., Kumanyika S., Shetty P. The Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr.* **2004**; 7 (1A): 245–250. doi: 10.1079/phn2003592.
2. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. “Enfr,” *Departamento Nacional de Planeación*, **2018**.
3. Shofian N.M., Hamid A.A., Osman A., *et al.* Effect of freeze-drying on the antioxidant compounds and antioxidant activity of selected tropical fruits. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**; 12 (7): 4678–4692. doi: 10.3390/ijms12074678.
4. Bhaskar B., Shantaram M. Morphological and biochemical characteristics of *Averrhoa* fruits. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2013**; 3 (3): 924–928. Available: <https://www.ijpcbs.com/articles/morphological-and-biochemical-characteristics-of-averrhoafruits.pdf>
5. Ramadan N.S., Wessjohann L.A., Mocan A., *et al.* Nutrient and sensory metabolites profiling of *Averrhoa carambola* L. (starfruit) in the context of its origin and ripening stage by GC/MS and chemometric analysis,” *Molecules* **2020**; 25 (10): 2423. doi: 10.3390/molecules25102423.
6. Mamede M.E. de O., Benassi M. de T. Efficiency assessment of flash profiling and ranking descriptive analysis: a comparative study with star fruit-powdered flavored drink. *Food Sci. Technol. (Brazil)* **2016**; 36 (2): 195–203. doi: 10.1590/1678-457X.0003.
7. De Vlieger N.M., Collins C., Bucher T. What is a nutritious snack? Level of processing and macronutrient content influences young adults’ perceptions. *Appetite* **2017**; 114: 55–63. doi: 10.1016/j.appet.2017.03.021.
8. Schlinkert C., Gillebaart M., Benjamins J., *et al.* The snack that has it all: People’s associations with ideal snacks. *Appetite* **2020**; 152: 104722. doi: 10.1016/j.appet.2020.104722.
9. Sadler M.J., Gibson S., Whelan K., *et al.* Dried fruit and public health – what does the evidence tell us? *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2019**; 70 (6): 675–687. doi: 10.1080/09637486.2019.1568398.
10. Prosapio V., Norton I. Influence of osmotic dehydration pre-treatment on oven drying and freeze drying performance. *LWT* **2017**; 80: 401–408. doi: 10.1016/j.lwt.2017.03.012.
11. Ciurzyńska A., Kowalska H., Czajkowska K., *et al.* Osmotic dehydration in production of sustainable and healthy food. *Trends Food Sci. Technol.* **2016**; 50: 186–192. doi: 10.1016/j.tifs.2016.01.017.
12. Alvarez C.A., Aguerre R., Gómez R., *et al.* Air dehydration of strawberries: Effects of blanching and osmotic pretreatments on the kinetics of moisture transport. *J. Food Eng.* **1995**; 25 (2): 167–178. doi: 10.1016/0260-8774(94)00026-6.
13. Nieto A., Salvatori D., Castro M.A., *et al.* Air drying behaviour of apples as affected by blanching and glucose impregnation. *J. Food Eng.* **1998**; 36 (1): 63–79. doi: 10.1016/s0260-8774(98)00043-0.
14. Iglesias H., Galmarini M.V., Díaz Barrios L.F., *et al.* Kinetics of water sorption and sugar crystallization in freeze-dried bananas previously immersed in concentrated sucrose and trehalose solution. *An. Asoc. Quím. Argent.* **2017**; 104 (1): 11-20. Available in: <https://www.aqa.org.ar/images/anales/pdf104-1/104-1.pdf>. Also in: <https://repositorio.uca.edu.ar/handle/123456789/5499>.

15. Sette P., Salvatori D., Schebor C. Physical and mechanical properties of raspberries subjected to osmotic dehydration and further dehydration by air- and freeze-drying. *Food Bioprod. Process.* **2016**; 100 (Part A): 156–171. doi: 10.1016/j.fbp.2016.06.018.
16. Roser B. Trehalose, a new approach to premium dried foods. *Trends Food Sci. Technol.* **1991**; 2: 166–169. doi: 10.1016/0924-2244(91)90671-5.
17. Birch G.G., Cowell N.D., Eyton D. A quantitative investigation of Shallenberger's sweetness hypothesis. *Int. J. Food Sci. Technol.* **1970**; 5 (3): 277–280. doi: 10.1111/j.1365-2621.1970.tb01567.x.
18. Galmarini M.V., van Baren C.M., Zamora M.C., et al. Trehalose as a drying aid of fruit products: influence on physical properties, sensory characteristics and volatile retention. In: Filip R. (ed.). *Multidisciplinary Approaches on Food Science and Nutrition for the XXI Century*. Kerala: Transworld Research Network, **2011**. Available in: <https://repositorio.uca.edu.ar/handle/123456789/14996>
19. Galmarini M.V., Schebor C., Zamora M.C., et al. The effect of trehalose, sucrose and maltodextrin addition on physicochemical and sensory aspects of freeze - dried strawberry puree. *Int. J. Food Sci. Technol.* **2009**; 44 (10): 1869–1876. doi: 10.1111/j.1365-2621.2008.01890.x.
20. Aktas T., Fujii S., Kawano Y., et al. Effects of pretreatments of sliced vegetables with trehalose on drying characteristics and quality of dried products. *Food Bioprod. Process.* **2007**; 85 (3): 178–183. doi: 10.1205/fbp07037.
21. Tan S., Wang Z., Xiang Y., et al. The effects of drying methods on chemical profiles and antioxidant activities of two cultivars of *Psidium guajava* fruits. *LWT* **2020**; 118: 108723. doi: 10.1016/j.lwt.2019.108723.
22. Castagnini J.M., Tappi S., Tylewicz U., et al. Study of water distribution, textural and colour properties of cold formulated and air-dried apple snacks. *Foods* **2022**; 11 (5): 731. doi: 10.3390/foods11050731.
23. Bredie W.L.P., Liu J., Dehlholm C., et al. Flash Profile Method. In: *Descriptive Analysis in Sensory Evaluation*. Kemp S.E., Hort J., Hollowood T. (eds.), Chapter 14, **2018**; pp. 513–533. doi: 10.1002/9781118991657.ch14
24. Tarea S., Cuvelier G., Sieffermann J.M. Sensory evaluation of the texture of 49 commercial apple and pear purees. *J. Food Qual.* **2007**; 30 (6): 1121–1131. doi: 10.1111/j.1745-4557.2007.00174.x.
25. Dueik V., Marzullo C., Bouchon P. Effect of vacuum inclusion on the quality and the sensory attributes of carrot snacks. *LWT* **2013**; 50 (1): 361–365. doi: 10.1016/j.lwt.2012.05.011.
26. Pérez-González E., Severiano-Pérez P., Aviña-Jiménez H.M., et al. Geothermal food dehydrator system, operation and sensory analysis, and dehydrated pineapple quality. *Food Sci. Nutr.* **2023**; 11 (11): 6711–6727. doi: 10.1002/fsn3.3249.
27. Chirife J., Resnik S.L. Unsaturated solutions of sodium chloride as reference sources of water activity at various temperatures. *J. Food Sci.* **1984**; 49 (6): 1486–1488. doi: 10.1111/j.1365-2621.1984.tb12827.x.
28. Di Rienzo J.A., Casanoves F., Balzarini M.G., et al. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <https://www.infostat.com.ar>, **2017**.
29. Gower J.C. Generalized procrustes analysis. *Psychometrika* **1975**; 40 (1): 33–51. doi: 10.1007/BF02291478.
30. Roe K.D., Labuza T.P. Glass transition and crystallization of amorphous trehalose-sucrose mixtures. *Int. J. Food Prop.* **2005**; 8 (3): 559–574. doi: 10.1080/10942910500269824.
31. Roos Y., Karel M. Applying state diagrams to food processing and development. *Food Technol.* **1991**; 45 (12): 66, 68–71, 107.
32. Dziki D. Recent trends in pretreatment of food before freeze-drying. *Processes* **2020**; 8 (12): 1661. doi: 10.3390/pr8121661.
33. Suyatma N.E., Ulfah K., Prangdimurti E., et al. Effect of blanching and pectin coating as pre-frying treatments to reduce acrylamide formation in banana chips. *Int. Food Res. J.* **2015**; 22

- (3): 936–942. , Available in: https://www.researchgate.net/publication/277297984_Effect_of_blanching_and_pectin_coating_as_pre-frying_treatments_to_reduce_acrylamide_formation_in_banana_chips
34. Kayacier A., Singh R.K. Textural properties of baked tortilla chips. *LWT* **2003**; 36 (5): 463–466. doi: 10.1016/S0023-6438(02)00222-0.
 35. Wong R., Kim S., Chung S.J., *et al.* Texture preferences of Chinese, Korean and US consumers: a case study with apple and pear dried fruits. *Foods* **2020**; 9 (3): 377. doi: 10.3390/foods9030377.
 36. Pravitha M., Manikantan M.R., Ajesh Kumar V., *et al.* Optimization of process parameters for the production of jaggery infused osmo-dehydrated coconut chips. *LWT* **2021**; 146: 111441. doi: 10.1016/j.lwt.2021.111441.
 37. Konopacka D., Jesionkowska K., Klewicki R., *et al.* The effect of different osmotic agents on the sensory perception of osmo-treated dried fruit. *J. Hortic. Sci. Biotechnol.* **2009**; 84 (6): 80–84. doi: 10.1080/14620316.2009.11512600.
 38. Ahmed I., Qazi I.M., Jamal S. Developments in osmotic dehydration technique for the preservation of fruits and vegetables. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* **2016**; 34: 29–43. doi: 10.1016/j.ifset.2016.01.003.
 39. Castillo M., Cornejo F. Estudio del efecto del proceso de deshidratación osmótica en la obtención de trozos secos de carambola (*Averrhoa carambola* L.). *Revista Tecnológica ESPOL* **2007**; 20 (1): 183–188. Available in: <https://www.rte.espol.edu.ec/index.php/tecnologica/en/article/view/179/123>
 40. Grajales-Agudelo L.M., Cardona-Perdomo W.A; Orrego-Alzate C.E. Liofilización de carambola (*Averrhoa carambola* L.) osmodeshidratada. *Ing. Compet.(Colombia)* **2005**; 7 (2): 19–26. Available in: https://revistaingenieria.univalle.edu.co/index.php/ingenieria_y_competitividad/article/view/2514.
 41. Galmarini M.V., Chirife J., Zamora M.C., *et al.* Determination and correlation of the water activity of unsaturated, supersaturated and saturated trehalose solutions. *LWT* **2008**; 41 (4): 628–631. doi: 10.1016/j.lwt.2007.04.007.
 42. Díaz Barrios L.F. Efecto de la incorporación de trehalosa mediante un tratamiento osmótico en las características fisicoquímicas y sensoriales de banana liofilizada. Tesis de Maestría, No. 6529, Maestría en Bromatología y Tecnología de la Industrialización de Alimentos, Directora de tesis: Galmarini M.V., Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. **2017**. Available in: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n6529_DiazBarrios.pdf
 43. Nowak D., Jakubczyk E. The freeze-drying of foods — The characteristic of the process course and the effect of its parameters on the physical properties of food materials. *Foods* **2020**; 9 (10): 1488. doi: 10.3390/foods9101488.
 44. Varela P., Salvador A., Gámbaro A., *et al.* Texture concepts for consumers: a better understanding of crispy-crunchy sensory perception. *Eur. Food Res. Technol.* **2008**; 226 (5): 1081–1090. doi: 10.1007/s00217-007-0635-7.
 45. Chen J., Stokes J.R. Rheology and tribology: Two distinctive regimes of food texture sensation. *Trends Food Sci. Technol.* **2012**; 25 (1): 4–12. doi: 10.1016/J.TIFS.2011.11.006.
 46. Komes D., Lovrić T., Ganić K.K., *et al.* Study of trehalose addition on aroma retention in dehydrated strawberry puree. *Food Technol. Biotechnol.* **2003**; 41 (2): 111–119. Available in: <https://hrcak.srce.hr/111233>.
 47. Komes D., Lovrić T., Ganić K.K., *et al.* Trehalose improves flavour retention in dehydrated apricot puree. *Int. J. Food Sci. Technol.* **2005**; 40 (4): 425–435. doi: 10.1111/j.1365-2621.2005.00967.x.
 48. Komes D., Lovrić T., Kovačević Ganić K. Aroma of dehydrated pear products. *LWT* **2007**; 40 (9): 1578–1586. doi: 10.1016/j.lwt.2006.12.011.



Desarrollo, Caracterización y Estabilidad de Dispersiones Sólidas para la Mejora de la Solubilidad del Mebendazol

Lina del Rosario Leguizamón Salcedo^{1*}, Amalia Luraschi¹, Sonia Faudone², María Ana Rosasco¹, Adriana I. Segall¹

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Tecnología Farmacéutica, Cátedra de Calidad de Medicamentos, Junín 956, 1113, CABA, Argentina.

²CEPROCOR Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba, Álvarez de Arenales 180, X5004AAP, Córdoba, Argentina.

*Autor Corresponsal: e-mail: lleguizamon@docente.ffyb.uba.ar

Resumen gráfico



Resumen

Los factores que influyen en la biodisponibilidad oral de los fármacos son la solubilidad, la permeabilidad, el metabolismo de primer paso y la formulación del fármaco. El sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) es una herramienta avanzada que se utiliza para clasificar medicamentos según su disolución, solubilidad en agua y permeabilidad intestinal, factores que afectan la absorción de los ingredientes activos farmacéuticos (IFA) de las formas orales sólidas de liberación inmediata. Uno de los principales problemas con los IFAs de clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, a la cual pertenece el Mebendazol, es su baja solubilidad, afectando su biodisponibilidad después de la administración oral. Para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad se emplean tecnologías basadas en distintos métodos químicos como la formación de sales, variaciones en el pH y el uso de disolventes, o métodos físicos como la reducción del tamaño de partícula, la modificación de la estructura cristalina, la formación de complejos con ciclodextrinas, las dispersiones sólidas y la solubilización micelar. Esta investigación evaluó mejorar la solubilidad del Mebendazol mediante la preparación de dispersiones sólidas con distintos excipientes. La dispersión sólida que presentó un mejor perfil de disolución a 120 minutos se caracterizó fisicoquímicamente y se le realizó un estudio de estabilidad a temperatura ambiente (estabilidad normal).

Palabras clave: Solubilidad, biodisponibilidad, dispersión sólida, mebendazol

Development, characterization and stability of solid dispersions for improving the solubility of Mebendazole

Abstract

Factors that influence oral bioavailability of drugs are solubility, permeability, first-pass metabolism, and drug formulation. The Biopharmaceutical Classification System (BCS) is an advanced tool used to classify drugs based on their dissolution, water solubility, and intestinal permeability, factors that affect the absorption of active pharmaceutical ingredients (APIs) from immediate-release solid oral forms. One of the main problems with Class II APIs of the Biopharmaceutical Classification System, to which Mebendazole belongs, is their low solubility, which affects their bioavailability after oral administration. To improve solubility and bioavailability, technologies based on different chemical methods such as salt formation, pH variations, and the use of cosolvents, or physical methods such as particle size reduction, modification of the crystal structure, complex formation with cyclodextrins, solid dispersions, and micellar solubilization, are used. This research evaluated improving the solubility of Mebendazole by preparing solid dispersions with different excipients. The solid dispersion that showed a higher percentage dissolved at 120 minutes was characterized physicochemically and a stability study was carried out at room temperature (normal stability).

Keywords: Solubility, bioavailability, solid dispersion, mebendazole.

1. Introducción

Los factores que influyen en la biodisponibilidad oral de los fármacos son la solubilidad, la permeabilidad, el metabolismo de primer paso y la formulación del fármaco. La biodisponibilidad de un fármaco se ve afectada por diversos factores como la interacción con alimentos, otros medicamentos, la dosis administrada, la forma en la que se presenta el fármaco, así como la cantidad y calidad del mismo. Todos estos elementos son considerados en el campo de la Biofarmacia, donde se estudia cómo estos factores influyen en la absorción y disponibilidad del fármaco en el organismo. La absorción de fármacos por vía oral puede estar influenciada por tres factores principales: factores fisicoquímicos, fisiológicos y de formulación. Estos factores pueden complicar el mecanismo de absorción de un fármaco después de su administración oral. Los factores fisicoquímicos, como la solubilidad y la permeabilidad del fármaco, pueden afectar significativamente su absorción por vía oral. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), propuesto por Gordon Amidon y colaboradores en 1995, fundamenta la clasificación de los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) en los parámetros claves de solubilidad y permeabilidad. Establece una clasificación de IFAs en cuatro clases distintas (I, II, III y IV), fundamentada en sus propiedades de

solubilidad y permeabilidad, las cuales ejercen un impacto significativo en su perfil farmacocinético. Uno de los mayores desafíos en el desarrollo farmacéutico es la mejora del perfil de disolución de IFAs de baja solubilidad acuosa. Según el Consejo Internacional de Armonización (ICH), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), un compuesto farmacológico se considera poco soluble si su dosis más alta no se disuelve en 250 mL de medio acuoso en el rango de pH de 1,2 a 6,8 a 37 °C. Estos IFAs pertenecen a la Clase II o IV. Los IFAs Clase II, caracterizados por su baja solubilidad según el pH del fluido gastrointestinal y su alta permeabilidad, tienden a presentar una absorción limitada por la baja velocidad de disolución [1-5].

La solubilidad y la velocidad de disolución son determinantes claves de la biodisponibilidad oral de un fármaco, y son los pasos limitantes de la velocidad de absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal. Para superar este problema farmacéutico, se han desarrollado diversas tecnologías que mejoran la solubilidad, incluyendo las dispersiones sólidas (DSs), los nanocristales, los complejos con ciclodextrina, la formación de sales y las formulaciones lipídicas [6-9]. La DS es reconocida como una tecnología para el desarrollo de fármacos de baja solubilidad en agua [10-13]. Mejorar la biodisponibilidad oral de los fármacos de clase II del SCB es una de las tareas más difíciles en el desarrollo de formulaciones [14-17].

El Mebendazol, al igual que otros fármacos de clase II del SCB, posee baja solubilidad por lo que está limitado su uso para el tratamiento eficaz de las enfermedades parasitarias. La larva del parásito *Echinococcus granulosus* o *E. multilocularis*, causante de la equinococosis humana, migra a diversas partes del cuerpo a través de la circulación sistémica, razón por la cual es necesario una formulación farmacéutica que mejore la solubilidad del Mebendazol [18-20].

El Mebendazol (éster metílico del ácido 5-benzoil-2-benzimidazol carbámico) es un IFA antihelmíntico de amplio espectro ampliamente utilizado para tratar parásitos (nematodos y cestodos) en la luz intestinal. Es un polvo de color blanco a ligeramente amarillo con muy baja solubilidad en agua. Existe en tres formas polimórficas: A, B y

C, donde C es la forma indicada por bibliografía como activa [21-24]. Se emplea en terapia humana y animal en infestaciones por parásitos de tipos simples y mixtos.

El Mebendazol (MBZ) presenta escasa biodisponibilidad debido a su baja absorción por el tracto gastrointestinal además de sufrir un importante efecto de primer paso hepático (80% de eliminación) [25-29].

El objetivo del presente trabajo consistió en la aplicación de una de las estrategias tecnológicas farmacéuticas para mejorar la solubilidad *in vitro* del MBZ. Para alcanzar dicho objetivo se prepararon dispersiones sólidas de MBZ utilizando la sílice mesoporosa Parteck® SLC 500 y el dióxido de silicio coloidal Aeroperl 300 Pharma [30-35]. La dispersión sólida seleccionada que exhibió un mayor porcentaje disuelto en el perfil de disolución en HCl 0,1 N fue analizada por calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), y difracción de rayos X (DRXP) [36-41]. Además, se le realizó el estudio de estabilidad a largo plazo a temperatura ambiente (25 ± 1 °C; $60 \pm 5\%$ HR).

2. Materiales y Métodos

Materiales: Mebendazol (polimorfo C) K A Malle Pharmaceuticals LTD, (India); Urea Merck (Alemania,); Aeroperl 300 Pharma Evonik, (Alemania); Parteck® SLC 500 Merck, (Alemania); Metanol grado HPLC, Sintorgan, (Argentina), Ácido Clorhídrico 37%, Merck (Austria) y Ácido Fórmico 98-100%, Merck (Finlandia).

Preparación de las dispersiones sólidas y mezclas físicas: Las dispersiones sólidas y las mezclas físicas se prepararon todas con el mismo lote de materia prima de Mebendazol en distintas proporciones en peso IFA: portador (1:1; 1:2; 1:3). Para la mezcla física se pesaron por separado los componentes, se colocaron en un cristizador y con una varilla se procedió a mezclar durante 5 minutos. La dispersión sólida se prepara con el siguiente procedimiento: en un matraz se disuelve el Mebendazol en una proporción de 1 g en 50 mL de HCl metanólico 0,1 N, con agitación vigorosa. Se coloca en una ampolla de decantación. El portador se coloca en un Kitasato que contiene un agitador magnético, sobre una placa agitadora/calefactora, regulada a 60 °C. Desde la ampolla se deja caer gota a gota la solución de Mebendazol. Así se forma

la dispersión sólida que posteriormente se coloca en un cristalizador en estufa de vacío a 40 °C, durante 24 hs, tapado con aluminio.

Contenido de Mebendazol: La cuantificación se realiza por cromatografía líquida mediante una columna Phenomenex Luna 5 μm C₁₈ 100R (250 x 4,6 mm) con detección UV a 290 nm. La fase móvil consiste en una solución tampón de fosfato sódico monobásico 0,05 M: metanol y acetonitrilo (50:10:60, v/v). El flujo es de 1 mL/min y la temperatura de la columna se mantiene a temperatura ambiente. El volumen de inyección es de 20 μL . El sistema de HPLC consiste en una bomba de doble pistón Thermo Finnigan, un inyector Rheodyne, un detector DAD Dionex Ultimate 3000 y el software Chromeleon 6.8. Para la preparación de Solución estándar y muestras MBZ, MFs, DSs para analizar se pesa una cantidad aproximada equivalente a 25 mg de Mebendazol, se disuelve en 10 mL de ácido fórmico y se lleva a volumen de 25 mL con metanol en HCl 0,1N. Se transfiere una alícuota de 1 mL de la solución a un matraz aforado de 10 mL y se diluye a volumen con fase móvil. Las soluciones se filtran a través de un filtro de membrana de nylon de 0,45 μm antes de la inyección (filtro desechable 25 mm disposable filter; Cat. N° R04SP02500 Osmonics Inc., Minnesota, USA).

Calorimetría diferencial de barrido (DSC): Se utiliza un calorímetro diferencial de barrido (DSC 822, Mettler Toledo, Suiza) para el análisis térmico del MBZ, el Parteck® SLC 500, la mezcla física y dispersión sólida: MBZ: Parteck® SLC 500 (1:2). La celda del DSC se calibra con Indio (p.f. 156,6 °C; $\Delta H_{\text{fus}} = 28,5 \text{ Jg}^{-1}$) y Zinc (p.f. 419,6 °C) como patrones. Las muestras se miden en un rango de temperatura de 30-400 °C. La velocidad de calentamiento es de 10 °C/min. Se analizan las curvas para comprobar la ausencia o la presencia de la señal correspondiente al MBZ [42-46].

Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier (FTIR): Los espectros infrarrojos (4000-400 cm^{-1}) se registran en un equipo infrarrojo con transformada de Fourier, marca Perkin Elmer, modelo Spectrum Two. Se colocan las muestras de MBZ, Parteck® SLC 500, la mezcla física y la dispersión sólida: MBZ: Parteck® SLC 500 (1:2), sobre una platina con una ventana de Seleniuro de Zinc. Los espectros se recogen con 4 barridos a una resolución de 4 cm^{-1} .

Difractómetro de rayos X de polvo (DRXP): Los patrones de DRXP se obtienen a temperatura ambiente en un difractómetro Bruker D8 Advance (con ánodo de $\text{CuK}\alpha$, longitud de onda $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA), monocromador de grafito para haz difractado y configuración de Bragg-Brentano. El intervalo de medición es entre 2 y $40^\circ 2\theta$, paso $0.05^\circ 2\theta$, tiempo por paso 3 seg, 30 rpm de rotación. El procesamiento de los datos experimentales se efectúa mediante el programa DIFFRACplus EVA (Bruker AXS, Inc.) que pertenece al paquete de programas del difractómetro D8 Advance.

Estudios de Disolución: Los perfiles de disolución de MBZ se obtienen según USP Online, en un disolutor Aparato 2 (Vankel, VK 7010). Las muestras de cada formulación se colocan en cápsulas rígidas N° 2. Los perfiles de disolución se realizan a $75 \pm 1 \text{ rpm}$, en 900 ml de solución HCl 0,1 N a $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$. Se toman alícuotas (10 mL) a los 5, 15, 30, 45, 60 y 120 min sin reposición de medio [23-24]. La cuantificación se realiza por espectrofotometría UV (UV-VIS PERSEE T7DS) a 290 nm. El método fue previamente validado en términos de exactitud, precisión, linealidad y especificidad.

Estudios Estabilidad: El estudio de estabilidad de larga duración se realizó a una temperatura de $25 \pm 2^\circ \text{C}$ y $60 \pm 5\% \text{ HR}$ (humedad relativa) durante 24 meses a la DS MBZ: Parateck® SLC 500 (1:2). Para evaluar la cinética de la disolución, se realizaron perfiles de disolución y valoración del contenido de MBZ por HPLC a los siguientes tiempos 0, 4, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. El factor de similitud f_2 se calculó utilizando la **ecuación 1** para comparar los perfiles de disolución de MBZ de diferentes dispersiones sólidas. Los perfiles de disolución se consideraron similares si f_2 fue igual o mayor que 50 [10].

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{n=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad 1$$

3. Resultados y Discusión

Estudios de Disolución. Se realizaron estudios de disolución *in vitro* para la materia prima Mebendazol, las Mezclas físicas y las Dispersiones con Aeroperl 300 Pharma y Parateck® SLC 500 (en proporciones 1:1, 1:2 y 1:3) (**Figuras 1-2**). Los porcentajes de disolución obtenidos indican que: la materia prima pura (MBZ) y el MBZ HCl a los 120 min se disolvieron un $33 \pm 6,0\%$ y $20 \pm 2,0\%$ respectivamente, todas las muestras de

mezcla física y dispersión sólida mostraron una mejor disolución de MBZ respecto al fármaco puro y al mebendazol clorhidrato. Por otro lado, todas las muestras de dispersión sólida presentaron una mayor disolución del MBZ que sus respectivas proporciones de mezcla física. Tanto las MFs como las DSs en proporción 1:2 con ambos portadores son los que mostraron una mejora en la velocidad de disolución, siendo la DS MBZ: Parteck® SLC 500 (1:2) la que posee el mayor porcentaje de disolución con un $96 \pm 3,4\%$ disuelto en 120 minutos con respecto a la DS MBZ: AEROPERL® 300 Pharma con un $84 \pm 2,6\%$ disuelto (**Figuras 1-3**). Por esta razón se decide continuar los estudios con las DS MBZ: Parteck® SLC 500 (1:2) que presentó un mejor perfil de disolución a los 120 minutos. Esta observación podría indicar que la mayor disolución del MBZ en la dispersión sólida se podría atribuir a la inclusión del MBZ en forma cristalina en la sílica mesoporosa, a la disminución del tamaño de partícula dentro de los poros de la sílica y al aumento de superficie expuesta para su disolución.

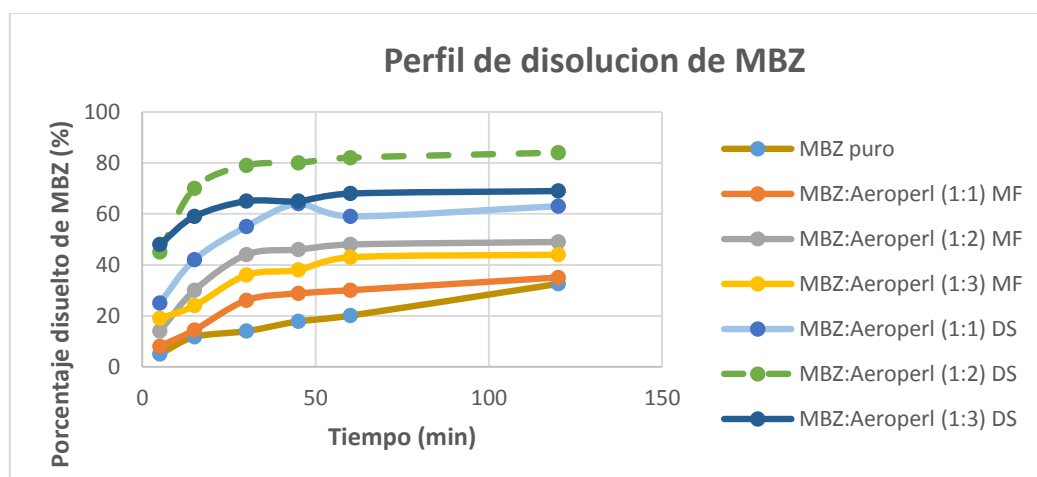


Figura 1. Perfil de disolución del MBZ puro, mezclas físicas y dispersiones sólidas con Aeroperl 300 (1:1; 1:2; 1:3) en medio HCl 0,1 N.

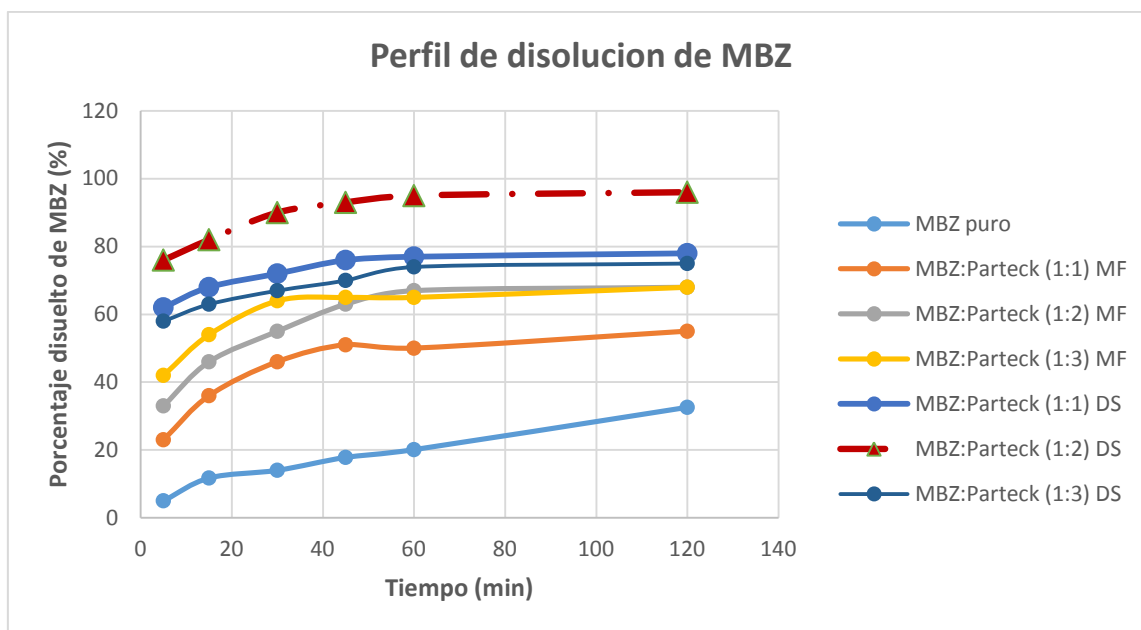


Figura 2. Perfil de disolución del MBZ puro, mezclas físicas y dispersiones sólidas con Parteck SLC 500 (1:1; 1:2; 1:3) en medio HCl 0,1 N.

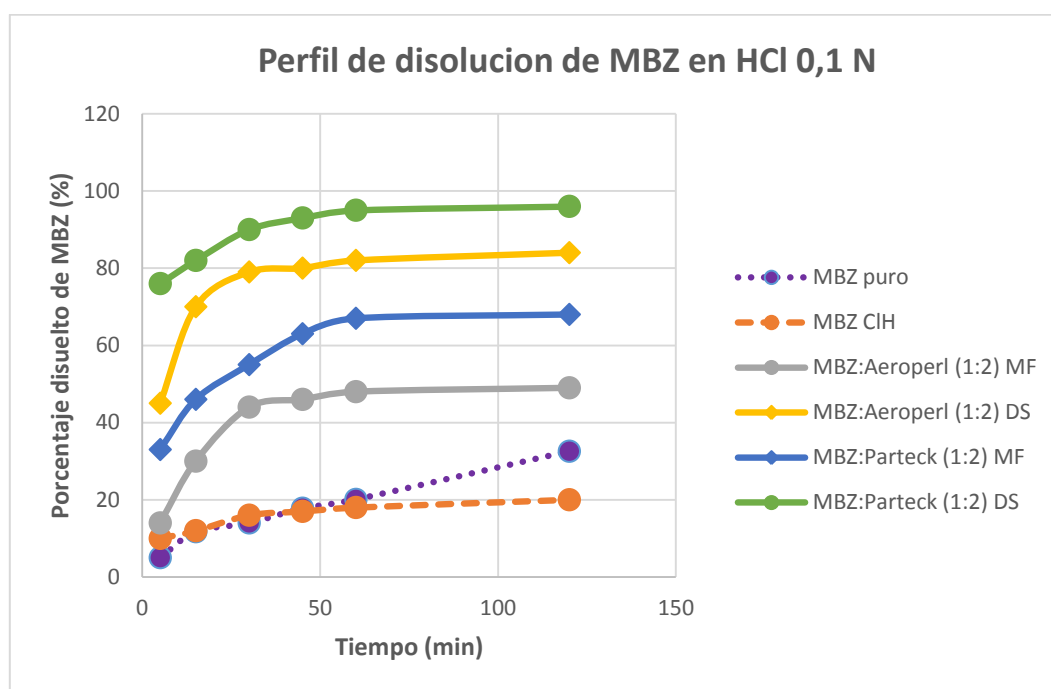


Figura 3. Perfil de disolución del MBZ puro, MBZ HCl, mezclas físicas (1:2) y las dispersiones sólidas (1:2) en medio HCl 0,1 N.

Contenido de Mebendazol. La cuantificación de MBZ en las distintas formulaciones se observa en la **Tabla 1**. El contenido de fármaco se encontró en el rango de 98,24 a

99,24 %, lo que indica que fue uniforme entre todas las mezclas físicas y dispersiones sólidas.

Tabla 1. Contenido de MBZ en las distintas formulaciones.

	MF MBZ	DS MBZ -	MF MBZ	DS MBZ -
	AEROPERL 1:2	AEROPERL (1:2)	PARTECK 1:2	PARTECK (1:2)
Contenido	99,32 (0,55)	98,24 (1,02)	99,02 (0,95)	98.96 (1,4)
MBZ. HPLC %				
(RSD %) (n=3)				

Calorimetría diferencial de barrido (DSC). El comportamiento térmico se estudió mediante calorimetría diferencial de barrido para confirmar la compatibilidad con el portador seleccionado. El Mebendazol materia prima presentó dos picos agudos endotérmicos a 269,64 °C y 316,74 °C que coinciden con el polimorfo C según datos bibliográficos [47-50]. El Parteck® SLC 500 es una sílice mesoporosa que no presenta picos endotérmicos ni exotérmicos indicando su naturaleza amorfa. La mezcla física no presentó picos exotérmicos ni endotérmicos lo que indica que el MBZ se dispersó molecularmente en los poros de sílice mesoporosa. La transformación de la naturaleza cristalina a amorfa se puede atribuir a la mejora en la solubilidad y disolución. La DS presentó un pico agudo endotérmico a 206,48 °C que coincide con la formación de clorhidrato de Mebendazol, que se corroboró con el estudio de DRXP [51] (**Figura 4**). No se evidenciaron incompatibilidades entre el IFA y portador por lo tanto se continuaron los ensayos de la formulación propuesta.

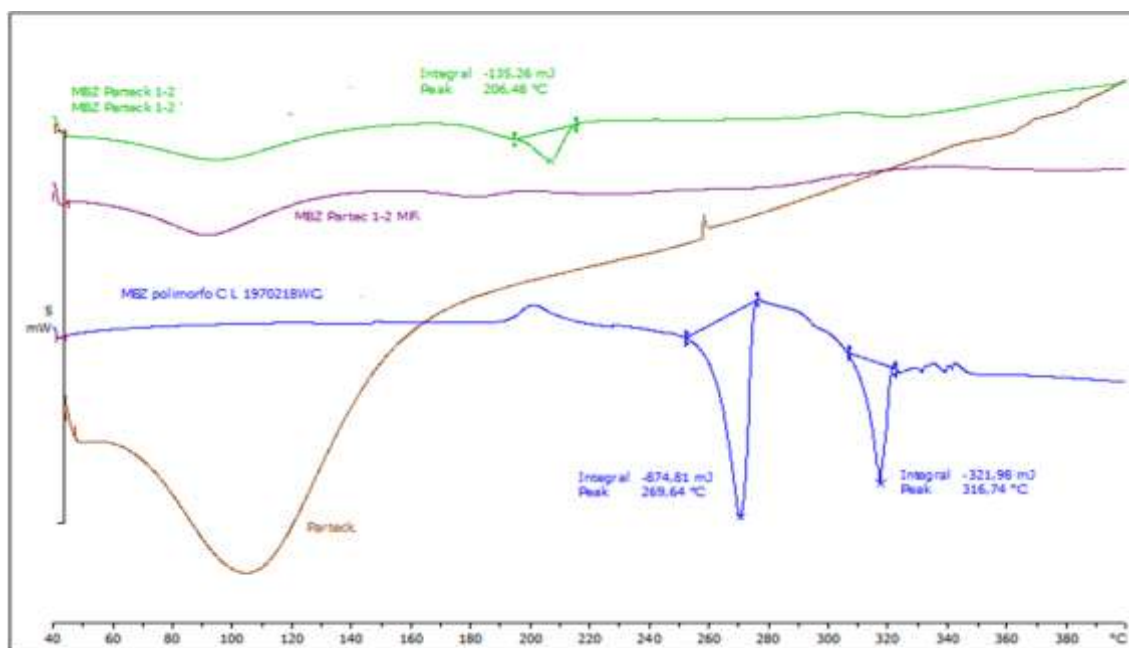


Figura 4. Curvas de DSC del MBZ polimorfo C, MF MBZ: Parteck (1:2), DS MBZ: Parteck (1:2), Parteck® SLC 500 y MBZ HCl.

Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier (FTIR). Los espectros de FTIR del MBZ puro, Parteck® SLC 500, MF (1:2) y DS (1:2) se compararon para evaluar posibles interacciones entre el fármaco y el portador o cambios en la frecuencia de vibración de los grupos funcionales del IFA (**Figura 5**). Se observaron vibraciones de estiramiento característicos del Mebendazol en las distintas DS a una frecuencia de 3400 cm^{-1} (estiramiento N-H), 3020 cm^{-1} (estiramiento C-H aromático), $2951\text{--}2805\text{ cm}^{-1}$ (estiramiento $\text{CH}_3\text{--C--H}$), $2750\text{--}2667\text{ cm}^{-1}$ (estiramiento C-H), 1716 cm^{-1} (banda amida-I) y 1651 cm^{-1} (estiramiento C=O de benzoilo). No se observó interacción del IFA con el portador/carrier.

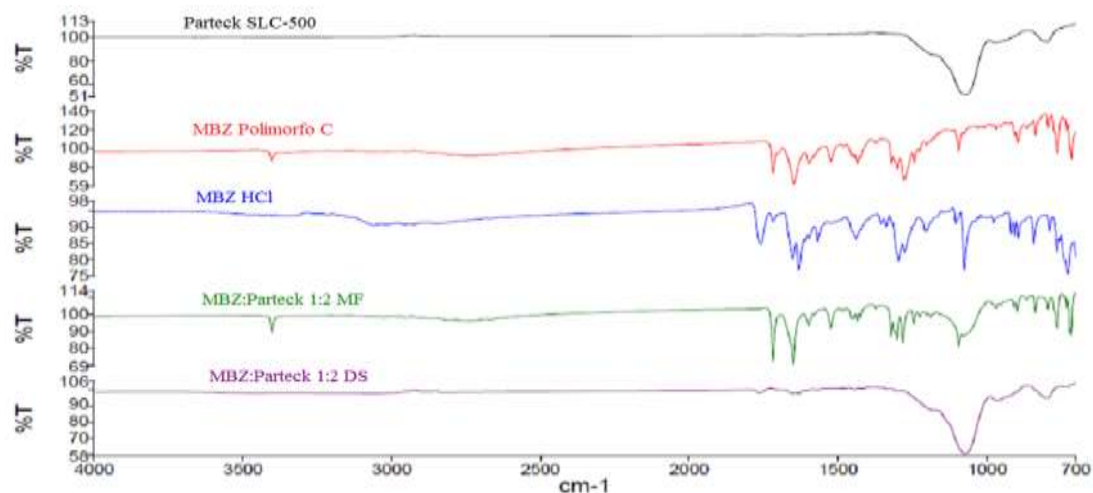


Figura 5. Espectros FTIR de MBZ polimorfo c, MBZ CLH, mezcla física y dispersión sólida.

Difracción de rayos X (DRXP). En los patrones de difracción de rayos X de los excipientes Aeroperl 300 (magenta) y Parteck® SLC 500 (naranja) es posible observar la ausencia de reflexiones cristalinas y un halo característico de fase amorfa (**Figura 6**).

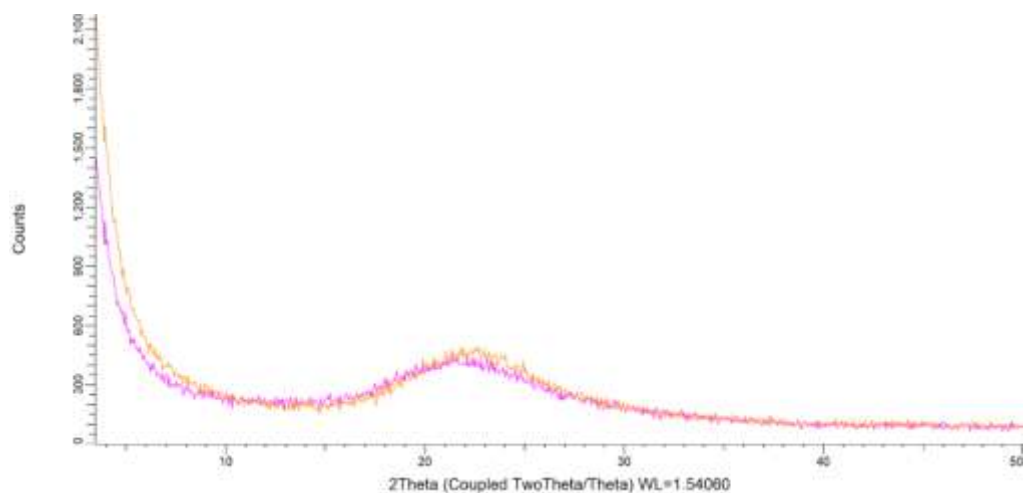


Figura 6. Difractograma de Aeroperl 300 (magenta) y Parteck® SLC 500 (naranja).

La materia prima de Mebendazol coincidió mayoritariamente con Mebendazol Polimorfo C (líneas rojas). Sin embargo, podría presentar pequeñas cantidades de los polimorfos A y B presentes como impureza (líneas verdes y azules, respectivamente) (**Figura 7**).

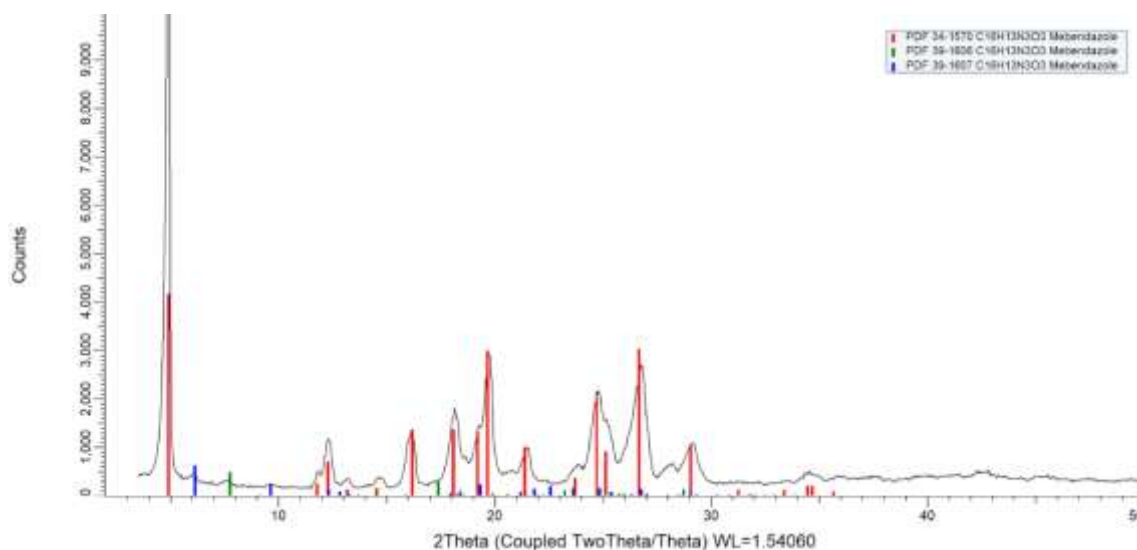


Figura 7. Difractograma de la materia prima mebendazol (rojo), polimorfo A (verde) y polimorfo B (azul).

En las dispersiones sólidas (1:2) de Mebendazol con Aeroperl (azul) y con Parteck® SLC 500 (verde) es posible observar la mezcla de fases amorfa y cristalina, las cuales pueden concordar con los excipientes (amorfos), pero la parte cristalina no resultó coincidente con la materia prima de Mebendazol (polimorfo C) ni con los polimorfos A o B. La fase cristalina que se observa en ambas DS de Mebendazol resultó concordante con Mebendazol Clorhidrato, con estructura ortorrómbica (en color magenta la referencia) (**Figura 8**).

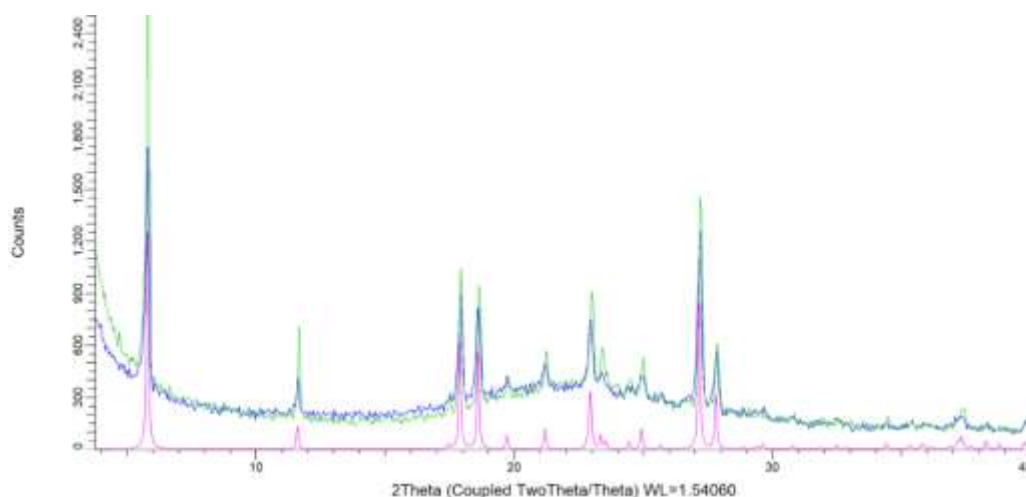


Figura 8. Difractograma de las DSs MBZ: Aeroperl (1:2) (azul); MBZ: Parteck® SLC 500 (1:2) (verde) y MBZ ClH (magenta).

Estudios de Estabilidad. El propósito de las pruebas de estabilidad es proporcionar evidencia sobre cómo la calidad de una sustancia o producto farmacéutico varía con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales, como la temperatura y la humedad. Se realizó el estudio de estabilidad de la Dispersión Sólida MBZ: Parteck® SLC 500 (1:2) exponiéndola a 25 °C y a 60 % HR comparándola a cada tiempo de muestreo con el MBZ puro. La muestra almacenada no presentó cambios de color ni de apariencia. Los perfiles de disolución de la Dispersión sólida almacenada a los distintos tiempos se compararon con los datos obtenidos al inicio del estudio mediante el factor de similitud (f_2) (**Figura 9 y Tabla 2**).

Los resultados no mostraron ningún cambio significativo en las velocidades de disolución de la dispersión sólida en comparación con los valores iniciales. A los 24 meses de almacenamiento se observó la mayor disminución del porcentaje de disolución ($92 \pm 0,57$ %) respecto al tiempo inicial ($97 \pm 0,66$ %), a pesar de ello el f_2 se mantuvo con valores mayores de 50, lo que indica que el fármaco es estable en la dispersión sólida.

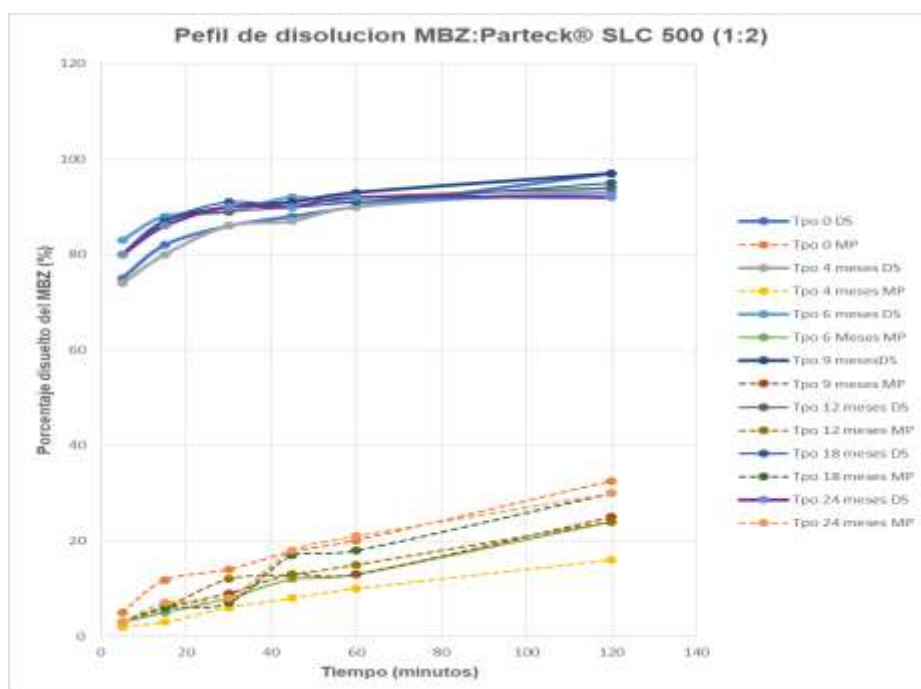


Figura 9. Perfil de disolución de la DS MBZ: Parteck® SLC 500(1:2), estudio de estabilidad.

Tabla 2. Valores del factor de similitud (f2) entre MBZ -DS MBZ: Parteck® SLC (500 1:2) fresco y almacenado a 25 °C /60% HR.

Condición de almacenamiento (25°C, 60 HR)	% Disuelto (% ± RSD)	Factor de similitud (f2)
		DS MBZ :Parteck® SLC 500 (1:2)
0 meses	97 ± (6,6)	-
4 meses	94 ± (3,4)	85
6 meses	93 ± (1,5)	63
9 meses	97 ± (1,9)	69
12 meses	94 ± (0,6)	70
18 meses	95 ± (1,5)	69
24 meses	92 ± (5,7)	68

4. Conclusiones

La preparación de dispersiones sólidas utilizando como portador Parteck® SLC 500 se utilizó con éxito para aumentar la velocidad de disolución del Mebendazol, fármaco poco soluble según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

La optimización de la biodisponibilidad del Mebendazol mediante la tecnología de dispersión sólida se atribuye a una combinación sinérgica de mecanismos. Principalmente, la formación de dispersiones sólidas induce a una reducción en el tamaño de partícula del fármaco y un aumento concomitante en su área superficial específica, fenómenos que incrementan significativamente la velocidad de disolución en comparación con el Mebendazol puro observado en los perfiles de disolución de las distintas mezclas físicas y dispersiones sólidas. Las interacciones débiles detectadas por espectroscopia FTIR entre el Mebendazol y la sílice del portador Parteck® SLC 500 facilitan la desorción eficiente del fármaco desde la superficie de la dispersión al entrar en contacto con el medio de disolución de HCl 0,1 N. Es relevante destacar que la dispersión sólida de Mebendazol: Parteck® SLC 500 en la proporción (1:2) demostró un aumento significativo en el porcentaje disuelto a los 120 minutos y una estabilidad adecuada durante un periodo de 24 meses.

Estos resultados demuestran que las dispersiones sólidas son una estrategia tecnológica efectiva para mejorar la solubilidad del MBZ, considerando la mejora en las propiedades biofarmacéuticas observadas.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó con financiación de la Universidad de Buenos Aires (Proyectos 20020170100161BA y 20020220200008BA, A. I. Segall). S. N. Faudone agradece el apoyo financiero de CEPROCOR (Argentina).

Referencias

1. Baghel S., Cathcart H., O'Reilly N.J. *J. Pharm. Sci.* **2016**; 105 (9): 2527-2544.
2. Su D., Bai M., Wei C., et al. *Front. Vet. Sci.* **2024**; 11: 1522856.
3. Pervaiz A., Saeed M.A., Anwar M., et al. *Int. J. Pharm. Integ. Health Sci.* **2023**; 4 (1): 560613.
4. Kumar S., Bhargava D., Thakkar A., et al. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2013**; 30 (3): 217-256.
5. Onoue S., Kojo Y., Aoki Y., et al. *Drug Metabol. Pharmacokinet.* **2012**; 27 (4): 379-387.
6. Simonazzi A., Bermudez J.M., Palma S.D. *Pharm. Technol.* **2015**, 137: 64-70.
7. Mir K.B., Khan N.A., *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2017**; 8 (6): 2378-2387.
8. Leuner C., Dressman J. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2000**; 50 (1): 47-60.
9. Yadava J.S., Pandeyb S., Pancholic S., et al. *Ymer Dig.* **2024**; 23 (11): 993-1006.
10. Ghafil F., Anuta V., Sarbu I., et al. *Studia Univ. Vasile Gold. Seria Stiintele Vietii. (Life Sci.)* **2017**; 27 (1): 69-78
11. Speich B., Ali S.M., Ame S M., et al. *Lancet Infec. Dis.* **2015**; 15 (3): 277-284.
12. Xiao S.H., Xue J., Xu L.L., et al. *Parasitol. Res.* **2011**; 108: 723-730.
13. Holanda B.B., Alarcon R.T., Guerra R.B., et al. *J. Anal. App. Pyrol.* **2018**; 135: 76-84.
14. Kumar S., Chawla G., Sobhia M E., et al. *Die Pharm. Int. J. Pharm. Sci.* **2008**; 63(2): 136-143.
15. Martins F.T., Neves P.P., Ellena J., et al. *J. Pharm. Sci.* **2009**; 98 (7): 2336-2344.
16. Brits M., Liebenberg W., De Villiers M.M. *J. Pharm. Sci.* **2010**; 99 (3): 1138-1151.
17. da Silva V.H., Goncalves J.L., Vasconcelos F.V., et al. *J. Pharm. Bio. Anal.* **2015**; 115: 587-593.
18. Daniel-Mwambete K., Torrado S., Cuesta-Bandera C., et al. *Int. J. Pharm.* **2004**; 272 (1-2): 29-36.
19. González Vidal N.L., Castro S.G., Sanchez Bruni S.F., et al. *Dissolut. Technol.* **2014**; 21 (2): 42-47.
20. Bharati S., Gaikwad V., Chellampillai B. *RSC Pharm.* **2024**; 1 (4): 765-774.
21. Zeng L., Wang Y., Liu Z., et al. *AAPS J.* **2025**; 27 (1): 1-13.
22. Schittny A., Huwyler J., Puchkov M. *Drug Deliv.* **2020**; 27 (1): 110-127.
23. Vasconcelos T., Sarmento B., Costa P. *Drug Discov. Today* **2007**; 12 (23-24): 1068-1075.
24. Ángeles P.M., Begoña E., Guillermo T., et al. *J. Pharm. Pharmacol.* **2016**; 4: 351-358.
25. Moore J.W., Flanner H.H. *Pharm. Technol.* **1996**; 20 (6): 64-74.
26. Parakh D.R., Patil M.P., Dashputre N.L., et al. *Dry. Technol.* **2016**; 34 (9): 1023-1042.
27. Sandulovici R., Mircioiu C., Voicu V., et al. *Rom. Biotechnol. Lett.* **2020**; 25 (2): 1473-1481.

28. Parmar L., Gupta M., Parkhe G. *J. Drug Delivery Ther.* **2018**; 8 (5-s): 311-314.
29. Bezzon V.D., Ferreira F.F., Smith P., et al. *Int. J. Pharm.* **2021**; 600: 120500.
30. Saidman E., Chattah A.K., Aragón L., et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2019**; 127: 330–338.
31. Minda D., Mioc A., Banciu C., et al. *Processes* **2021**; 9 (12): 2185.
32. Jadhav Y.L., Parashar B., Ostwal P.P., et al. *Res. J. Pharm. Technol.* **2012**; 5 (2): 190–197.
33. Kumari B., Bishnoi H.K. *J. Pharma Res.* **2019**; 8 (3): 65–71.
34. Khalikov S. S., Lokshin B. V., Ilyin M. M., et al. *Rus. Chem. Bull.* **2019**; 68: 1924–1932.
35. Oliveira V. D. S., de Almeida A. S., Albuquerque I. D. S., et al. *Pharmaceutics* **2020**; 12(10): 933.
36. Bobe K.R., Subrahmanya C.R., Suresh S., et al. *Pharm. Glob. – Int. J. Compr. Pharm.* **2011**; 2 (1): 1–6.
37. Mankar S.D., Rachh P.R. *J. Drug Deliv. Ther.* **2018**; 8 (5): 44–49.
38. Khalikov S.S. *Solids.* **2021**; 2 (1): 60-75.
39. Edoziuno F., Adediran A., Odoni B., et al. *Int. J. Corros. Scale Inhib.* **2020**; 9 (3): 1049-1058.
40. Park J.H., Kim D.S., Mustapha O., et al. *Colloids Surf. B.* **2018**; 162: 420-426.
41. Kim D.W., Kwon M.S., Yousaf A.M., et al. *Carbohydr. Polym.* **2014**; 114: 365-374.
42. Swain R.P., Subudhi B.B. *Drug Develop. Industrial Pharm.* **2018**; 44 (1): 56-65.
43. Shehatta L. *Monatsh. Chem.* **2002**; 133 (9): 1239-1247.
44. Sumimoto Y., Okawa S., Inoue T., et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2022**; 172: 213-227.
45. Bai R.Y., Staedtke V., Wanjiku T., et al. *Clin. Cancer Res.* **2015**; 21 (15): 3462–3470.
46. Camí G.E., Brusau E.V., Narda G.E., et al. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2020**; 55: 101344.
47. Calvo N.L., Kaufman T.S., Maggio R.M. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2016**; 122: 157–165.
48. Nguyen T.N., Tran P., Choi Y.E., et al. *J. Pharm. Investig.* **2023**; 53 (3): 443-455.
49. Chen J.M., Wang Z.Z., Wu C.B., et al. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2012**; 14 (19): 6221–6229.
50. Bajaj T., Singh C., Gupta G.D. *Drug Deliv. Sci. Technol.* **2022**; 70 (2): 103264.
51. Swanepoel E., Liebenberg W., Devarakonda B., et al. *Pharmazie* **2003**; 58 (2): 117-121.



Anales de la
Asociación
Química Argentina

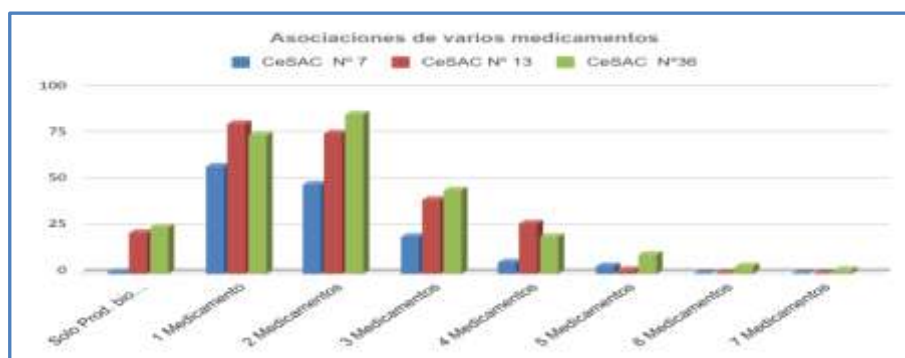
Relevamiento de los Medicamentos Utilizados para el Tratamiento de Diabetes Mellitus en la Población de los Centros de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC N°7, CeSAC N°13 y CeSAC N°36)

Analia A. Greco¹, Marcela L. Loresi², Silvia A. Neirotti^{*3}

¹ CeSAC N° 36 Hospital General de Agudos Dalmacio Vélez Sarsfield, ² CeSAC N° 13 Hospital General de Agudos Parmenio Piñero, ³ CeSAC N° 7 Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Autor Corresponsal: analia_greco@yahoo.com

Resumen gráfico:



Resumen

El propósito de este trabajo fue realizar un análisis exhaustivo de los tratamientos recibidos por nuestros pacientes diabéticos tratados en atención primaria de la salud. La población considerada corresponde a los pacientes de los CeSAC N°7, CeSAC N°13 y CeSAC N°36, pertenecientes a las áreas programáticas de los Hospitales Generales de Agudos Dalmacio Vélez Sarsfield, Parmenio Piñero y Donación Francisco Santojanni. La diabetes mellitus (DM), enfermedad metabólica crónica y multifactorial, es un problema de salud pública. La educación sobre la enfermedad se convierte en un pilar fundamental para el abordaje de la diabetes, ayudando al paciente a conseguir un cambio de hábitos para lograr una mejor calidad de vida. En la DM la colaboración del paciente y el automonitoreo son tan importantes como recibir las recomendaciones adecuadas de manos del equipo de salud para ayudarlos a afrontar la restricciones, estrés y ansiedad, que dicha enfermedad puede desencadenar. Los fármacos disponibles en el vademecum de Atención Primaria de la Salud (APS) vigente desde octubre de 2018 son glibenclamida, gliclazida, glimepirida, Insulina NPH y Rápida, Metformina y linagliptina.

Palabras clave: Diabetes, epidemiología, factores de riesgo, complicaciones.

Survey of Medications Used for the Treatment of Diabetes Mellitus in the Population of the Health and Community Action Centers (CeSAC N°7, CeSAC N°13 and CeSAC N°36)

Abstract

The purpose of this study was to conduct a comprehensive analysis of the treatments received by our diabetic patients in primary health care. The study population consisted of patients from CeSAC No. 7, CeSAC No. 13, and CeSAC No. 36, belonging to the programmatic areas of the Dalmacio Vélez Sarsfield, Parmenio Piñero, and Donación Francisco Santojanni General Acute Care Hospitals. Diabetes mellitus (DM), a chronic and multifactorial metabolic disease, is a public health problem. Education about the disease is a fundamental pillar in its management, helping patients to achieve lifestyle changes and a better quality of life. In DM, patient collaboration and self-monitoring are as important as receiving appropriate recommendations from the healthcare team to help them cope with the restrictions, stress, and anxiety that this disease can trigger. The drugs available in the Primary Health Care (PHC) formulary in force since October 2018 are glibenclamide, gliclazide, glimepiride, NPH and Rapid Insulin, Metformin, and linagliptin.

Keywords: Diabetes, epidemiology, risk factors, complications.

1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) a lo largo de los últimos años se ha convertido en un problema mundial de salud pública [1]. Es una enfermedad metabólica crónica, de etiología multifactorial, caracterizada por hiperglucemia y trastornos en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas secundaria a defectos en la secreción, acción de la insulina o ambos [2].

Según la International Diabetes Federation (IDF), en el 2019 fallecieron en el mundo 4,2 millones de personas de 20 a 79 años como consecuencia de la diabetes y sus complicaciones [3]. En Argentina, anualmente se registran alrededor de 9.000 muertes vinculadas a diabetes y el 72,4% de las mismas ocurren entre los 55 y 84 años [4].

La evidencia sobre la prevalencia de la diabetes, morbilidad y mortalidad, así como los niveles de gastos en salud a nivel mundial, regional y nacional, relacionados con diferentes tipos de diabetes y poblaciones, proporciona información sobre acciones específicas que se pueden tomar, como medidas para prevenir la diabetes tipo 2 y manejo de todas las formas de diabetes para evitar complicaciones posteriores.

La diabetes es un problema de salud pública mundial que ha alcanzado niveles alarmantes. Hay más de quinientos millones de personas con diabetes en todo el mundo.

Según los resultados de la IDF Diabetes Atlas 2021 de la 10ª edición, la diabetes es una de las emergencias sanitarias de características mundiales de más rápido crecimiento del siglo

XXI (**Figura 1**). Para 2021, 537 millones de personas se diagnostican con diabetes, y este número se proyecta con un alcance de 643 millones para 2030, y 783 millones para 2045.

También más de 6,7 millones de personas entre 20 y 79 años, se estima que morirán por causas relacionadas con la diabetes. El número de niños, niñas y adolescentes hasta 19 años, que viven con diabetes se incrementan anualmente. Para 2021, más de 1,2 millones de niños, niñas y adolescentes tienen Diabetes tipo 1; asimismo muestra que durante el embarazo se detecta que uno de cada seis cursa con hiperglucemia.

Otro motivo de alarma es el porcentaje consistentemente alto (45%) de las personas con diabetes no diagnosticada, que es abrumadoramente de tipo 2. Esto pone de relieve la urgente necesidad de mejorar la capacidad de diagnosticar a las personas con diabetes, muchas de las cuales no saben que tienen diabetes, y proporcionar una atención adecuada y oportuna para todas las personas con diabetes lo antes posible.

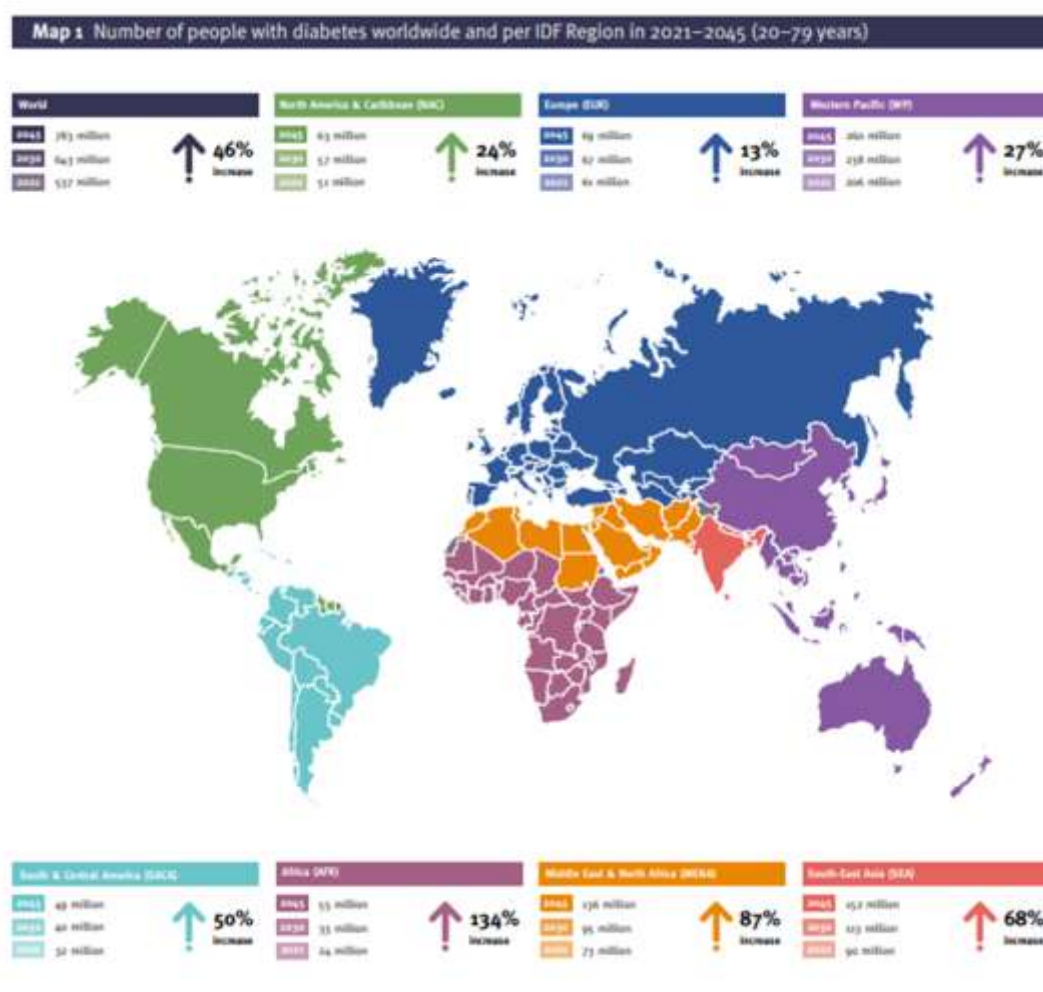


Figura 1. Prevalencia de diabetes por grupo etario en todo el mundo.

Según datos de la cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR, 2018), la prevalencia de glucemia elevada o diabetes por autoreporte en la población adulta aumentó de 9,8% a 12,7% respecto de la edición anterior. Este aumento significativo está en consonancia con el marcado crecimiento del exceso de peso, uno de los principales factores de riesgo para desarrollar diabetes y que hoy alcanza al 61,6% de la población. Las personas con DM tienen 2 a 3 veces mayor riesgo de padecer infarto de miocardio y accidente cardiovascular (ACV) [5].

Entre las complicaciones propias de la diabetes, una de las principales causas es la ceguera, convirtiéndose en la segunda comorbilidad la retinopatía, segunda causa de ceguera a nivel mundial, provocando el 2,6% de los casos mundiales [6].

Se estima que el 25% de las personas con diabetes mellitus desarrollará una herida o úlcera de pie a lo largo de su vida y su consecuencia más lamentable, la amputación, es unas 20 veces más frecuente en las personas con diabetes mellitus que en la población general [7,8]. A su vez, la nefropatía diabética es la primera causa de enfermedad renal crónica terminal e ingreso a diálisis y trasplante en nuestro país [9].

Por otro lado, el adecuado control glucémico, junto al control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que suelen asociarse (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo y sedentarismo), enlentece la progresión de la nefropatía y de la retinopatía y disminuye las complicaciones macrovasculares. La presente Guía de Práctica Clínica (GPC) Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, es impulsada y realizada por la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles, del Ministerio de Salud de la Nación, en el marco de la Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles con el propósito de contribuir a su prevención y disminuir la morbi-mortalidad asociada a esta patología, facilitando al equipo de salud las herramientas necesarias para detectar adecuadamente la enfermedad e instituir su tratamiento en el ámbito ambulatorio.

Tiene un rol fundamental la educación diabetológica, constituyendo un proceso colaborativo y estructurado destinado a facilitar el desarrollo de los conocimientos, habilidades y cambios de actitud que requieren los pacientes y su grupo conviviente para el autocontrol exitoso de la enfermedad, donde el tratamiento no farmacológico trabajando conductas, incorporando hábitos saludables, y sobretudo el cambio del estilo de vida, reduce la morbi-mortalidad.

La incorporación a un plan de estilo de vida saludable probablemente reduzca la mortalidad por todas las causas y los eventos cardiovasculares mayores (ECVM) en adultos con DM2. Probablemente no reduzca la mortalidad cardiovascular en adultos con DM2 [10].

Entre las múltiples complicaciones que se generan en la DM a largo plazo una de las más severas es en torno al pie. Se define pie diabético como aquel que presenta infección, úlcera o destrucción de los tejidos del pie asociado a neuropatía y/o enfermedad arterial periférica de miembros inferiores en personas con diabetes. Genera gran impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes y sus familias, así como altos costos en salud.

Su incidencia aumenta debido a la prevalencia creciente de la DM y proyección en la expectativa de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

En el mundo occidental la prevalencia de DM conocida para el año 2002 oscilaba entre el 1-3% de la población, también hay que considerar la prevalencia de los casos sin diagnosticar y que ésta aumenta significativamente con la edad.

La incidencia anual de DM tipo 2 varía entre 25 y 150 casos nuevos por 100.000 habitantes y año. En nuestro país se estiman más de tres millones de diabéticos en el año 2021.

Cabe esperar, que dichas cifras de prevalencia e incidencia aumenten en los próximos años por circunstancias relacionadas con el progresivo envejecimiento de la población, el incremento de las tasas de obesidad, seguimiento de dietas no saludables, vida sedentaria y la progresiva urbanización e industrialización [11].

Dicha enfermedad crónica como la DM, las restricciones y cuidados que deben incorporar a sus rutinas los pacientes diabéticos conlleva a un impacto en lo físico, emocional y social que puede desencadenar estrés y ansiedad.

Los pacientes que sufren diabetes, influenciados por las experiencias, creencias, expectativas y percepciones propias y de terceros, tienen una pesada carga que controlar que implica esta enfermedad. Mantener la adherencia al tratamiento es una tarea difícil, por lo cual resulta necesario mantener un exhaustivo seguimiento farmacoterapéutico para mejorar el cumplimiento.

Según la literatura, con respecto al sexo, existe una mayor prevalencia de pacientes hombres que mujeres [12].

Los medicamentos para el tratamiento de la diabetes disponibles en el Vademecum de APS vigente desde octubre de 2018 son glibenclamida, gliclazida, glimepirida, Insulina NPH y Rápida, metformina y linagliptina.

El objetivo de este trabajo fue realizar un análisis exhaustivo de los tratamientos dispensados a los pacientes con diabetes mellitus tratados en atención primaria de la salud (APS) en los Centros de Salud y Acción Comunitaria CeSAC N°7, CeSAC N°13 y CeSAC N° 36, y evaluar el uso de los distintos fármacos existentes en el sistema público de salud de la Ciudad de Buenos Aires para el tratamiento de Diabetes Mellitus enfocado en tres centros de Salud de Atención Primaria.

2. Materiales y Métodos

Se recopiló información de los pacientes que retiran medicación en los Centros de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC) pertenecientes a tres áreas programáticas de los Hospitales Generales de Agudos Donación Francisco Santojanni, Parmenio Piñero y Dalmacio Vélez Sarsfield, a las cuales pertenecen los CeSAC N°7, CeSAC N°13 y CeSAC N°36 respectivamente.

Utilizamos las fichas de seguimiento farmacoterapéutico diarias, registro de dispensas de medicamentos de cada Centro de Salud (Sigehos - módulo medicación e insumos), historia integral de salud (HIS) y otras herramientas de registros internos.

Se utilizó para procesar los datos Microsoft Excel, herramienta muy eficaz para obtener información significativa al trabajar con grandes cantidades de datos.

Criterio de inclusión: Pacientes que retiraron medicación incluida en el Vademecum de APS: insulina NPH, Insulina corriente e hipoglucemiantes orales como Metformina, Linagliptina, Glibenclamida, Gliclazida y Glimepirida, en los tres CeSAC mencionados durante los meses de marzo, abril y mayo de 2023.

3. Resultados y Discusión

Al evaluar los 627 pacientes que durante ese trimestre recibieron algún tipo de tratamiento para DM según su sexo, tenemos una población de 321 mujeres y 306 hombres.

La **Figura 2**, muestra la distribución por sexo, 57% de mujeres y 43% de hombres (CeSAC N°7), 50% de mujeres y 50% de hombres (CeSAC N°13), y 49% de mujeres y 51% de

hombres (CeSAC N°36). Podemos estimar una mayor prevalencia de hombres en comparación con las mujeres en la población del CeSAC N°36, siendo un hallazgo consistente con la literatura. La situación de los otros Centros de Salud evaluados, puede deberse fundamentalmente a la dificultad por razones laborales del acceso de los hombres al sistema de salud.

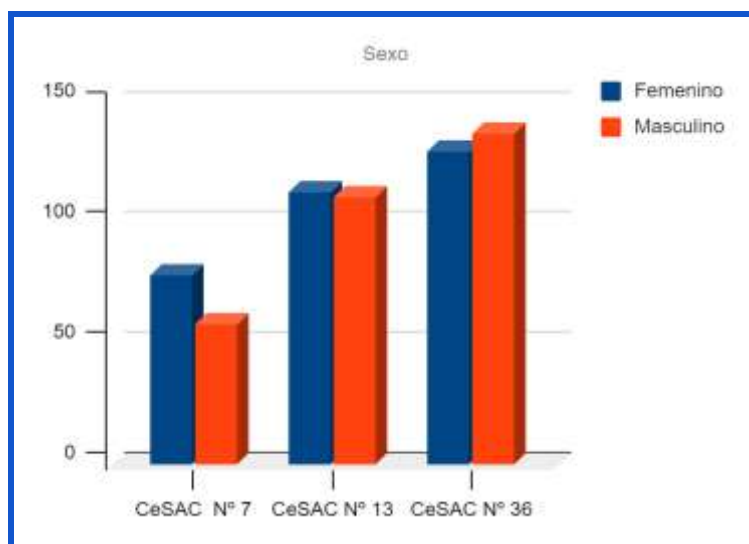


Figura 2. Diagrama de los pacientes con diabetes según sexo.

Asimismo, cuando seguimos los casos por grupo etario, encontramos pacientes menores de 18 años, el grupo etario entre los 51 y 70 años es donde se observa la mayor cantidad de pacientes que presentan DM, y fueron detectados pacientes adultos mayores (**Figura 3**).

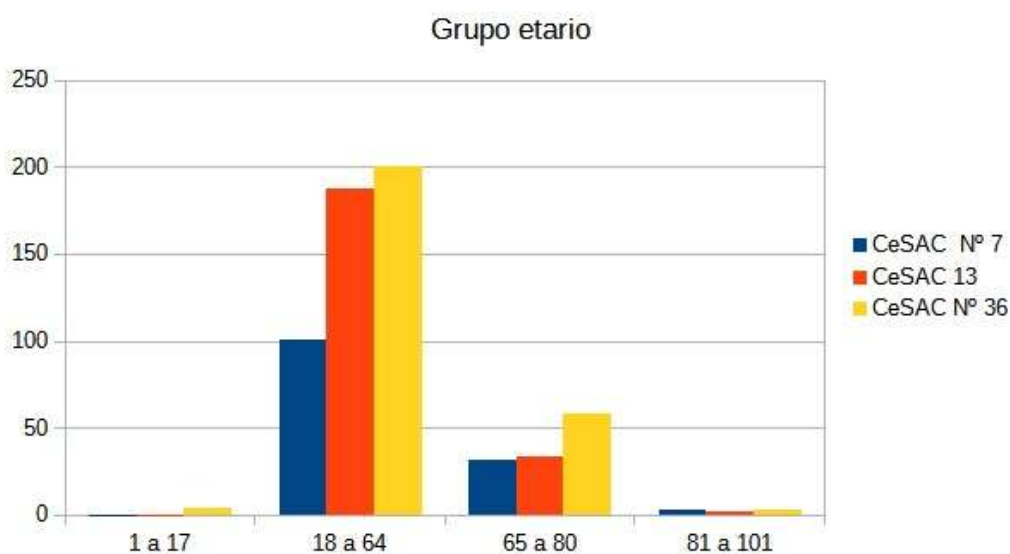


Figura 3. Grupo etario de los tres CESAC.

En el trimestre evaluado, 3504 pacientes fueron atendidos en efectores públicos del GCABA y se acercaron a recibir el tratamiento en los tres centros de salud, de los cuales 652 pacientes tienen diagnóstico de DM y retiran medicación para dicho tratamiento. Los pacientes totales del trimestre para el CeSAC N°7 fueron 1241 de los cuales 137 pacientes tienen diagnóstico de DM, para el CeSAC N°13 fueron 1195 de los cuales 248 pacientes tienen diagnóstico de DM, y para el CeSAC N°36 fueron 1068 de los cuales 267 tienen diagnóstico de DM. Entonces, los pacientes que tienen diagnóstico de DM, representan un 11% para el CeSAC N°7, 21 % para el CeSAC N°13 y 25% para el CeSAC N°36.

En la **Figura 4**, analizamos las medicaciones dispensadas en los tres Centros de Salud; se registraron 19.457 medicamentos dispensados en marzo, abril y mayo de 2023.

En el CeSAC N°7 se dispensaron 4688 medicamentos, en el CeSAC N°13 se dispensaron 6910 medicamentos y 7859 medicamentos en el CeSAC N°36. Del total de medicamentos dispensados, observamos 3504 medicamentos dispensados para el tratamiento de la DM.

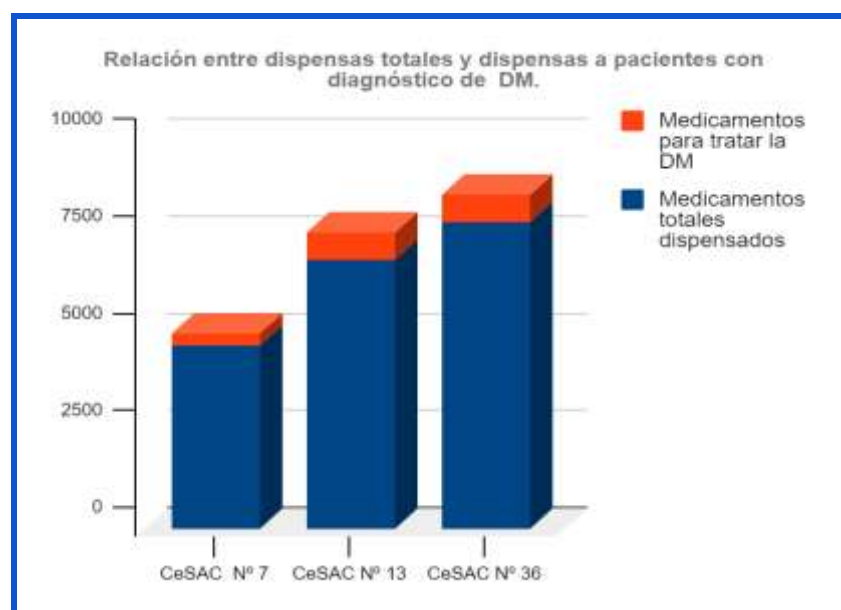


Figura 4. Diagrama de relación entre dispensas totales y dispensas a pacientes con diagnóstico de DM.

Analizando los medicamentos dispensados en los Centros de Salud, los pacientes con indicación de una sola droga para tratamiento de la DM fueron 42% (CeSAC N°7), 33% (CeSAC N°13) y 28% (CeSAC N°36). Los pacientes con asociaciones de dos drogas son 35% (CeSAC N°7), 31% (CeSAC N°13) y 32% (CeSAC N°36). Los pacientes que reciben

tres drogas en su tratamiento son 15% (CeSAC N°7), 16% (CeSAC N°13) y 17% (CeSAC N°36). Profundizando más nuestro análisis, pacientes que en su tratamiento reciben cuatro drogas son 4% (CeSAC N°7), 11% (CeSAC N°13) y 7% (CeSAC N°36), y con cinco fármacos o más 3% (CeSAC N°7), 1% (CeSAC N°13) y 4% (CeSAC N°36) (**Figura 5**).

En cuanto a los tratamientos con asociaciones de drogas el mayor porcentaje, casi un 34 % de los pacientes con DM usan un solo fármaco, un 32% en promedio dos drogas, un promedio de 16% usan 3 fármacos, el 7% en promedio reciben 4 fármacos y casi el 3% usan asociaciones de 5 o más drogas.

El primer grupo de columnas son pacientes que solo retiran tiras, agujas, jeringas, lancetas y reflectómetros porque las insulinas que tienen indicadas no están incluidas en el Vademecum de APS de octubre de 2018 (Glargina, Aspártica, Detemir, Degludec) retirándolas del CEMAR u Hospitales.

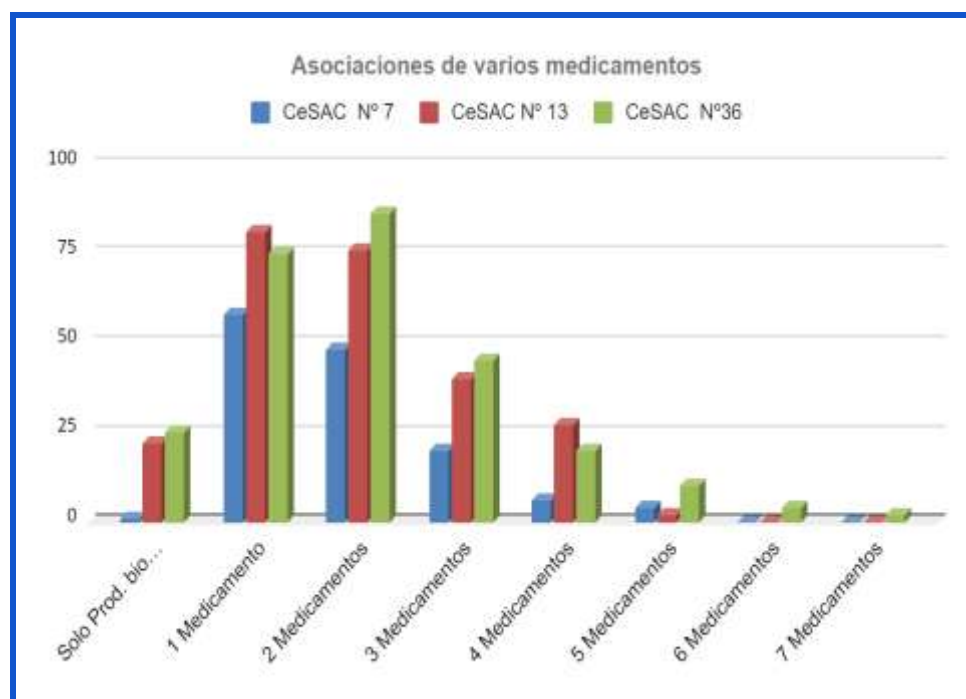


Figura 5. Diagrama de Asociación de varios medicamentos.

El medicamento más dispensado para el tratamiento de DM es metformina (**Figura 6**), casi 58 % de los pacientes la usan, y los insulinizados representan 24%, mientras que tratados con sulfonilureas: gliclazida un 4 %, glimepirida un 4 % glibenclamida un 5 %, y de linagliptina entre un 5 y 6%.

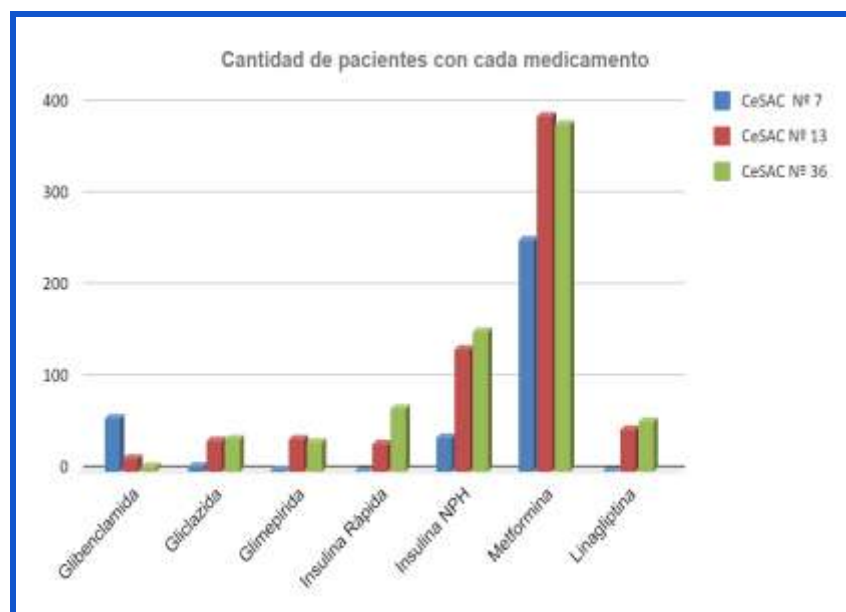


Figura 6. Diagrama de Cantidad de pacientes con cada medicamento.

Debido a las características sociodemográficas de cada área. En el Barrio Piedrabuena el CeSAC N°7 cuenta con mayor población de mujeres en edad fértil y población pediátrica, observándose una menor población de pacientes con DM, motivo por el cual tiene solamente un 11% de pacientes que retiran medicación para tratamiento crónico de la DM, mientras que en Parque Avellaneda donde está ubicado el CeSAC N°13, un 21%, y en el barrio de Floresta el CeSAC N°36 con la mayor población envejecida, el 24% que retiran medicación son pacientes con diagnóstico de diabetes.

Con la incorporación al Vademecum de APS del inhibidor de la enzima Dipeptidil Peptidasa-4 (DPP-4), la linagliptina, se fueron modificando los protocolos y las indicaciones médicas aumentando la prescripción de esta droga.

4. Conclusiones

Con respecto a la eficacia para reducir los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), tanto la metformina como las sulfonilureas tienen una alta eficacia, mientras que para el inhibidor de la enzima Dipeptidil Peptidasa-4 (iDPP-4) es moderada, y con bajo riesgo de producir hipoglucemias, pero incrementa el riesgo de efectos adversos y tiene un costo mayor. A pesar de esto y con la incorporación al Vademecum de APS de iDPP-4, la

linagliptina, se fueron modificando los protocolos y las indicaciones médicas, aumentando la prescripción de la misma.

Creemos que el conocimiento de la prevalencia de la enfermedad DM y explorar las características de la población, nos permitirá gestionar los recursos necesarios para dichos tratamientos mejorando así la calidad de atención de los pacientes con DM.

Agradecimientos

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro. Los autores declaran no tener conflictos de intereses y agradecen a las autoridades de los CESAC.

Referencias

1. Wang C., Zhang Y., Zhang L., *et al.* Prevalence of type 2 diabetes among high-risk adults in Shanghai from 2002 to 2012. *PLoS One* **2014**; 9 (7): e102926.
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2014**; 37: 581–590.
3. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, *Deis Dirección de Estadísticas e Información de Salud*. **2019**. www.deis.msal.gov.ar.
4. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2019, Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. *Ministerio de Salud y Desarrollo Social*. **2019**.
5. Bourne R.R.A., Stevens G.A., White R.A., *et al.* Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health* **2013**; 1 (6): e339–349.
6. SAD Recomendaciones sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Pie Diabético. www.diabetes.org.ar/diabetes.org.ar/images/Opiniones/Recomendaciones-Pie-Diabético. **2019**.
7. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Embil J.M., Albalawi Z., Bowering K., *et al.* Foot Care. *Can. J. Diabetes* **2018**; 42 (Suppl. 1): S222–S227.
8. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina, **2018**. www.san.org.ar/2015/docs/registros/2018.
9. Marinovich S., Lavorato C., Bisigniano L., *et al.* Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI. **2017**.
10. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019. Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud. **2019**.
11. Mediavilla Bravo J.J. La diabetes mellitus tipo 2. *Med. Integral* **2002**; 39 (1): 25–35.
12. National Diabetes Statistics Report 2020. US Department of Health and Human Services. *Centers for Disease Control and Prevention*. **2020**.



*Anales de la
Asociación
Química Argentina*

Reconocimiento a la Excelencia

“Premio Consagración Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024”, en el área de Físico-Química Aplicada:

Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello

por la labor desarrollada como Académico de la Academia Nacional de Ciencias, **Profesor Emérito e Investigador Principal de CONICET en el** Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba (INFIQC; CONICET - UNC) en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba, en la especialidad: Química y Fotoquímica Atmosférica.

Recognition of Excellence

“Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Applied Physical Chemistry:

Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello

for his work as a Member of the National Academy of Sciences, Professor Emeritus, and Principal Investigator at CONICET in the Institute of Physical Chemistry Research of Córdoba (INFIQC; CONICET - UNC) at the Faculty of Chemical Sciences of the National University of Córdoba, specializing in Atmospheric Chemistry and Photochemistry.

Trayectoria académica, profesional y científica del Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello

Academic, professional and scientific background of Acad. Prof. Dr. Gustavo Alejandro Argüello

Autor corresponsal: gaac.isea@gmail.com

Los lectores del presente Artículo probablemente sientan curiosidad ya que mi nombre no ha figurado en muchas ocasiones en los *Anales de la Asociación Química Argentina* (tengo precisamente dos publicaciones y hay que remontarse bastante atrás en el tiempo para encontrarlas. Ahorraré trabajo al interesado incluyendo las citas 1.- "Desarrollo de un Sistema de Láseres Químicos para determinar la Influencia de Gases Inertes sobre la Emisión del Atomo de Iodo". G. A. Argüello y E. H. Staricco. *An. Asoc. Quím. Argent.* 70 (6), 1069, (1982). 2.- "Diferencia de Energía para estados rotacionales puros del HF, su importancia en relajaciones R-RT. Power Scaling Law vs. Exponential Gap Law". L. A. Bollati, G. A. Argüello y E. H. Staricco. *An. Asoc. Quím. Argent.* 73 (2), 119, (1985) y repentinamente escribo un artículo de invitación. Parece casi una contradicción. ¿Cómo, sin haber publicado en los *Anales*, se me invita a esto? Es largo de explicar. Ocurre que la Asociación Química Argentina me ha distinguido y honrado con el otorgamiento del Premio "**Consagración Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024 en el área de Físico-Química Aplicada**", y es por eso que estoy sentado frente a mi PC tratando de meditar y pesar las palabras que compondrán el artículo. Porque se me agolpan las frases y debo ordenarme.

Primero, mi agradecimiento eterno a la Asociación por haber analizado mi trayectoria y determinado que valía una nominación. Y por qué lo digo?... Porque con la AQA he tenido muy poca interacción a lo largo de mi carrera. Estando en la Universidad Nacional de Córdoba fueron realmente escasas las veces que utilicé o usufructué las ventajas que ofrecía. Segundo, mis disculpas a los *Anales de la Asociación* por la cobardía de haber pensado más en los índices de impacto que en publicar en mi País y en mi Lengua y así fortalecer a esta Revista que sé que ha pasado por innumerables períodos de vacas flacas; pero nunca tiró la toalla. Tercero, **sopesar** lo que este reconocimiento significa pues no es un Premio anual, sino que se otorga cada cinco (esta vez fueron siete) años a aquellas personas que ya recorrieron camino en el quehacer científico. Para aquéllos que conocen algo del Área Físico Química, saber que los anteriores nominados fueron nada menos que los monstruos que forjaron la Físico Química en Argentina (1992 Alejandro J. Arvía, 1997 (compartido) Enrique Castellano y Roberto J. Fernández Prini, 2002 Eduardo H. Staricco), y los que luego la engradecieron (2007 Eduardo A. Castro, 2012 Alberto Luis Capparelli, 2017 Ernesto J. Calvo) es hacer que uno se sienta en el Olimpo. Que el Profesor Schumacher la iniciara, para mí es un hecho que no acepta discusión; por lo cual, que el premio lleve su nombre, es el exacto apego a la realidad. Cuarto, pensar en todos aquellos colegas que, a

mi juicio, merecerían también esta distinción. No creo ser mejor que muchos de ellos y por eso me alegré mucho al enterarme que mi colega y amigo Carlos Cobos recibió el mismo reconocimiento en el **área de Físico-Química Básica**.

Comienza mi historia.....

De chico siempre decía que quería llegar a ser o Ingeniero o Físico Nuclear.

Y créase o no, esas ganas de llegar a ser un Físico Nuclear me llevaron a ingresar en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba para cursar dos años y luego emigrar al Balseiro. Sin embargo, esos dos primeros años; en realidad, los cuarenta y nueve años que van entre 1970 y 2019 pasaron en la FCQ-UNC, una institución que me cautivó, que hizo que mi adolescente pasión por la Física se transformara en pasión por la Química, por la docencia y por la investigación científica, a lo cual contribuyeron decisivamente tanto el Profesor Manuel López Teijelo como el Profesor Vicente Macagno, uno con su esmerada dedicación docente, paciencia y profesionalismo; y el otro con magistrales teóricos y comentarios al final de cada clase. Otra gran influencia que tuve fueron las inolvidables clases de matemática con Pier Baldaccini, Agustín Arola y la Arquitecta Hairabedián, las memorables clases de Inorgánica y Analítica con Oscar Derosa y el Gordo Baroncini. Comenzando el tercer año se definió definitivamente mi vocación por la docencia cuando con una cohorte de aproximadamente 500 alumnos en Química General nos llamaron a los cuatro alumnos que conformamos la promoción de FQ, se partió el Curso en cuatro grandes comisiones de 125 alumnos cada una y nos tuvimos que (siendo apenas Ayudantes Alumnos Rentados) hacer cargo de dictar lo que se conoció como Teórico-Práctico con resolución de problemas de toda la asignatura, preparar las pruebas, y en definitiva llevar adelante el Curso. Fue para mí, la mejor oportunidad que tuve como docente.

Y así fue transcurriendo la licenciatura hasta que obtuve el Título de Licenciado en Físico-Química. A todo esto, creo que ya tenía en claro que me iba a dedicar a la Universidad. Creo que también tenía en claro que iba a dedicarme a trabajar de "*este lado del matafuego*" es decir con "los Cinéticos"; o sea, tenía en claro que quería dedicarme a la fase gaseosa y había sido tentado para colaborar en el montaje de un laboratorio de láseres químicos. Allí fue donde comencé a conocer más profundamente a Staricco (había sido Profesor mío en Espectroscopía y dirigió mi practicanato) y tuvimos largas charlas de las cuales surgió la idea de que quizás se podría hacer algo con una Beca de CONICET y así me integré a la Cinética Química. Staricco había vuelto recientemente de Berkeley donde había trabado contacto con (entre otros) Mario

Molina y de ahí la idea de hacer funcionar los láseres químicos; de modo que me dediqué a estudiar las Tesis de Berkeley mientras encargaba un conjunto de espejos para armar la "cavidad resonante" de un ilusorio láser.

No tengo grandes recuerdos de haber visto a Staricco "en la mesada" (a los 29 años ya fue "Profesor Titular") y más bien pensaba que los titulares trabajaban poco y nos hacían hacer el trabajo pesado a nosotros, pensamiento que fue cambiando con el correr de los años, con la experiencia y los tesisas, hasta reconocer que fue lo **mejor que nos podría haber pasado** porque así nos formamos de la mejor manera. Debo decir que me siento particularmente honrado pues siempre me "bancó", me entusiasmó y me dejó hacer cuanta locura (en el buen sentido) se me ocurriese en el laboratorio; pero los resultados no salían. Informé al CONICET al cabo de mi primer año de beca y al poco tiempo renuncié pues me daba vergüenza no poder cumplir con los objetivos propuestos. Staricco entendió y, por suerte para mí, en 1977 la Universidad todavía disponía de cargos vacantes (hoy impensable) y me nombraron Auxiliar de 1ª. Casi simultáneamente, leí que Mario Molina ofrecía una posición en la Universidad de California en Irvine. Leer el pedido, hablar con Staricco, convencerlo de que yéndome a EE.UU. aceleraría el proyecto ya que Mario había hecho láseres en su Tesis y escribir a Mario fue todo uno. Y así es que mi primera comunicación científica lleva de co-autor a quien fue luego Premio Nobel de Química. Trabajamos duro en Irvine y al mismo tiempo fui comprando todo lo necesario para poder montar a mi regreso el tan ansiado laboratorio de láseres en Córdoba. El recuerdo más dramático de esa locura fue comprar una lámpara de descarga que cargué literalmente en la mano y que al llegar al laboratorio de la UNC estaba ¡ROTA! Afortunadamente Oscar Figueroa (nuestro maestro vidriero) la reparó y pude con ella producir las descargas de un banco de condensadores que se traducían en un estrepitoso haz de luz que fotolizaba, en algunos microsegundos, el CF₃I con el que quería ver la emisión estimulada del átomo de yodo excitado que registrábamos con el Tektronik 555 Dual Beam equipado con una cámara fotográfica. Terminé mi tesis doctoral y al cabo publiqué mi primer trabajo netamente argentino. Fue en una modesta publicación alemana, el *Berichte der Bunsen Gesellschaft für Physikalische Chemie* donde contamos cómo a la emisión láser del yodo excitado la "quencheábamos" con una celda de paso variable mientras agregábamos gases inertes (Ar por ejemplo) a la mezcla laseante y de ese modo pudimos determinar las constantes de velocidad de desactivación colisional de esos gases. A raíz del suceso de haber obtenido radiación láser, comenzó una etapa muy

gratificante pues ya algunos estudiantes se estaban interesando en nuestro laboratorio. Es así que yo pasé de ser un simple tesista a dirigir estudiantes de doctorado que "oficialmente" fueron dirigidos por Staricco; pero que en realidad hicieron sus trabajos doctorales enteramente dirigidos por mí. Aclaro esto porque evidentemente yo no era profesor y por tanto (al menos en aquellas épocas) no podía dirigir una tesis. Con todo, mis dos primeros tesistas virtuales, Lorenzo Bollatti 1983-88 y Raúl Badini 1984-89 (actual Director Científico de CEPROCOR) realizaron sus trabajos doctorales y presentados que fueron para el premio Schumacher, a Lorenzo lo destacaron con el Premio Schumacher a la mejor tesis en Físico-química del bienio 88-90. Los resultados de su tesis, que incluyó la emisión láser de HF excitado vibracionalmente, merecieron la primera publicación del Departamento de Físico-Química en el *Journal of Chemical Physics*. Como ocurre a menudo, ni Raúl ni Lorenzo duraron mucho en el laboratorio (Lorenzo se dedicó a la actividad privada y Raúl fue elegido para hacer el Post-Doc en el área de la Química Analítica). Seguimos publicando algunos trabajos más con el átomo de Iodo excitado y en un viaje al Congreso de Físico-Química en Mar del Plata que compartimos con la gente de la Universidad de Río Cuarto, entablamos una seria e interesante colaboración con Andy García que se tradujo en varios experimentos midiendo la desactivación de oxígeno singlete por derivados indólicos y por pequeños péptidos.

Sin embargo, yo sentía que mi carrera se estaba opacando: mi producción no era lo que hoy esperaríamos de un investigador y profesor, y mis perspectivas de seguir en las líneas que manejábamos iban decayendo no sólo por falta de gente sino también por el agotamiento natural de las mismas con los pocos recursos que teníamos. Paralelamente mantenía con Staricco las charlas de café que se derivaban de nuestra relación con Mario Molina y siempre traíamos a colación lo que podría significar el flúor a nivel atmosférico (recordemos que la Tesis de Staricco con Schumacher fue medir la reacción flúor + ozono) dadas las ingentes cantidades de compuestos fluorocarbonados que se emiten a la atmósfera. Y el flúor volvió a entrar en mi vida cuando se materializó la propuesta de pedir una Beca Alexander von Humboldt con el Prof. Dr. Helge Willner para desarrollar estudios en su laboratorio de la Universidad de Hannover. Llegado a Alemania, al tercer día de laboratorio ya estaba sintetizando el FC(O)OOC(O)F , el peróxido de bisfluoroformilo, que había preparado nada menos que Schumacher en La Plata en los 60, para usarlo como precursor de radicales FCO_x y así sintetizar hipofluorito de fluoroformilo y difluorodioxirano, CF_2O_2 al que queríamos para

producir radicales CF_2 (porque había experimentos de matrices IR que Helge no podía interpretar y que involucraban la formación de ozono cuando el radical CF_2 reaccionaba con oxígeno. Helge puso todos sus datos sobre mi escritorio y luego de un par de semanas aparecí con una explicación que luego dio lugar a mi primera publicación en la revista *Angewandte Chemie* y que proponía la formación de ozono estratosférico por la presencia de radicales CF_2 provenientes de la descomposición del Freón más usado). La febril actividad que nos permitieron los radicales FCOx hizo que nos contactáramos con el Dr. Reinhard Zellner de la Universidad de Essen para realizar medidas cinéticas de ellos con componentes gaseosos propios de la atmósfera, como NO , NO_2 , O , O_3 y CH_4 . Al mismo tiempo en Hannover nos dedicamos a conocer prácticamente cada detalle o propiedad fisicoquímica de todo lo que veníamos produciendo. Ese año fue hacer rendir el tiempo todo lo posible. Yo había viajado solo, dejando mi familia con dos niños y una hija por venir y quería sacar el máximo provecho de mi estancia en Alemania. Pudimos publicar más de diez artículos en ese lapso. Además, tuve la inestimable ayuda de Helge quien más allá de su calidad de anfitrión, se convirtió en un amigo-colega que me prestó toda clase de apoyo. Más aún, antes de volver a Argentina sintetice buenas cantidades de compuestos gaseosos que aquí no podría haber hecho, algunos con sustituciones isotópicas, que condensamos en aire líquido y colocamos en un termo especial, y Helge se encargó de allanarme todos los caminos aduaneros para que ese termo volara a Argentina. Vuelto a Argentina, el laboratorio retomó un ritmo febril y mucha gente se unió a mi grupo, empezando por Fabio Malanca con quien comenzamos estudiando la fotólisis del CF_3COCl , de donde luego se derivaron muchísimas otras interesantes ramificaciones. Se unió también "sulfocianuro, SCN ", o sea, Sanramé Carlos Norberto con quien incursionamos en otra línea estudiando la formación de complejos de inclusión (derivados indólicos-ciclodextrinas) y el efecto de estos sobre la desactivación de oxígeno singlete. A ellos se unió Malisa Chiappero, que venía de recibirse en la Universidad de Río Cuarto y que para mí fue un claro indicador de que mi laboratorio se estaba conociendo más allá de la frontera del INFIQC, que se dedicó a continuar con las desactivaciones de iodo excitado por compuestos hidroxilados y halometanos; y Karina Bierbrauer que tomó un congénere similar al de Fabio, el CF_3COF , estudió su fotólisis y extendió esos estudios a compuestos de importancia atmosférica.

En 1994, el Dr. Carlos Canosa Mas –uruguayo que trabajaba en el Grupo de Richard Wayne en la Universidad de Oxford– me dijo que Richard había conocido mis trabajos y que le agradaría que conversáramos acerca de un convenio de colaboración entre

nuestros grupos. Redacté un plan de trabajo para un intercambio de dos investigadores por bando. Vendría primero Carlos, luego iría Karina, y hacia el final del año de convenio viajaríamos Richard y yo. Por supuesto, esto aceleró nuestro ritmo y Fabio comenzó a medir una nueva reacción de CF_3COCl ; pero agregando CO y O_2 a la mezcla y empezamos a tener unos resultados extraños, ya que fotolizando CF_3COCl con CO y O_2 se generan radicales CF_3 que se combinan con oxígeno y forman radicales CF_3O los cuales reaccionan con CO para formar radicales CF_3OCO que nuevamente se combinan con O_2 para formar radicales CF_3OCOO que se descomponen dando radicales CF_3O y dióxido de carbono. Eso fue el "core" del artículo, la oxidación catalítica de CO a CO_2 a través de intermediarios polioxigenados; pero lo que también tuvimos fue la recombinación de los radicales antes de perder el CO_2 formando una nueva molécula $\text{CF}_3\text{OC}(\text{O})\text{OOC}(\text{O})\text{OCF}_3$ que había estado en la mente de un brillante discípulo de Schumacher y su Tesista muchos años antes en La Plata.

El peroxidicarbonato de *bis*(trifluorometilo) [*bis*(trifluoromethyl) peroxydicarbonate] es una molécula que nos dio grandes satisfacciones pues de ella salió la frase de "compuesto fluorocarbooxigenado" que ha marcado gran parte de mi trayectoria, nos regaló una tesis "de manual" (Maximiliano Burgos) pues usamos todos los marcadores isotópicos posibles para determinar espectroscópicamente por IR el mecanismo de reacción y la formación adicional del trióxido $\text{CF}_3\text{OC}(\text{O})\text{OOOC}(\text{O})\text{OCF}_3$. Como resultado de la mezcla de radicales CF_3O con radicales $\text{FC}(\text{O})$, formamos el peróxido $\text{CF}_3\text{OC}(\text{O})\text{OOC}(\text{O})\text{F}$. También sintetizamos y aislamos los trióxidos de esos peróxidos y fuimos los primeros, en obtener el *trióxido quiral* $\text{FC}(\text{O})\text{OOOC}(\text{O})\text{F}$.

Hicimos fotocátalisis con la Dra. Graciela Zanini (que también vino de la Universidad de Río Cuarto) y logramos destruir con luz visible el CF_3COCl ; usamos el $\text{CF}_3\text{OC}(\text{O})\text{OOC}(\text{O})\text{OCF}_3$ como iniciador de polimerizaciones; buceamos en la química "mojada" con la tesis de Martín Sarmiento que investigó la degradación fotoquímica de la trifluoralina, un herbicida de gran utilización; me disfracé de químico de productos naturales para co-dirigir la tesis de Laura Comini en la que estudiamos antraquinonas como sensibilizadores en la producción de oxígeno singlete; y encontramos un método heterogéneo pero realmente efectivo para la síntesis vía fotólisis láser del difluorodioxirano.

Se incorporó Martín Manetti, quien realizó su trabajo doctoral con los fluorocarbooxigenados logrando la síntesis y caracterización del primer aciltrióxido no simétrico, $\text{CF}_3\text{OC}(\text{O})\text{OOOC}(\text{O})\text{F}$; establecimos colaboración con Timothy Wallington

en los laboratorios de la Ford Motor Co. que fue muy fructífera pues no fue sólo el intercambio de personas o las publicaciones, sino que conseguimos buena financiación externa. Fotolizamos $\text{CF}_3\text{O}_2\text{NO}_2$ con luz negra para convertirlo en CF_3ONO_2 , y esta interacción con un peroxinitrato dio lugar a la creación de una sub-línea que lideraron Fabio y Malisa y que produjo más de una tesis doctoral.

Con los recambios naturales de personas, dos discípulas más se fueron; pero ingresaron los Dres. Iriarte y Peláez. Iriarte, tesis con Edgardo Cutín en Tucumán, aportando sus conocimientos acerca de cómo las interacciones estereoelectrónicas modifican espectros vibracionales. Peláez provino del Departamento de Química Orgánica y ¡fue casi una herejía que se incorporara a Físico-Química...! A ellos les siguió el ingreso de Matías Berasategui, cuya tesis incorporó la "novedad" de combinar los fluorocarboxigenados con CH_3OH para comenzar con la serie de los hidrofluorocarboxigenados; Julieta Pepino, cuyo trabajo comenzó con el estudio de propiedades espectrocópicas del 2-cloroetil-isocianato que luego se complicó (en el buen sentido) cuando pasamos de nuevos compuestos alifáticos a heterociclos aromáticos construidos a partir de 2-cloroetil-isocianato, para terminar en una tesis con el premio SAIQO a la Mejor Tesis en Química Orgánica en el bienio 2014-15; Victoria Cooke, que fue mi última tesista en el Departamento de Físico-Química, que con gran sentido de la responsabilidad de un químico hacia la mejora del ambiente, estudió la degradación térmica y fotoquímica del pesticida clorotalonil y sus derivados; y finalmente Virginia Lobatto (alumna del Departamento de Química Orgánica) cuya tesis co-dirigí en lo atinente a la fotoquímica de otro pesticida como el clorpirifos. No quiero olvidarme, hablando de la integración de mi grupo, de la incorporación del Dr. Guido Rimondino quien también provino del Departamento de Química Orgánica.

Hasta aquí, un sumario "*racconto*" de lo que se puede cuantificar en "*papers*". Estuve muchos años dedicado exclusivamente a la Universidad y por supuesto al CONICET. Pero no todo fue publicar.

En esta reseña traté de reflejar el trabajo con todos mis colaboradores y tesistas a lo largo de tantos años; pero quiero reforzar esta idea, pues es bien conocido que no se hace ciencia en soledad y reinventando cada vez la rueda. Mi gran preocupación fue siempre estudiar y conocer nuevos sistemas y hacerlo con gente dispuesta a arriesgar tiempo en un laboratorio donde se hacía todo. Todos estos grandes discípulos que tuve se merecen mi mayor reconocimiento y el mayor orgullo que tengo es poder decir que el día que cumplí 65 años y anuncié que me retiraría, dejé un conjunto de cuatro

profesores establecidos, cada uno con una línea de trabajo independiente y un futuro bastante cierto de éxito y reconocimiento.

Otros episodios que me marcaron fueron mi incorporación a la Academia Nacional de Ciencias y las Campañas Antárticas de verano. Lo de la Academia tiene un sabor especial. Es un "número clausus" y pertenecer a esa distinguida cofradía es algo que me cuesta creer. No sé por qué Staricco me propuso; pero sí sé que siempre me gustó colaborar en la difusión de la ciencia y con la Presidencia de Staricco, la Academia hizo mucho por la difusión, sobre todo en escuelas y colegios de toda la República y yo aporté mi granito de arena. El gran tema que fue dando continuidad a mis conferencias incluía una clase básica de Físico-Química (¡¡¡emisión de cuerpo negro!!!!) para explicar el cambio climático y el calentamiento global. Era casi evidente además que si mi experiencia fue con la fase gaseosa y gran parte con química atmosférica, debería en algún momento dedicarme a determinar el "buen aire" de algún lugar cuando llegó a mi conocimiento que el CONICET llamaba a proyectos para llevarse a cabo a bordo del Buque Oceanográfico Puerto Deseado en la Campaña Antártica de Verano. El proyecto "Determinación de contaminantes persistentes en aire antártico" fue aprobado y tuvo continuidad durante cuatro años. Montamos un laboratorio a bordo del buque con nuestro sistema de toma de muestras, un rack o retículo para solubilizar y extraer en forma continua los contaminantes para luego inyectarlos en el cromatógrafo que habíamos trincado (atado en el lenguaje náutico) con sogas y tensores de modo que no se moviera con el vaivén natural del buque.

En lo personal, yo había tocado el cielo con las manos. Pude concretar un sueño que tuve desde siempre; pero fue hacer ciencia y determinar que ya prácticamente no quedan sitios prístinos en nuestro planeta. Aún en un ambiente tan preservado como el de Antártida se detectan los contaminantes que se utilizan por ejemplo en la agricultura y es dramático ver que hemos medido la presencia de hexaclorobenceno, hexaclorociclohexanos y endosulfán en todo el derrotero de nuestros viajes; aunque no deja de ser gratificante saber que fuimos los primeros en Argentina en hacer estas mediciones.

Por último, quisiera dejar mi impresión de por qué pienso que se me concedió el Premio Schumacher. Soy nieto científico de Schumacher, hijo de un hijo dilecto suyo, lo cual ya me acerca algo a ese podio y creo que de alguna manera he continuado con su propia línea de trabajo original extendiendo la aplicación del $\text{FC}(\text{O})\text{OOC}(\text{O})\text{F}$ a un sinnúmero de nuevos sistemas; he pasado 47 años unido a compuestos fluorados y si

bien cometí ciertos deslices al hacer algo de química mojada, me mantuve fiel a la fase gaseosa en toda mi carrera. Si estoy equivocado (y puede que lo esté) igualmente me siento agradecido de haber sido reconocido, así como me siento realmente pleno de mi actuación en toda mi carrera. Soy Profesor Emérito de la Universidad Nacional de Córdoba y conservo con mi antiguo grupo una comunicación fluida de colegas que se respetan y estiman.



*Anales de la
Asociación
Química Argentina*

Reconocimiento a la Excelencia

“Premio Consagración Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024”, en el área de Ciencia de los Alimentos:

Prof. Dra. María del Pilar Buera

por la labor desarrollada como Profesora e Investigadora Superior de CONICET en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, en la especialidad: Fisicoquímica de Alimentos – Preservación de Biomateriales.

Recognition of Excellence

“Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Food Science:

Prof. Dr. María del Pilar Buera

for the work as a Professor and Senior Researcher at CONICET in the Faculty of Exact and Natural Sciences of the University of Buenos Aires, specializing in: Food Physical Chemistry – Biomaterial Preservation.

**Trayectoria académica, profesional y científica
de la Prof. Dra. María del Pilar Buera**

**Academic, profesional and scientific background
of Prof. Dr. María del Pilar Buera**

Autor corresponsal: pilar@di.fcen.uba.ar; buerapilar@gmail.com

En primer término, quiero agradecer a la Asociación Química Argentina por el Premio Consagración Dr. Pedro Cattaneo. Me siento honrada y complacida por este reconocimiento, y con agrado pasaré a relatar algunas experiencias, realizadas a forma de balance, repensando el impacto de mi carrera de base, que fue la Licenciatura en Ciencias Químicas (realizada en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires -FCEN-UBA), tanto sobre mis actividades de posgrado, como sobre las actividades de docencia y en toda mi trayectoria científica.

La presente reseña pretende ser complementaria de la que la Asociación Argentina para el Progreso de la Ciencia (AAPC) me invitó a escribir en 2023, y en la que vertí parte de mi historia en relación a mi carrera científica, con un enfoque en aspectos personales [1]. En la presente me centraré en temas académicos.

La carrera de grado, que por momentos se volvió ardua, además de formarme en la disciplina específica me ayudó a desarrollar y fortalecer diversas capacidades: la paciencia, concentración, voluntad y constancia, la resistencia ante los fracasos, y también a adquirir criterio propio. Debo señalar que fui una estudiante de desempeño intermedio, dentro del promedio, en muchas de las materias; no destacaba especialmente, pero recuerdo la satisfacción que me generaba sortear obstáculos que me proponían las diferentes asignaturas. En particular, algunas un poco transversales a la química como álgebra o análisis matemático, y también la parte de cuántica de químico-física 2, que de entrada se me habían hecho casi insorteables. Teníamos parciales muy largos, con muchas deducciones, pero finalmente terminé tomándolos como un desafío, casi como un juego.

Durante la licenciatura tuve una beca de apoyo económico, que me permitió realizar algunos trabajos sencillos en el Departamento de Química Orgánica de la FCEN-UBA, sobre productos naturales, en el laboratorio de la Dra. Alicia Pomilio, en ese entonces recientemente llegada de Alemania. Desarrollaba unos protocolos de "screening" para caracterizar extractos vegetales, complementados por cromatografías en capa fina de los mismos. Este fue mi primer contacto con la investigación, y me sirvió para desarrollar manualidad y ejercitar mi paciencia y constancia, necesarias para todo trabajo experimental.

Elegí las materias optativas de la orientación bromatología y cursé la materia homónima con el Dr. Pedro Cattaneo, en el Departamento de Química Orgánica de la FCEN-UBA. Ya que ha sido inspirador del nombre de este premio, creo oportuno remitir a la semblanza de este profesor, que con motivo de su fallecimiento escribieron la Dra. Bertoni [2] y el Dr. Rodolfo Brenner [3], este último en una conferencia pronunciada el 26 de mayo de 2000 en la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

Vienen a mi memoria las clases del Dr. Cattaneo, en las que desplegaba su profundo conocimiento sobre química y tecnología de alimentos, especialmente dedicado a la complejidad del material lipídico. En esa época el análisis de lípidos era aún mucho más

complejo que en el presente, y el profesor describía técnicas que él mismo reconocía como tediosas, y que aceptaba estoicamente en pos de sus objetivos analíticos. Vertía largas horas en trabajo experimental aún en etapas muy avanzadas de su carrera.

Trabajé como docente con dedicación simple en el área Bromatología en la que el Dr. Cattaneo era Profesor Emérito, donde compartí pocos años, previo a su retiro definitivo. Recuerdo de ese tiempo sus exigencias académicas, su rigurosidad científica, sus comentarios, en los que permitía vislumbrar apenas algunos tintes personales, como su firmeza y su austeridad, y tengo presentes también sus enojos y hasta su letra. Si bien no puedo evaluarlo desde la perspectiva de colega y amigo, como lo hizo el Dr. Brenner, lo considero un referente histórico sobre los temas de bromatología en el país, y conozco su repercusión, muy evidente en ámbitos nacionales, donde fue el precursor de numerosas normativas sobre alimentos, de la implementación de técnicas analíticas específicas en varios organismos privados y oficiales, tales como la ex Oficina Química Municipal de la Ciudad de Buenos Aires, la Dirección Nacional de Química, el Instituto de Vitivinicultura, varios entes municipales, IRAM, el INTI, el INTA, la Secretaría de Estado de Salud Pública (Legislación Alimentaria y Código Alimentario Argentino), en muchas de las cuales fue asesor *ad-honorem*, y además como miembro de Comisiones Asesoras y del Directorio de CONICET, de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, y la Asociación Química Argentina. Además del apego del Dr. Cattaneo por la investigación, la docencia y el ámbito de la FCEN, resalto su poder de socorrer a empresas (de alimentos o no), que lo consultaban cuando ocurría alguna calamidad inexplicable en su producción y él aportaba generalmente un diagnóstico certero, producto de su gran experiencia en muchas áreas de la química. Se le presentaron una vez fideos de una conocida marca, que, como primera impresión, todos considerábamos que tenían aroma a pesticida, y sin embargo él opinó acertadamente que podían sufrir de contaminación fúngica, lo que luego corroboró el análisis.

A nivel internacional, en mi caso, lo reconocí por relatos de otros investigadores notables del exterior, cercanos a mí, como lo fue el Dr. Marcus Karel de Rutgers University, quien había recibido en el MIT a por lo menos dos de los discípulos de Cattaneo (Dres. Jorge Bouzas y Jorge Funes) y lo recordaba con gran respeto. El Dr. Cattaneo ha sido un puntal importante para el avance de la normativa y control de alimentos en el país, de la propuesta de métodos analíticos, en la formación de profesionales que han dejado huella en el país y en el exterior.

Luego de mi graduación trabajé como Ayudante de Primera en el Departamento de Química Biológica de la FCEN-UBA (área Toxicología), pero después de un año me entusiasmo más cursar una Maestría en Ciencia y Tecnología de Alimentos, organizada por la Comisión de Investigaciones Científicas - CIC - de la Provincia de Buenos Aires y dictada por facultades de cuatro universidades: las Universidades Nacionales de La Plata, UNLP (Facultades de Ingeniería y de Ciencias Exactas), Buenos Aires, UBA (FCEN), Mar del Plata (UNMdP) y del

Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA). Obtuve una beca ofrecida por la CIC para cursarla. Esta Maestría me permitió estrechar vínculos con docentes e investigadores de la Universidad Nacional de La Plata, en donde se cursaba parte de las materias, y relacionarme además con áreas de Ingeniería Química y Química Industrial (Departamento de Industrias de la FCEN-UBA). Esta experiencia marcó un hito en mi formación, me proporcionó un panorama interesante sobre fenómenos de transporte, operaciones unitarias y procesos de la industria de alimentos, y la introducción a temas que se habían incorporado en la década de los 80 en relación a la conservación de alimentos, como el concepto de actividad de agua o las tecnologías de barrera y métodos combinados, que no había visto en la carrera de grado. Fueron muy ilustrativas también las visitas a plantas elaboradoras, realizadas con mucha organización y en las que observamos detalles *in situ* para luego elaborar informes, y donde profesionales de la industria nos hablaron de sus experiencias en la producción, desde distintas perspectivas.

Tras obtener el título de *Magister Scientiae* en Ciencia y Tecnología de Alimentos (otorgado por la UNMdP en 1983, la única de las universidades participantes que otorgaba el título de maestría en ese momento), recibí una beca de perfeccionamiento de INTI y luego de CONICET (1982-1986), para la realización de la tesis doctoral, dirigida por el Dr. Jorge Chirife. Una parte importante de esta se desarrolló en el Departamento de Física del Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), en el laboratorio del Lic. Daniel Lozano, el principal especialista en el país sobre el tema de medición de color. El vínculo con el área física, y óptica, en particular, fue sumamente enriquecedor en cuanto a conocimientos básicos y herramientas instrumentales y matemáticas para abordar experiencias de medición y cuantificación de las características cromáticas de los pigmentos generados o modificados en los alimentos, contemplando aspectos novedosos con expertos en el campo a nivel mundial, y con una sólida base científica. La segunda parte de mi tesis doctoral se realizó en el Departamento de Industrias de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires con la Beca de Perfeccionamiento de CONICET.

Realicé trabajo post-doctoral en goce de Beca Externa de CONICET con el tema: "Efecto de las transiciones vítreas sobre la velocidad de reacciones de pardeamiento no enzimático en alimentos deshidratados y en sistemas modelo con matrices amorfas" en Rutgers University, Department of Food Science, New Brunswick, New Jersey, Estados Unidos de América, en el laboratorio del Dr. Marcus Karel, otro tema de punta en la ciencia de alimentos, incorporado por Louise Slade y Harry Levine. Esta experiencia también fue un antes y un después en la orientación de mis investigaciones.

A través de mis experiencias de pos-graduación y posdoctorado tuve la oportunidad de completar mi formación y profundizar en temas poco explorados hasta ese momento en la disciplina. Destaco, principalmente las siguientes:

1. La teoría básica de color y aspectos de apariencia.

2. Las interacciones del agua con las biomoléculas y el impacto de las transiciones de fase y estado, tema que tiene implicancias tanto en la calidad de alimentos e ingredientes, como en la resistencia de organismos vivientes a condiciones extremas.
3. Las respuestas que pueden ofrecer los científicos y tecnólogos al desarrollo sostenible, a mitigar el cambio climático y a proteger la biodiversidad.

Como se sabe, la naturaleza multidisciplinaria de los temas abordados permite diversificaciones hacia distintas ramas, que podrían englobarse genéricamente en el estudio de las propiedades químico-físicas y la conservación de material biológico y biomateriales, extensible a la conservación de alimentos, fármacos o cosméticos, entre otros.

1. Color y apariencia, y el cristal con que se mira

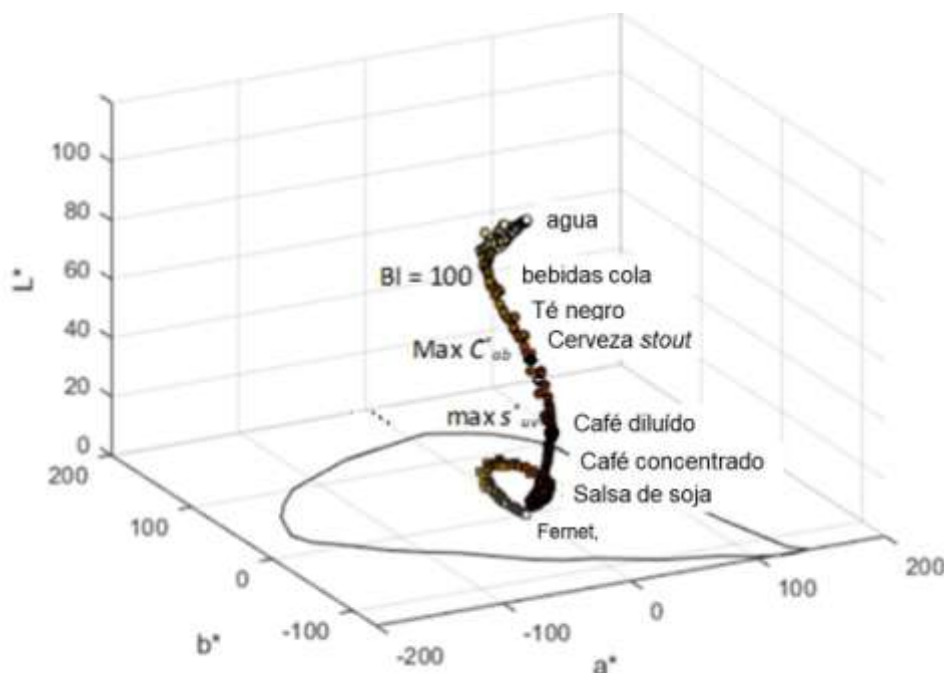
La profundización de estudios sobre color, en el INTI, en el grupo de Óptica, Departamento de Física dirigido por el Lic. Daniel Lozano (quien falleció en 2020), me retrotrajeron a aspectos de las materias de física de la licenciatura, y me permitieron avanzar en temas relacionados al tipo de sistemas que manejamos en el área de alimentos.

Es de destacar que la gran mayoría de los trabajos de investigación sobre color que se publican en el área de ciencia e ingeniería de alimentos se limitan a observar las características cromáticas de los sistemas, a través de mediciones con espectrofotómetros de transmitancia o de reflectancia, y a obtener la evolución en función del tiempo, la temperatura o de alguna variable de composición. Sin embargo, en nuestro laboratorio, hemos llevado a cabo investigaciones sobre los temas de teoría del color.

En un trabajo previo, cuando trabajaba con el Lic. Lozano, analizamos el desplazamiento cromático del color marrón (pigmentación que surge de someter materia orgánica a alta temperatura y/o por tiempo prolongado (a través de las reacciones llamadas de caramelización o de Maillard) en el plano del diagrama de cromaticidades, lo que llamamos definición del color marrón [4].

En el marco de la tesis doctoral actual de la Lic. Lorena Pepa, dirigida por mí y con la co-dirección Dra. Cristina dos Santos Ferreira, recientemente, profundizamos en las características de este color, que no tiene una longitud de onda definida a la cual transmite o refleja, y su rasgo principal es que cuando los colorantes pardos se encuentran en baja concentración se perciben como amarillos y cuando están en concentraciones elevadas se perciben rojos [5]. Eso significa que cambia el tono al aumentar su concentración. Por otra parte, la dilución de los colorantes pardos (como el caramelo) desde soluciones muy oscuras ocurre sobre la misma trayectoria que sigue el desplazamiento cromático de muestras en las cuales se intensifica el tono marrón (ya sea por aumento del tiempo de tratamiento térmico o de la concentración de un pigmento pardo - como el colorante caramelo). La representación en espacios tridimensionales permite

visualizar un origen cercano al punto acromático blanco (próximo al iluminante), la saturación hacia la zona del amarillo, y luego el desplazamiento hacia el rojo, en planos de luminosidad sucesivamente más bajos, hasta llegar cerca del punto acromático negro (**Figura 1**).



Figura

1. Desplazamiento cromático de productos marrones de distinta intensidad de color, en el espacio CIELAB, similar al que muestran los sistemas que se pardean a partir de soluciones transparentes. En el plano inferior se muestra la proyección del espacio y de la trayectoria. BI: índice de pardeo para la máxima saturación; Máx C^*_{ab} corresponde a la muestra de máximo valor de croma; máx s^*_{uv} corresponde a la muestra de máxima saturación en el sistema CIELUV.

Luego hemos realizado el mismo análisis con otros colorantes en sistemas transparentes, y llegado a verificar que, efectivamente, el color marrón, junto con los colores relacionados, amarillos y anaranjados, es uno de los que más cambia su tono al concentrar o diluir el colorante (**Figura 2**). Este fenómeno se había analizado empleando haces de luz y analizando la pureza, o sistemas opacos como textiles, pero verificamos que ocurre en sistemas transparentes. También verificamos la no correlación entre la longitud de onda dominante y el ángulo de tono [6]. Teniendo en cuenta que la mayoría de los colorantes se comercializan concentrados en forma de polvos o pastas, es importante tener en cuenta el efecto de la dilución sobre el tono en las aplicaciones no sólo en alimentos sino en la producción de otros sistemas como vidrios, cosméticos.

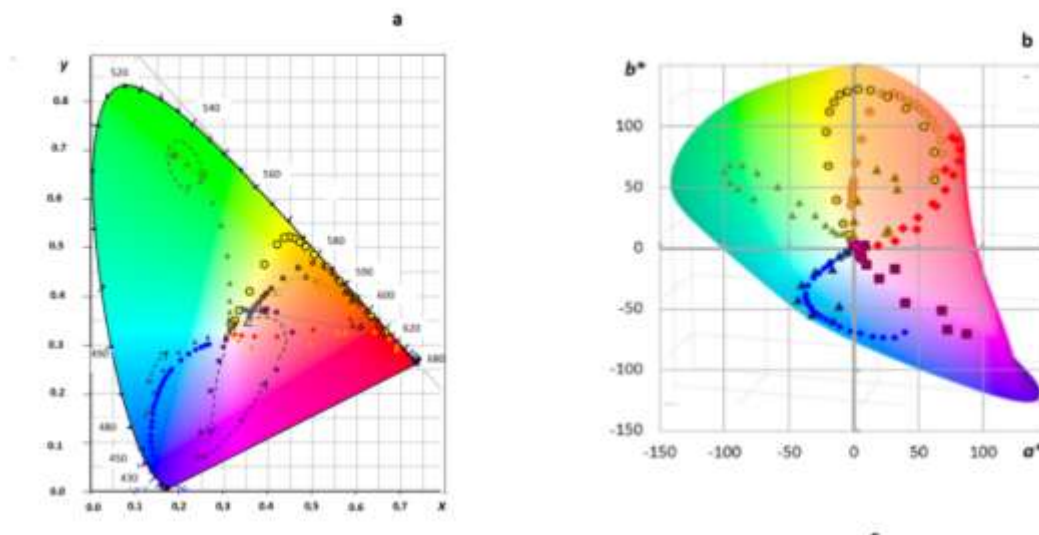


Figura 2. Proyecciones de los desplazamientos cromáticos de las diferentes soluciones de colorante (indicadas por sus respectivos tonos de color) tras diluciones sucesivas en el diagrama de cromaticidad CIE (x , y) (a) y en el plano (a^* , b^*) del espacios CIELAB (b). Los contornos de los diagramas indican los límites de los colores óptimos, representando la proyección de los espacios CIE (a) y CIELAB (b). Las longitudes de onda correspondientes se encuentran en el borde del diagrama (a). Adaptado de ref. [6].

Los vínculos con el Grupo Argentino del Color llegan hasta la actualidad. En 2023 me han nombrado socia honoraria, lo que me permite mantenerme al tanto de actualizaciones a través de reuniones con sus miembros, particularmente, el Dr. José Luis Caivano (FADU-UBA, quien había desarrollado trabajos [7], e incluso dictado para la AQA cursos sobre el tema con el Lic. Lozano [8] y de la Arq. María Paula Giglio (FAUD-UNMdP), que profundiza en los temas de enseñanza del color.

Además del color, que depende de la distribución espectral de la luz, otros de los aspectos que rigen la apariencia, están los relacionados a la distribución espacial de la luz. Por ejemplo, en la **Figura 3**, se observa el efecto del brillo sobre la percepción de color. A partir de la interacción con el Dr. Caivano, sumamos el análisis de lo que implica el cambio de brillo, transparencia y translucidez en los materiales durante el tratamiento de alimentos, y lo analizamos en relación con las transiciones estructurales y supramoleculares de los medios en los que se desarrollan para la caracterización integral de la apariencia [9, 10].



Figura 3. ¿Cuál es el color del dulce de leche? Efecto del brillo sobre la percepción de color, representado en una muestra de dulce de leche.

En base a las experiencias en investigación hemos podido organizar clases prácticas para cursos de grado y posgrado en la FCEN-UBA, ofrecido para químicos, licenciados e ingenieros en tecnología de alimentos y carreras afines. Trabajamos sobre las particularidades del color marrón (pardo, castaño o café, según el país) y en la percepción de sus distintas tonalidades asociadas. Analizamos la correlación entre medición instrumental y percepción visual. Además investigamos la percepción de gusto y aroma en relación al color y la relación turbidez-color en medios translúcidos. La enseñanza del color la llevo a cabo en la FCEN-UBA remarcando la importancia en la evaluación instrumental y sensorial de alimentos.

Se ha conformado recientemente la Red Latinoamericana de Color (RedLatCo), impulsada por varios investigadores de la región, en la que confluyen científicos, arquitectos, artistas plásticos, diseñadores, y donde se analiza el color desde una perspectiva verdaderamente multidisciplinaria [11].

2. Sistemas fuera del equilibrio y el agua, siempre el agua.

El trabajo en el exterior amplió mi espectro de temas y pude completar mi formación en áreas no exploradas en las materias de grado o posgrado realizadas previamente. Un nuevo enfoque, impulsado por Louise Slade y Harry Levine (del área de investigación de importantes empresas de alimentos tales como Kraft Foods, Nabisco, etc.), con la incorporación de aspectos de ciencias de materiales y de polímeros a la investigación en alimentos me resultó muy enriquecedor y me brindó un panorama amplio en temas sobre estabilidad físico-química de alimentos, materiales biológicos y sus componentes [12]. Al tomar contacto con el estudio de los sistemas fuera del equilibrio, en investigaciones realizadas con el Dr. Karel e Yrjö Roos, pude valorar conocimientos adquiridos durante la carrera de grado en las materias de química-física, observar la aplicación de los conceptos y, quizás lo más interesante para mí, percibir el desafío que tiene la ciencia y tecnología de alimentos, que consiste en lograr estabilizar dichos sistemas, en los que la mayoría de los componentes transitará hacia su condición más estable definida por la termodinámica, que no es aquella más apetecible y la que esperan los consumidores. Por lo tanto, se impone hablar de control cinético.

Surgieron ramificaciones sobre estas temáticas que profundizamos en las tesis doctorales de Carolina Schebor, Guillermo Hough, Florencia Mazzobre, Patricio Santagapita.

Uno de los temas más interesantes que abordamos en el grupo de investigación en relación a las propiedades del agua y los cambios de fase, es la estabilización de biomoléculas tomando como modelo los mecanismos involucrados en la supervivencia de organismos vivientes en condiciones extremas. En particular, en colaboración con el Dr. Horacio Corti (CNEA, INQUIMAE, CONICET-FCEN) analizamos distintas características del azúcar trehalosa (uno de los azúcares presentes en varios de los organismos resistentes a condiciones de estrés hídrico o térmico) en medios vítreos y sobreenfriados. Horacio había sido docente mío en la materia

química física en la licenciatura, se encontraba investigando las propiedades de transporte en medios sobreenfriados de azúcares en presencia de sales y fue una alegría re-encontrarlo en temas afines, en los que analizamos el impacto de distintas sales sobre la cinética de cristalización de azúcares, en el marco de la tesis doctoral de Florencia Mazzobre. En forma complementaria, la Dra. Sara Maldonado (INTA - UBA, Departamento de Biodiversidad y Biología Experimental - FCEN, lamentablemente fallecida en 2018) analizaba el impacto del agua en las semillas recalcitrantes, y con su grupo estudiamos aspectos relacionados con el mantenimiento de la viabilidad en las semillas no tolerantes a la deshidratación. En estos temas hemos podido aplicar los conocimientos básicos resultantes de los trabajos de tesis e intercambios realizados con grupos del exterior. Como fruto de esta colaboración realizaron sus tesis doctorales Martina Castelli, Horacio Maroder y Silvia Matiacevich.

Confieso que durante la carrera estos temas los había estudiado desde un punto de vista teórico, con teoremas y ecuaciones, sin visualizar verdaderamente una aplicación efectiva. Como en el caso de la solución de los problemas de álgebra, encontrar la aplicación de dichos conceptos teóricos, e interpretarlos desde lo básico, me generó una gran satisfacción.

He tenido el honor de ser responsable de la organización del Simposio Internacional sobre las Propiedades del Agua (ISOPOW, por su sigla en inglés) en Mar del Plata, en septiembre de 2004, y también asumir la presidencia de esta institución para el período 2007-2010. Este ha sido otro hito importante para nuestros grupos de trabajo. ISOPOW es una organización científica sin fines de lucro y un Comité Permanente de IUFOST (*International Union of Food Science and Technology*), cuyas actividades apuntan a avanzar en la comprensión de las propiedades del agua en los alimentos y sistemas biológicos relacionados, y la explotación de esta comprensión en mejores materias primas, productos y procesos en las industrias alimentarias, agroalimentarias o relacionadas [14]. Me conecté con esta organización a través de los Dres. Marcus Karel, Yrjö Roos, Jorge Chirife, quienes fueron miembros fundadores, desde el momento en que se discutían temas de los fenómenos de sorción, isoterma y actividad de agua en alimentos, tecnologías de barrera para la conservación de alimentos semi-procesados. Fruto de la primera reunión de este tipo, celebrada en 1974 en la Universidad de Strathclyde, Escocia, y organizada por los Dres. Ron Duckworth y Lou Rockland (ya fallecidos), nació el ISOPOW, y desde entonces se han celebrado reuniones internacionales cada tres o cuatro años.

En cada una de dichas reuniones, participantes del mundo académico y de la industria han compartido información científica de vanguardia sobre el papel del agua en los alimentos. Se promueve el intercambio de conocimiento entre científicos involucrados en el estudio de materiales alimentarios y científicos interesados en el agua desde un punto de vista más básico, así como el diálogo entre científicos/tecnólogos académicos e industriales. La comprensión de las propiedades del agua en los alimentos, enriquecida por enfoques de las ciencias de polímeros

y materiales, y por los avances en las técnicas analíticas, nos hizo detectar preguntas sin resolver y la necesidad de profundizar en ellas.

Los científicos abocados al estudio de materiales alimentarios, biológicos y farmacéuticos han reconocido que el agua desempeña un papel importante en la estructura, funcionalidad y estabilidad de los biomateriales. Las ubicuas moléculas de agua son pequeñas y simples, pero desarrollan interacciones complejas y presentan propiedades inusuales para observadores desprevenidos. Por lo tanto, buscamos superponer áreas de diferentes campos de investigación que tienen en común los problemas que enfrentan sobre cómo y por qué el agua se comporta como lo hace. Cada reunión ha servido como revisión del estado actual del conocimiento.

En la reunión de Mar del Plata hemos reunido 90 investigadores de reconocido nivel científico, con un gran esfuerzo organizativo en el que participaron investigadores (Dres. Horacio Corti, Sara Maldonado, Ana Pilosof, Jorge Chirife, Carolina Schebor, y Florencia Mazzobre) y becarios de nuestros grupos de investigación (los ahora Dres. Silvia Matiacevich, Martina Castellón, Patricio Santagapita, Paula Longinotti), y que nos ha permitido fructíferos intercambios con reconocidos investigadores del exterior. Las presentaciones quedaron plasmadas en un libro [15].

En 2008 he sido incorporada como miembro de la Academia de IUFoST, AIUFoST, a propuesta de sus miembros y en 2010 las discusiones en torno a los temas tratados en ISOPOW continuaron en un proyecto aprobado por IUPAC, que propusimos por iniciativa de Horacio Corti junto a varios renombrados investigadores sobre las propiedades del agua, las transiciones de fase y estado y la estabilidad de biomoléculas, se plasmaron en dos publicaciones en *Pure and Applied Chemistry* [16, 17], donde reunimos todos los aspectos analizados en relación a la estabilidad de biomoléculas en alimentos, fármacos y material biológico. En estas publicaciones se establecen las bases para armar diagramas de fase y estado para la producción de alimentos, en particular, en aquellos materiales que van a ser sometidos a cambios de temperatura y contenido de agua, y están sujetos a cambios de fase y estado. Básicamente, procesos de deshidratación (liofilización, secado por aspersión, secado convectivo, extrusión o congelación). En la **Figura 4** se representa la diferente trayectoria que siguen las muestras sometidas a secado por aspersión o liofilización.

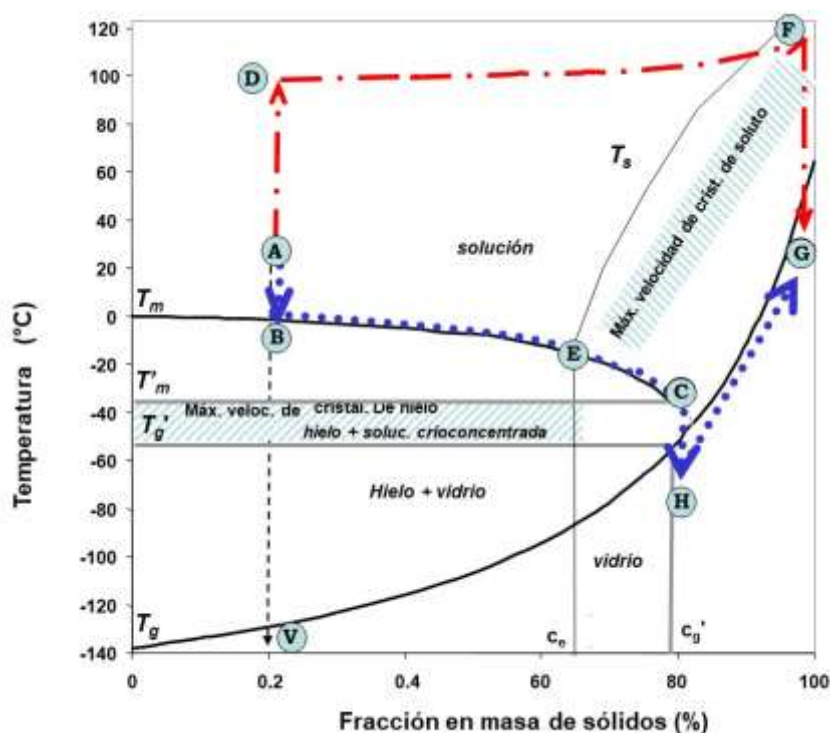


Figura 4. Diagrama de fase y estado de sacarosa indicando la trayectoria de muestras que parten de temperatura ambiente con 20% de sólidos (A) por liofilización (A, B, C, H, G) o secado por aspersión (A, D, F, G). E punto eutéctico; (B, E, C) crioconcentración. Curva T_m descenso crioscópico; curva T_s : curva de solubilidad; curva T_g temperaturas de transición vítrea.

Un caso paradigmático, que ejemplifica la importancia del control cinético, es la elaboración del pan sin gluten. En la elaboración de pan común, durante la cocción de la masa se produce la gelatinización del almidón. Este consiste en un sistema de biopolímeros parcialmente cristalinos y lo que se llama gelatinización es la fusión de las zonas cristalinas, que se produce en presencia del agua contenida en la masa, a una temperatura característica para cada almidón. En el producto final (pan) el contenido de agua remanente es alrededor de 35%, y la movilidad molecular en el sistema es alta (hay agua “libre” o congelable), lo que lo convierte en un sistema inestable físico-química y microbiológicamente. La presencia de gluten retrasa la recristalización (conocida como “retrogradación”) del almidón, que comienza a ocurrir en aproximadamente 1 día (el tiempo que dura el “pan fresco”) mientras que si el gluten está ausente se pierde el control cinético y la retrogradación se produce en el plazo de horas. Este tema históricamente no fue fácil de interpretar, dio y da lugar a muchas investigaciones para comprender el fenómeno hasta que se explicó desde considerar la semi-cristalinidad del almidón, y sus interacciones supramoleculares, y moleculares con agua. La aplicación es, además de la conservación de la frescura del pan, la formulación de productos para personas que padecen celiaquía. Tuve oportunidad de trabajar en este tema con el grupo del Ing. Hugo Sánchez del Instituto de Tecnología de Alimentos de la Facultad de Ingeniería Química,

Universidad Nacional de Litoral, Santa Fe, Argentina, y dirigir la Tesis de Maestría del M.S. Carlos Osella [13].

En las tesis doctorales de Abel Farroni, Mario Cueto y Guido Rolandelli, dirigidas por mí, entre muchos otros estudios, generamos diagramas de estado para distintos productos de maíz, esquematizado en la **Figura 5**.

En todos estos estudios se puso de manifiesto la importancia de establecer dichos diagramas temperatura-composición (básicamente, los principales sólidos y el agua) lo que evitaría muchas repeticiones de prueba y error en los procesos de producción.

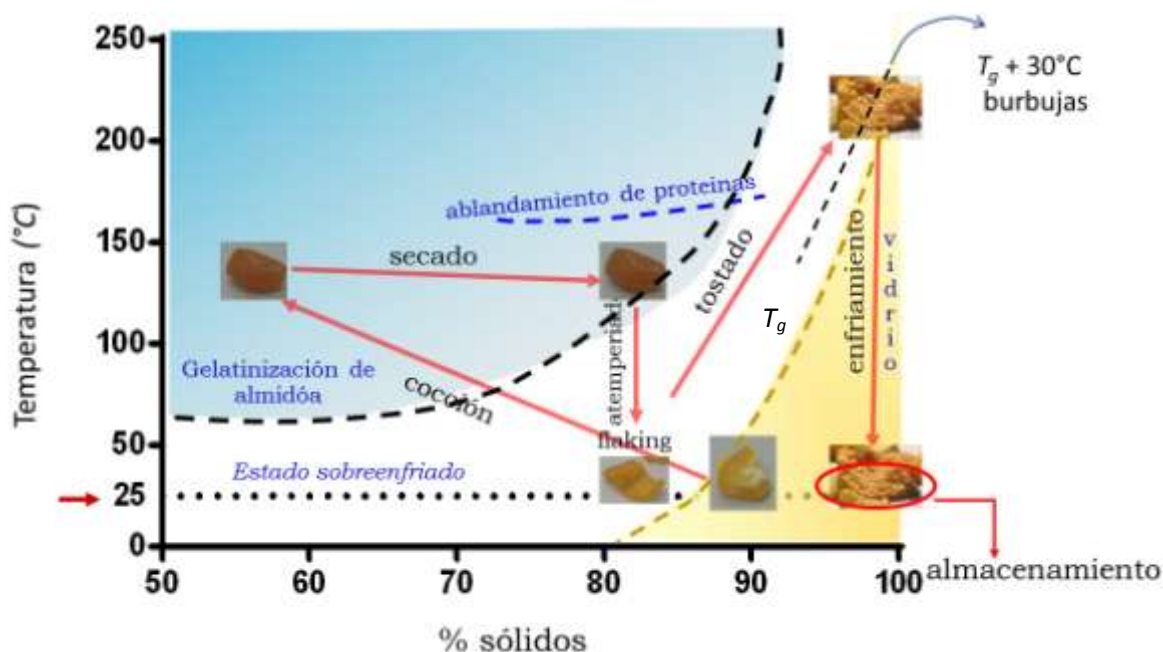


Figura 5. Diagrama de fase y estado para la producción de hojuelas de maíz a partir de *grits* (granos de maíz degerminados y descascarados). Se indican las curvas correspondientes a la gelatinización de almidón, la de ablandamiento de proteínas, la de temperaturas de transición vítrea (T_g), y la curva de $T_g + 30^\circ\text{C}$ que marca las condiciones para la formación de burbujas de aire en el tostado.

3. Ciencia y tecnología para el desarrollo sostenible.

Más recientemente, en 2015, he coordinado un Proyecto de Desarrollo Tecnológico y Social (CIN-CONICET), reunimos grupos de 5 universidades del país con los Dres. Patricia Risso (UNR), Sergio Rozycki (UNL), Mónica Nazareno y Miriam Villarreal (UNSE) y Alicia (UNCAUS). El tema que nos convocó fue el de lograr una mejor sostenibilidad de los procesos de producción de alimentos, la recuperación de componentes valiosos a partir de residuos y la valorización de fuentes autóctonas para su incorporación efectiva en la producción de alimentos. En este proyecto participaron además dos empresas, una láctea (Rocío del Campo, de Esperanza, Santa Fe y BIOFE, también de la Prov. de Santa Fe). Hemos cumplido funciones de

intercambio y difusión a través de cursos de capacitación ofrecidos en Rosario y Santiago del Estero, como así también en un taller que se realizó en Roque Sáenz Peña, Chaco.

En paralelo a dicho PDTs nos aprobaron una Red temática en el Programa Iberoamericano CYTED, bajo mi coordinación. El objetivo de las redes temáticas es la difusión de conocimientos en temas puntuales, y abordamos el aspecto de sostenibilidad de los procesos de producción de alimentos, aprovechando los conocimientos adquiridos en las discusiones acerca de la recuperación de componentes valiosos a partir de residuos y a la valorización de fuentes autóctonas para su incorporación efectiva en la producción de alimentos. En el marco del proyecto PDTs y de la Red CYTED surgieron convenios entre UNR, UNL y las empresas participantes, como así también varios intercambios y proyectos de investigación compartidos entre grupos de investigación de los distintos países y varias publicaciones [18, 19].

En 2020 comencé a coordinar otra Red, de la Asociación Universitaria de Postgrado (AUIP) que en la actualidad reúne a grupos de 11 países (Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, España, México, Paraguay y Uruguay, además de Argentina). Como un paso más, después de la Red CYTED, en esta se enfatiza la producción de alimentos bajo la mirada de los objetivos del desarrollo sostenible establecidos por las Naciones Unidas la FAO-OMS para su agenda 2030, y la economía circular [20]. Estos organismos han identificado la seguridad alimentaria y las prácticas de producción sostenibles como los principales desafíos que enfrenta humanidad.

Durante el siglo XX, se sobrevaloraron los aspectos económicos de la producción. Aumentó la producción de alimentos en forma espectacular, pero con un alto costo en términos de externalidades negativas, en detrimento de los aspectos sociales y ambientales [21]. La producción de alimentos es una de las principales fuentes de generación de gases de efecto invernadero y el crecimiento poblacional favorece la expansión de las zonas de cultivo, con el consiguiente agotamiento de los suelos. En el esquema de la **Figura 6** se indican los aspectos considerados clave para llevar a cabo estos objetivos.



Figura 6. Requerimientos para la aproximación al desarrollo sostenible y la circularidad de los procesos.

Dichos requerimientos comprenden: a) partir de conocimientos básicos sobre los materiales a tratar, composición y propiedades físico-químicas, para optimizar la potencialidad de los recursos; b) proponer tecnologías adaptadas a materias primas locales, respetuosas con el medioambiente y fáciles de implementar a escala pequeña/mediana; c) en el caso de proponer nuevos usos para material recuperado, contemplar las características sociales y culturales de las poblaciones a las que va dirigida y, finalmente contemplar la circularidad desde el diseño [22, 23].

Para evitar el acople del crecimiento económico con la generación de gases de efecto invernadero y la acumulación de residuos, mejorar la forma en que se diseñan, producen y consumen nuestros alimentos es uno de los mayores desafíos que enfrenta la humanidad. Esto involucra aspectos que van desde evitar la pérdida de biodiversidad hasta mitigar el cambio climático o generar sistemas de adaptación cuando el cambio sea inevitable.

En la **Figura 7** se esquematizan las etapas potenciales para el tratamiento de subproductos para lograr el desarrollo sostenible y bajo los principios de la economía circular.

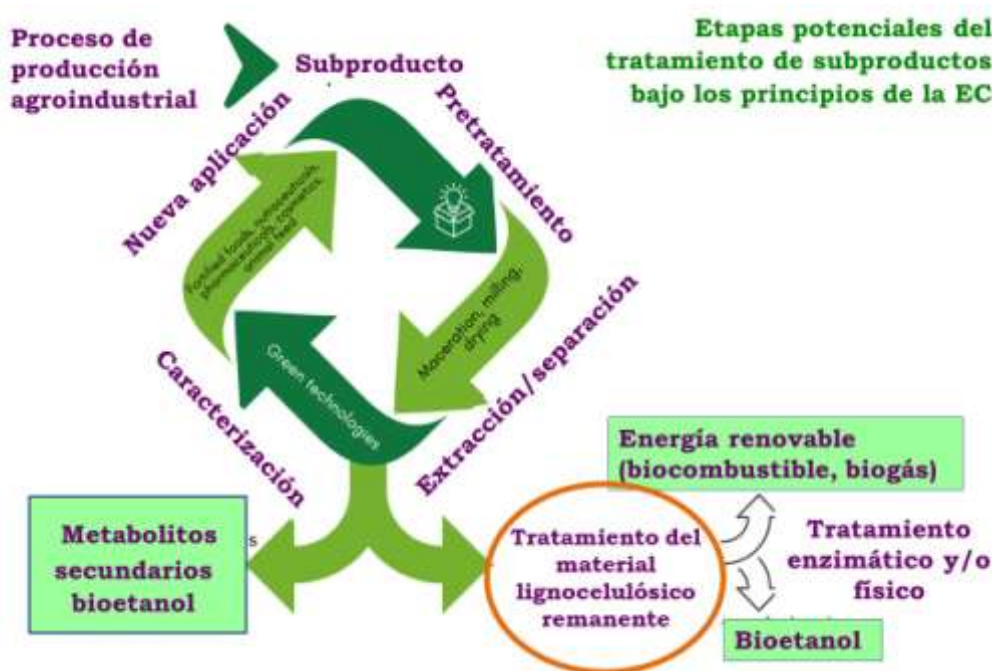


Figura 7. Etapas potenciales del tratamiento de subproductos bajo los principios de la economía circular. Adaptado de ref. [24].

Es muy difícil, una vez que está en marcha un emprendimiento, aproximarse a la circularidad o sostenibilidad si estas no están diseñadas desde el inicio. Por ejemplo, se requiere la interconexión y sinergia entre empresas, para que lo que una descarte sea aprovechado por otra y se generen cascadas de reutilización.

Dado que las soluciones en muchos casos van orientadas a pequeños productores y al aprovechamiento de desechos o descartes, las soluciones propuestas deben ser asequibles, lo que presenta un desafío adicional. Hay que tener en cuenta, además, que no es posible lograr

circularidad completa, saber que no se va a llegar a residuo "0" pero tratar de aproximarse a ese sistema ideal. Para esto, establecer índices de circularidad es muy útil, y en esto pueden colaborar muchos profesionales del área.

Consideraciones finales

Los temas investigados los he volcado no sólo en publicaciones, sino también en materias de grado y cursos de posgrado que propuse y han cubierto un área de vacancia en la formación en química de alimentos para las licenciaturas e ingenierías, lo que pude verificar por mis propias experiencias de posgrado: Transiciones de Fase y Estado en Biomateriales; Química y Tecnología de Aromas y Colorantes Naturales, y Herramientas para Implementar Economías Cíclicas en Procesos Agroindustriales. Los cursos de posgrado que impartí en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires (FCEN-UBA) por primera vez en 1988 y aproximadamente cada 2 años en la FCEN, los mismos fueron también dictados en México (Instituto Tecnológico de Tepic y Universidad de las Américas, Puebla], Universidad de Río de Janeiro (UNIRIO], Brasil, Universidad del Quindío, Colombia, y UNL, UNLu, UNSE y UNER de Argentina. En el sector privado he brindado capacitación sobre temas de liofilización en el Instituto Pablo Cassará, orientado a productos farmacéuticos.

Recientemente, en 2025, los temas de desarrollo sostenible y economía circular tratados en la Red AUIP han sido impartidos en un curso ofrecido con apoyo de la Universidad de las Naciones Unidas, Programa de Biotecnología para América Latina y el Caribe (UNU-BIOLAC), con el objeto de difundir los aportes potenciales de la biotecnología como herramienta clave para implementar economías circulares [25].

Luego de este resumen-balance de aportes a lo largo de mi carrera, me interesa resaltar algunos aspectos:

- a) La necesidad de multidisciplinaridad de los temas abordados, más aún, el compromiso con el desarrollo sostenible requiere considerar aspectos sociales de la producción, y su impacto ambiental.
- b) La importancia de la ciencia básica para interpretar fenómenos relevantes para definir variables de proceso que conduzcan a la conservación de biomoléculas (ya sea en alimentos, fármacos, cosméticos o cualquier otro material biológico),
- c) La necesidad de implementar tecnologías adaptadas a materias primas locales, más aún si se desea realizar el aprovechamiento de recursos inexplorados.
- d) El intercambio con investigadores de distintos ámbitos y el placer de aprender y compartir la investigación con otros/as, ya sean pares o estudiantes.

Sin darme cuenta, he vuelto a pensar en el inspirador del premio, el Dr. Pedro Cattaneo, y recordé que ha sido un pionero no sólo en el tema de aprovechamiento de subproductos, sino también en la utilización de los recursos autóctonos, incluyendo lo que ahora se conoce bajo la sigla de NUS (*neglected and underutilized species*), cuyo estudio propone recientemente FAO.

Como prueba de ello, recojo este párrafo que en 1992, con motivo de haber sido nombrado miembro académico de la Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria (ANAV), pronunció en un discurso: “*Para lograr éxito en el cultivo de nuevas especies se debe recurrir a algunas que son autóctonas pero no explotadas, a otras que no son autóctonas pero que desarrollan en el país, al aprovechamiento de subproductos procedentes de frutos que se industrializan (algunos ricos en semilla de altas concentraciones en aceite) y, finalmente, a la introducción de especies que han sido señaladas en otros países y que pueden comprender algunas ya domesticadas y otras que no lo han sido*” [26]. En sus conferencias reconoce “la necesidad de practicar una agricultura sustentante, con técnicas que aseguren al máximo mantenimiento de relaciones esenciales entre los componentes del sistema agrícola, dentro de las cuales la recirculación de ciertos elementos y la reducción de los desechos juegan un papel fundamental”. En consonancia con esto, ha realizado numerosos trabajos sobre subproductos de la industria aceitera (harinas, tortas y *expellers* de semillas de girasol, soja, lino, así como de semilla de zapallo, tomate, cítricos, etc.) como fuentes de proteínas no tradicionales. En otras entrevistas ha manifestado su interés por estudiar plantas inexploradas y en la industrialización de subproductos de la industria alimentaria (hojas, raíces, bulbos y tubérculos) [27].

Este ejercicio y las últimas reflexiones me permiten sentirme un poco más próxima al Dr. Cattaneo, al menos a sus intereses académicos en relación a la ciencia de alimentos.

Referencias

1. Buera M.P. Un paseo desde la química y la física a los alimentos, la investigación compartida y las buenas amistades. *Ciencia e Investigación*. Reseñas **2023**; 1: 20-36. <https://aargentinapciencias.org/wp-content/uploads/2023/02/02-RESENA-Buera-CeIResenasT11N1-2023.pdf>
2. Bertoni M.H. Cuarenta años de colaboración con el Dr. Pedro Cattaneo. *Anales Acad. Nac. Cs. Ex. Fís. Nat.* **2001**; 53: 13-15.
3. Brenner R.R. A mi profesor, colega y amigo, Dr. Cattaneo. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* **2013**; 47 (2): 273-276. <https://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v47n2/v47n2a05.pdf>.
4. Buera M.P., Lozano R.D., Petriella C. Definition of colour in the non- enzymatic process. *Die Farbe*, Ed. Muster-Schmidt Verlag, **1985-86**. ISSN 0014-7680 33:24-32.
5. Pepa L.S., Rodríguez S.D., dos Santos Ferreira C., Buera M.P. Interpretation of the color due to the ubiquitous nonenzymatic browning phenomena in foods. *Color Research and Application* **2021**; 46(2): 446-455.
6. Pepa L.S., Rodríguez S.D., dos Santos Ferreira C., Buera M.P. Beyond colorants: understanding dilution effects on color attributes in transparent systems. *Color Res. Appl.* **2025**. <https://doi.org/10.1002/col.70025>.
7. Lozano R.D., Caivano J.L. *La Apariencia Visual y su Medición*. Ed. Grupo Argentino del Color. Editorial Dunker, **2015**.

8. <https://www.aqa.org.ar/index.php/2-uncategorised/398-el-color-y-la-apariencia-visual-2016>
9. Agudelo L.M., Acevedo N.C., Schebor C.C., Buera M.P. Opacity studies in dehydrated fruits in relation to proton mobility and supramolecular aspects. *Food Bioprocess Technol.* **2016**; 9:1674-1680.
10. Buera M.P., Farroni A.E., Agudelo L.M. Water and food appearance. En: *Water Stress in Biological, Chemical, Pharmaceutical and Food Systems*. Gutiérrez-López G.F., Alamilla-Beltrán L., Buera M.P., Welte-Chanes J., Parada-Arias E., Barbosa-Cánovas G.V. (Editores), Springer, New York, **2015**; pp. 27-39.
11. *Colores de Latinoamérica*. Primeras perspectivas desde la Red Latinoamericana del Color. ISBN 978-956-420-687-5.
https://issuu.com/anarezendeg/docs/colores_de_latinoam_rica_primeras_perspectivas_de
12. https://www.researchgate.net/profile/Harry_Levine2/publications ;
<https://www.linkedin.com/in/louise-slade-60847a2> ; <https://www.linkedin.com/in/harry-levine-87632318>
13. Osella C., Sánchez H., de la Torre M., Carrara C., Buera M.P. Water redistribution and structural changes of starch during storage of a gluten-free bread. *Starch/Stärke*. Ed. Wiley, **2005**. ISSN 0038-905657:208-216
14. <https://iufost.org/resources/special-interest-and-disciplinary-groups/isopow>
15. Buera M.P., Welte-Chanes J., Lillford P.J., Corti H.R. Eds. del Libro "*Water Properties of Food, Pharmaceutical and Biological Materials*". Editorial: CRC Taylor and Francis, Boca Raton, EUA, **2006**. 747 páginas. ISBN: 13-978-0-8493-2993-7.
16. Corti H.R., Angell C.A., Auffret T., Levine H., Buera M.P., Reid D.S., Roos Y.H., Slade L. Empirical and theoretical models of equilibrium and non-equilibrium transition temperatures of supplemented phase diagrams in aqueous systems (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2010**; 82: 60-123.
17. Buera M.P., Roos Y., Levine H., Slade L., Corti H.R., Reid D.S., Auffret T., Angell A. State diagrams for improving processing and storage of foods, biological materials, and pharmaceuticals (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2011**; 83: 1567–1617. doi:10.1351/PAC-REP-10-07-02.
18. Alamilla-Beltrán L., Buera M.P., Camacho-Díaz B.H., Gabilondo J. (Editoras). Libro "*Subproductos agroindustriales y recursos autóctonos. Procesamiento y técnicas de análisis*". Ediciones INTA, EEA San Pedro, Argentina, **2022**. ISBN 978-987-679-329-2: 2022. <http://hdl.handle.net/20.500.12123/11770>.
19. Buera M.P., Abirached C., Alamilla-Beltrán L., *et al.* Ibero-American Network as a Collaborative Strategy to Provide Tools for the Development of Phytopharmaceuticals and Nutraceuticals En: *Phytopharmaceuticals: Potential Therapeutic Applications*. Editors: Durgesh Nandini Chauhan, Kamal Shah. Wiley Scrivener, **2021**; pp. 19-57
<https://riihec.org/wp/ibero-american-network-as-a-collaborative-strategy-to-provide-tools-for-the-development-of-phytopharmaceuticals-and-nutraceuticals/>
20. <https://riihec.org/>
21. Modak P. Challenges we face today. En: *Practicing Circular Economy*. CRC Press; 20210624. **2021**. Retrieved from vbk://978100040536120210624.
22. Buera M.P., dos Santos-Ferreira C.I., Busch V. (Editores) *Herramientas para Implementar Economías Circulares en Procesos Agroindustriales*. Libro de las Primeras Jornadas sobre Herramientas Clave para Implementar Economías Circulares en Procesos Agroindustriales. **2021**. <https://riihec.org/wp/pdf/libro-riihec-auip-j2021.pdf>. 100 págs., ISBN: 978-987-88-7832-4.
23. Libro de las Segundas Jornadas sobre Herramientas Clave para Implementar Economías Circulares en Procesos Agroindustriales. <https://riihec.org/wp/pdf/libro-riihec-auip-j2022.pdf>
24. Seling G., Buera M.P. *The Role of Food Engineering to Empower Sustainability and Circular Economy*. **2025**. Libro ICEF14 Legacy Book. Springer Capítulo en prensa.
25. <https://unu.edu/biolac>; <https://unu.edu/biolac/news/webinar-biotechnology-essential-tool-circular-economy-and-development>

26. Cattaneo P. Sobre nuevos cultivos de oleaginosas en la República Argentina. *Anales de la ANAV* **1992**. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/30114>
27. Entrevista. Dr. Pedro Cattaneo. *Ciencia e Investigación* **1992**; 45 (2): 63-65.



*Anales de la
Asociación
Química Argentina*

Reconocimiento a la Excelencia

“Premio Consagración Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024”, en el área de Físico-Química Básica:

Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos

como **Profesor e Investigador Principal de CONICET en el** Instituto de Investigaciones Físico-Químicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA; CONICET CCT LA PLATA) en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata, **en la especialidad: Cinética y Fotoquímica de Procesos Elementales.**

Recognition of Excellence

“Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher 2024 Lifetime Achievement Award,” in the area of Basic Physical Chemistry:

Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos

as Professor and Principal Investigator of CONICET at the Institute of Theoretical and Applied Physical-Chemical Research (INIFTA; CONICET CCT La Plata) in the Faculty of Exact Sciences of the National University of La Plata, specializing in: Kinetics and Photochemistry of Elementary Processes.

Autor corresponsal: cjcobos58@gmail.com

Trayectoria académica, profesional y científica del
Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos

Academic, profesional and scientific background of
Prof. Dr. Carlos Jorge Cobos

El Dr. Carlos Jorge Cobos cursó sus estudios universitarios en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata, graduándose como Licenciado en Ciencias Químicas, con orientación Físicoquímica, en el año 1977. Posteriormente realizó su trabajo de Tesis Doctoral titulado “Estudio de la descomposición fotoquímica del ozono” en el Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA) bajo la dirección del Prof. Dr. Enrique Castellano. Este trabajo, finalizó en el año 1981 y recibió la calificación Sobresaliente con felicitación asentada en Actas. Estos estudios, realizados en colaboración con el Prof. Dr. Hans Joachim Schumacher, se desarrollaron durante la época en la que se empezaban a descubrir reducciones significativas de la concentración de ozono de la llamada “capa de ozono”. Algunos parámetros cinéticos y fotoquímicos determinados en estas primeras investigaciones se recomendaron en compilaciones de datos cinéticos de la NASA durante años posteriores, siendo confirmados por estudios realizados con equipamiento más moderno en otros laboratorios del mundo.

En el año 1982 el Dr. Cobos inició un posdoctorado en el Instituto de Físicoquímica de la Universidad de Göttingen, Alemania, bajo la dirección del Prof. Dr. Jürgen Troe. Las investigaciones fueron subsidiadas inicialmente por la Fundación Alemana de Investigación Científica (DFG) y se completaron hasta fines del año 1984, mediante una Beca Externa del CONICET. Ya en ese entonces el Prof. Troe, era muy reconocido por sus estudios en el campo de la cinética química de reacciones en fase gaseosa a altas presiones y bajas temperaturas y por el desarrollo de teorías de reacciones unimoleculares. Durante esta estadía se investigaron, experimental y teóricamente, reacciones de especies de relevancia en química atmosférica, tales como HO_2 , CH_3O_2 , SO_2 y N_2O_4 . Fue durante esta época en la que se interesó por las teorías de reacciones unimoleculares, en especial por el modelo de canales estadísticamente adiabáticos (SACM). En el año 1985, en colaboración con el Prof. Troe, pudo lograr la factorización de las constantes de velocidad de alta presión SACM en una contribución debida al potencial isotrópico de la superficie de energía potencial y otra debida a la anisotropía de la superficie. Esta factorización

permitió realizar predicciones razonables de constantes de velocidad de reacciones de recombinación de radicales, de disociación térmica de moléculas y de reacciones bimoleculares que transcurren a través de complejos energéticamente excitados.

Posteriormente, el Dr. Cobos analizó la reacción de asociación de átomos de hidrógeno y radicales CH_3 a la luz de la información mecano-cuántica disponible en la literatura. Este llegó a ser el primer estudio en el que se consideraron los rasgos más importantes de la superficie de energía potencial en el análisis de una reacción de recombinación mediante el SACM.

A su regreso al INIFTA, en 1985, ingresó a la Carrera del Investigador Científico del CONICET en la categoría de Investigador Adjunto sin director. Poco tiempo después, el grupo de Cinética Química recibió un láser de excímeros de alta potencia a través de un convenio con la Universidad de Maguncia, Alemania. Esto permitió ensamblar, en colaboración con los Dres. Adela E. Croce y Enrique Castellano, un aparato de fotólisis flash con láser para iniciar una nueva línea de investigación de reacciones en fase gaseosa, inédita en la Argentina en ese momento.

El grupo de Cinética Química que coordina desde el año 1997 ha sido distinguido en 2004 como grupo asociado a la Fundación Max Planck de Alemania, para investigar reacciones de clorofluorocarbonos en la atmósfera, a través del Instituto Max Planck de Biofísicoquímica de Göttingen.

Con respecto a su actuación en compilaciones científicas, ha sido asistente en seis oportunidades del Subcomité de la IUPAC de evaluación de datos cinéticos de química atmosférica entre los años 1989 y 2000. Casi simultáneamente, durante el período 1990 – 2005, fue invitado a participar como coautor en el grupo de evaluación crítica de reacciones de interés en la química de las combustiones de la Comunidad Económica Europea en colaboración con distinguidos científicos extranjeros, publicando cuatro reportes en la revista *Journal of Physical and Chemical Reference Data* que, hasta el momento, son los más citados de la literatura en química de las combustiones. Las constantes de velocidad recomendadas han sido recopiladas en el prestigioso manual *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 76th, 111-125, 1995-1996.

Como fruto de sus investigaciones, publicó más de ciento cincuenta trabajos en revistas internacionales de la especialidad de alto nivel y un número algo menor en congresos y reuniones científicas. Estas investigaciones abarcan estudios experimentales, teóricos y mecano-cuánticos de procesos elementales y mecanismos de reacción de diversos compuestos fluorooxicarbonados y fluorooxisulfurados, varios ellos de relevancia real o

potencial en la química de la atmósfera. Determinó constantes de velocidad de etapas elementales de reacción, espectros de absorción y propiedades termodinámicas de radicales de vida media corta, inaccesibles mediante técnicas tradicionales. En los últimos quince años sus investigaciones se centraron principalmente en procesos de disociación térmica en condiciones de altas temperaturas y de altas presiones utilizando la técnica de ondas de choque y modelado mediante teorías de reacciones químicas. De esta manera se determinaron constantes de velocidad de moléculas tales como CF_2 , C_2F_4 , CHF_3 , C_2F_6 , $(\text{C}_2\text{F}_5)_3\text{N}$, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{F}_2$, $\text{C}_3\text{F}_6\text{O}$ y CF_3COF , entre otras.

Sus trabajos han sido citados más de ocho mil trescientas veces, según el buscador especializado Google Académico, y forman parte de los diez trabajos más citados en el campo de la química de las combustiones del mencionado buscador.

Durante su carrera ha formado recursos humanos especializados en cinética química, contando con discípulos de trayectoria destacada, y ha dictado numerosos cursos de posgrado y conferencias de su especialidad.

Todas sus investigaciones merecieron subsidios de entidades nacionales y extranjeras de prestigio reconocido. Por otra parte, se ha desempeñado en cargos de gestión institucional dentro del INIFTA y en comisiones asesoras del CONICET.

El Dr. Cobos se jubiló en octubre de 2016 como Investigador Principal del CONICET, y desde entonces continúa activamente con sus investigaciones en el INIFTA mediante un Contrato *Ad-Honorem* del CONICET.



*Anales de la
Asociación
Química Argentina*

Reconocimiento a la Excelencia

“Premio Consagración Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino 2024”, en el área de la Bioquímica Clínica:

Prof. Dr. Jorge Alberto Rey

por la labor desarrollada como Profesor de Bioquímica Clínica en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, y Jefe de la División de Enfermedades de Transmisión Transfusional del Departamento de Hemoterapia e Inmunohematología del Hospital de Clínicas “José de San Martín”.

Recognition of Excellence

“Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Clinical Biochemistry:

Prof. Dr. Jorge Alberto Rey

for his work as Professor of Clinical Biochemistry at the Faculty of Pharmacy and Biochemistry of the University of Buenos Aires, and Head of the Division of Transfusion-Transmitted Diseases of the Department of Hemotherapy and Immunohematology at the Hospital de Clínicas “José de San Martín”.

Autor corresponsal: jrey51@gmail.com

Trayectoria académica, profesional y científica del Prof. Dr. Jorge Alberto Rey

Academic, profesional and scientific background of Prof. Dr. Jorge Alberto Rey

Su pasión por la Biología y la Química comienza en la etapa de la escuela secundaria, en el Colegio Nacional de Buenos Aires, colegio que también marcará su inicio en el ámbito de la Universidad de Buenos Aires, ámbito al cual pertenecerá hasta su retiro casi 60 años después, en el 2021. Una vez finalizados sus estudios en el Colegio Nacional, este gusto por la Química y la Biología imperaba en la elección de la carrera universitaria a continuar. La elección no fue fácil porque para el logro de sus aspiraciones varias eran las carreras que podría cursar y también más de una Facultad. Optó finalmente por la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, donde obtuvo los títulos de Licenciado en Análisis Clínicos y Bioquímico. Posteriormente le fue otorgado el título de Bioquímico con especialización en Inmunohematología y Bancos de Sangre, por la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología. Su vinculación universitaria abarcó los tres ejes que caracterizan la actividad en el ámbito del hospital universitario: asistencial, docente y de investigación.

A principios del año 1975, el Dr. Juan Marletta lo convoca para desempeñarse en el Centro de Detección y Profilaxis de la Hepatitis B, recientemente creado por él y los Dres. Jorge Findor, Abraham Kohan, Estela Bruch Igartúa y Oscar Fay. A fines de ese año ingresa formalmente a la planta del Hospital de Clínicas. Por aquella época ya se conocía la transmisión de Hepatitis por medio de la transfusión de sangre y hemocomponentes, y también se conocía la relación entre la presencia del Antígeno Australiano (luego HBsAg) en el donante de sangre y el riesgo incrementado de transmisión al receptor de una forma de Hepatitis Postransfusional, la Hepatitis B. La carencia de equipos comerciales y la no realización en otros bancos de sangre de la técnica para la detección del marcador del virus B de la Hepatitis, obligaron a la implementación de técnicas de contra-inmunolectroforesis y a actuar como centro de procesamiento de la derivación de muestras de otros Servicios y Bancos de Sangre. De esta manera, por primera vez en la Ciudad de Buenos Aires, el control sistemático de unidades de sangre permitió disminuir el riesgo de adquirir una hepatitis post-transfusional. Por otra parte, la actividad conjunta entre la sección Hepatología y el Laboratorio de Enfermedades de Transmisión Transfusional bajo su Jefatura, permitió

la realización de la "Semana de la Hepatitis" en julio de 1996. Esta actividad se llevó a cabo bajo el auspicio de la Fundación Argentina de Prevención y Lucha contra las Hepatitis (FAPLHE) de la cual fue miembro fundador y vocal. En este catastro, en la población general y a demanda espontánea, se estudiaron 7.107 individuos. La prevalencia para anti-HCV fue del 2,8%, con un reporte de factores de riesgo en la población estudiada del 19,4 % demostrando la necesidad de controles sistemáticos para esta infección con un alto porcentaje de cronicidad.

En el Servicio de Hemoterapia e Inmunohematología del Hospital de Clínicas desarrolló su actividad asistencial primero como Técnico, luego como Bioquímico y finalmente como Jefe de la División Enfermedades de Transmisión Transfusional del Departamento de Hemoterapia e Inmunohematología, cargo con el que se jubila en septiembre de 2017.

Bajo su jefatura se implementaron las técnicas de selección de donantes y de control de pacientes para la detección de portadores de los virus de las Hepatitis B y C, de los retrovirus HTLV y HIV. Así el Hospital Universitario fue pionero en la seguridad transfusional disminuyendo el riesgo de transmisión transfusional mediante pruebas serológicas de alta sensibilidad clínica y también mediante pruebas de Biología Molecular que permiten detectar precozmente la infección. También participó en la modernización del Laboratorio de Inmunohematología, dedicándose al estudio de las embarazadas y al de las anemias hemolíticas autoinmunes.

Junto al Dr. Kohan y otros médicos del Servicio participó de la implementación de procedimientos de Hemaféresis terapéutica y productiva. El uso de la Hemaféresis terapéutica en las embarazadas Rho negativas con anti-D de alto riesgo, es decir con antecedentes de morbilidad importantes, permitió el nacimiento exitoso de bebés Rho positivos de madres isoinmunizadas al antígeno D. También junto al Dr. Kohan el Dr. Daruich, y el Dr. Niborski, crearon el Centro Universitario de Hemocromatosis Hereditaria, dedicado al Diagnóstico y Tratamiento de los pacientes con esta patología. Por medio de la pesquisa en donantes de sangre se demostró la prevalencia de esta patología en la población general, lo que validaría la implementación precoz del control de esta patología, ya que la aplicación de una medida terapéutica como la sangría, eliminaría el hierro de los depósitos en órganos como hígado y corazón, mejorando así la expectativa de vida.

Su participación profesional se canalizó también a través de diferentes asociaciones profesionales, como la Asociación Argentina de Hemoterapia, Inmunohematología y

Terapia Celular, American Association of Blood Banks, International Society of Blood Transfusion, Asociación Latinoamericana de Antropología Biológica, American Association for Clinical Chemistry, Asociación Bioquímica Argentina. Participó en comités, y consejos directivos de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología, de la Asociación Bioquímica Argentina, de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, y del Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal. En el caso de estas dos últimas instituciones fue miembro de la Comisión Directiva. Formó parte del Grupo de Asesores en Hepatitis Virales del Departamento de Enfermedades Agudas Prevalentes, Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Este grupo tuvo a su cargo la creación de Unidades Centinela (UC) para Hepatitis Virales, que desde su origen en 1992 han generado información epidemiológica de calidad que permitió implementar políticas sanitarias clave, como la vacunación universal contra la hepatitis B en adultos, la vacunación neonatal para hepatitis A y el tamizaje de hepatitis. Ante la Comisión Asesora de Hepatitis Virales del Ministerio de Salud de la Nación fue representante del Hospital de Clínicas UBA. En el año 1999, colaboró en el grupo de revisión de las Normas Nacionales de Vigilancia Epidemiológica para Enfermedades Hepatitis A, B, C, y otras, del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación.

En el ámbito de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA se desempeñó como consejero suplente, por el claustro de Graduados, en el Consejo Directivo, durante el período 2002-2003. En el mismo ámbito, fue miembro del Grupo de Calidad, adscrito al Decanato de la Facultad, por el período 1999-2000.

Completa su actividad profesional como miembro tribunal examinador de la Especialidad Inmunohematología, Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Santa Fe, 2da circunscripción, Presidente Jurado de evaluación de la especialidad Microbiología Clínica, orientación Virología y de la especialidad Inmunohematología y Banco de Sangre de la Asociación Bioquímica Argentina. También fue Presidente de Jurado de Evaluación de la Especialidad Inmunohematología y Banco de Sangre, del Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades de la Ciudad de Buenos Aires (COBICE-BAIRES).

Paralelo a esta actividad profesional, desarrolló una actividad docente a lo largo de casi 50 años. Su labor docente abarcó la enseñanza de grado, posgrado y especialista en distintas unidades académicas y de asociaciones profesionales. Sus inicios fueron como ayudante de 2ª en la Cátedra de Química General e Inorgánica de la Facultad de

Farmacia y Bioquímica. Posteriormente desarrolló actividades docentes en la Facultad de Medicina, en donde fue jefe de Trabajos Prácticos y Docente del Curso (posteriormente Carrera) de Técnico Universitario en Hemoterapia e Inmunohematología. En esta carrera fue el encargado de docencia. Como colaborador docente en el dictado de Hemoterapia para Medicina Interna, tema: Enfermedades Transmitidas por Transfusion. Por otra parte, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica fue Jefe de Trabajos Prácticos "*ad honorem*" y Docente Adscripto a la Cátedra de Análisis Clínicos en el área de Hematología, para el dictado de Grupos Sanguíneos e Inmunohematología. Posteriormente creó la materia optativa "Banco de Sangre" de la que fue Profesor Adjunto de la Sección Hematología hasta su retiro en 2021. Dictó el módulo de Hepatología en la Carrera de Especialista en Bioquímica Clínica y el de Inmunohematología y Banco de Sangre de la Carrera de Especialista en Hematología, entre los años 1996 y el 2020.

Fue designado Profesor Adjunto, "*Ad Honorem*", de la Sección Antropología Biológica, Facultad de Filosofía y Letras, Universidad de Buenos Aires, desde el 1/4/1992 hasta el 31/3/1994, en relación con las investigaciones realizadas en las comunidades aborígenes Mapuches.

En la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones, se desempeñó como director y docente del Módulo Enfermedades Hepáticas para la Carrera de Especialidad en Bioquímica Clínica, en dos oportunidades en los años 1997 y 2002. En el año 2002 fue designado Profesor Visitante de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, de la Universidad Nacional de Misiones (Disposición 559. 13/09/2002). En la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la Universidad de Tucumán, dictó el módulo Banco de Sangre e Inmunohematología de la Carrera de Especialista en Hematología, durante tres períodos entre agosto y diciembre en los años 2007, 2010 y 2013.

Ha tenido participación como docente del tema Virosis Transmitidas por Transfusion en los Cursos para la Formación de Médicos Especialistas en Hemoterapia e Inmunohematología y Formación para el Desempeño de Bioquímicos y Biólogos en Servicios de Hemoterapia y Bancos de Sangre, dictados en la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología.

Su amplia actividad docente incluye el dictado de más de 70 cursos en diferentes eventos e instituciones en todo el país, abarcando diferentes temas de Banco de Sangre, Inmunohematología y Hepatología. Ha participado como conferencista y panelista en

más de 100 oportunidades en Congresos y otras reuniones a nivel nacional e internacional.

En el tercer eje de actividades que hacen a la esencia de un Hospital Universitario, el de la investigación, ha recibido Premios por sus trabajos de investigación en Inmunohematología, Infecciones de Transmisión Transfusional y Procedimientos Terapéuticos Especiales y publicado en revistas nacionales e internacionales como Medicina, Sangre, Transfusion, Vox Sanguinis entre otras. Ha sido director de Proyectos de Investigación UBACyT y participado en proyectos patrocinados por el CONICET.

Ha sido Director de Tesis en Maestrías y Especialistas en la Universidad de Buenos Aires y Jurado de Tesis Doctoral en la Universidad Nacional de Rosario. También fue evaluador de las Becas "Carrillo-Oñativia", otorgadas por la Comisión Nacional Salud Investiga del Ministerio de Salud de la Nación entre los años 2009 y 2013.

Para finalizar, la extensión Universitaria ha sido también parte de su labor como lo demuestra el dictado de Conferencias y Talleres dirigidos a la comunidad, con temas que incluyen la promoción de la Donación Voluntaria y Altruista hasta la prevención de la transmisión de enfermedades infecciosas.



Anales de la
Asociación
Química Argentina

Reconocimiento a la Excelencia

“Premio Consagración Prof. Dr. Venancio Deulofeu 2024”, en el área de Química Orgánica:

Prof. Dr. Dr. Gustavo Pablo Romanelli

por la labor desarrollada como **Profesor e Investigador Superior de CONICET en el Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA; CONICET, CCT LA PLATA) de la Universidad Nacional de La Plata, en la especialidad:** Aplicación de materiales catalíticos a la síntesis sustentable de compuestos orgánicos de alto valor unitario.

Recognition of Excellence

“Prof. Dr. Venancio Deulofeu 2024 Lifetime Achievement Award”, in the area of Organic Chemistry:

Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli

for the work as a Professor and Senior Researcher at CONICET in the Center for Research and Development in Applied Sciences “Dr. Jorge J. Ronco” (CINDECA; CONICET, CCT LA PLATA) of the National University of La Plata, specializing in: Application of catalytic materials to the sustainable synthesis of high-unit-value organic compounds.

Trayectoria académica, profesional y científica del Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli

Academic, professional and scientific background of Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli

Grupo de Investigación en Síntesis Orgánica Ecoeficiente, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. Jorge J. Ronco” (CINDECA-CCT La Plata-CONICET), Universidad Nacional de La Plata, La Plata, B1900AJK, Argentina.

Cátedra de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, Universidad Nacional de La Plata, Calles 60 y 119 s/n, B1904AAN La Plata, Argentina.

Autor corresponsal: gpr@quimica.unlp.edu.ar; romanelli@agro.unlp.edu.ar;
gpromanelli2007@yahoo.com.ar

En virtud del otorgamiento por parte de la Asociación Química Argentina del "Premio Consagración Prof. Dr. Venancio Deulofeu 2024 en el área de Química Orgánica", al que he sido merecedor presento aquí un texto de mi trayectoria académica, profesional y científica.

1-Mis inicios

Nací en Lomas de Zamora el 14 de marzo de 1966. Al día siguiente, junto a mis padres, Ana María Tassi y Héctor Abel Romanelli, nos mudamos a la que sería la casa de mi infancia y juventud, en la ciudad de Florencio Varela, en la Provincia de Buenos Aires. Cursé mis estudios primarios en el Colegio Nuestra Señora del Sagrado Corazón entre 1972 y 1978, y continué la secundaria en la Escuela Nacional de Comercio y Bachillerato Anexo Dr. Florencio Varela, donde obtuve el título de Bachiller en 1983.

2-Mis estudios universitarios

En 1984 ingresé a la Universidad Nacional de La Plata, específicamente en la Facultad de Ciencias Exactas, donde cursé estudios de Licenciatura en Ciencias Químicas. En 1986 obtuve por concurso de antecedentes un cargo de Ayudante Alumno *Ad-Honorem* en la Cátedra de Química Inorgánica, cuyo profesor titular era el Prof. Dr. Enrique Baran. En 1987 ingresé en la Orientación Química Orgánica de la Licenciatura en Ciencias Químicas y comencé mis primeros pasos de investigación en Síntesis Orgánica. Obtuve el título de Licenciado en Ciencias Químicas con Orientación Química Orgánica en 1989. Durante ese período me desempeñé como auxiliar docente en la División Química Orgánica primero como Ayudante Alumno y posteriormente como Ayudante Diplomado.

3-Mis primeros pasos en investigación y docencia

Me incorporé al Laboratorio de Estudios de Compuestos Orgánicos de la Facultad de Ciencias Exactas para la realización de mi Tesis de Doctorado, con una Beca de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires dirigida por la Dra. Alicia B. Pomilio y codirigida por el Dr. Juan Carlos Autino. Durante mi trabajo de Tesis Doctoral, desarrollé estrategias originales de síntesis orgánica consistentes en la construcción de sistemas heterocíclicos pertenecientes a las familias de cromanonas y xantonas, utilizando como intermediarios de síntesis compuestos organolíticos. Ambas familias de compuestos fueron obtenidas a partir de procedimientos tándem con buenos rendimientos. En febrero de 1994 obtuve el Grado Académico de Dr. en Ciencias Químicas, de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata. Mi Tesis Doctoral: Nuevas Síntesis de cromanonas y xantonas, fue evaluada por los Dres. E. Gros, A. Vitale y L. Caferatta y obtuve una calificación de Sobresaliente (10) [1-7].

Durante ese período alterné con actividades docentes en la Orientación Química Orgánica impartiendo las siguientes asignaturas: Química Orgánica I y II, Análisis Orgánico, Trabajos Experimentales en Química Orgánica I y II y Productos Naturales, formando alumnos de Química, Bioquímica y Farmacia. Durante el desarrollo de mi tesis doctoral contraí matrimonio con Claudia Mabel Martino y nació mi primer hijo Pablo Ezequiel.

4-Mi actividad posdoctoral en España

Mi actividad posdoctoral la llevé adelante en el Instituto de Química Organometálica de la Universidad de Oviedo, España, con una Beca Externa otorgada por CONICET, bajo la dirección del Dr. José Barluenga Mur. El Dr. Barluenga fue un referente internacional en Síntesis Orgánica empleando reactivos Organometálicos. Mi estancia en su laboratorio (1995–1997) amplió significativamente mi perspectiva sobre la Química Orgánica de Síntesis, especialmente en el uso de reactivos organometálicos y en procesos catalíticos homogéneos, conocimientos que hoy aplico en la orientación de mis trabajos sobre catálisis heterogénea y en ausencia de solvente. Durante ese período se desarrolló un procedimiento de formación asistida por tetrafluoroborato de *bis*(piridina)iodonio(I) de enlaces C–C y, en este marco, se obtuvieron nuevos sistemas tricíclicos heteronucleares que contienen azufre. Estos resultados dieron lugar a varias publicaciones, entre las cuales se destaca *Angewandte Chemie*, una de las revistas más prestigiosas de Europa [8–10].

5-Regreso a la Argentina

Regresé a la Argentina en 1997 y me reincorporé al Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos bajo la dirección del Dr. Juan Carlos Autino. Desde esa fecha y hasta mi ingreso a CONICET en 2001 realicé investigaciones relacionadas a la síntesis y el análisis estructural (espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas y difracción de rayos X) de nuevos compuestos heterocíclicos con potencial actividad biológica, continuando como docente del Departamento de Química, en asignaturas relacionadas con la Química Orgánica. Asimismo, inicié una línea de investigación supervisada con el Dr. Eduardo Castro sobre estudios de relaciones estructura-actividad (QSAR) de moléculas bioactivas. Los estudios QSAR (Relación Cuantitativa Estructura-Actividad) son un conjunto de métodos computacionales que establecen una relación matemática entre la estructura química de una molécula y su actividad biológica o propiedad fisicoquímica. Su objetivo principal es predecir la actividad o propiedad de compuestos nuevos o desconocidos basándose en la estructura de compuestos conocidos, bajo el principio de que moléculas similares tienen actividades similares [11-17].

6- Ingreso al CONICET y actividad como Investigador Asistente y Adjunto (2001-2008)

En 2001 se produce mi incorporación al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), en el Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas, Dr. J.J. Ronco (CINDECA), bajo la Dirección del Dr. Horacio Thomas, en calidad de Investigador Asistente. Desarrollé una línea de investigación propia y novedosa: Los heteropoliácidos como catalizadores en síntesis de compuestos químicos de alto valor unitario. El creciente interés por el uso de sistemas oxídicos como catalizadores en procesos heterogéneo y una progresiva tendencia hacia el desarrollo de tecnologías limpias y procedimientos sustentables fundamentaron la propuesta. Se definieron nuevas líneas de investigación, que comprendían el estudio de procesos catalíticos con heteropolianiones, utilizando para ese fin diferentes reacciones útiles en Química Fina. Se destacaron los siguientes temas de investigación: Protección/desprotección de grupos funcionales de la Química Orgánica, empleando catalizadores sólidos reciclables a base de heteropoliácidos, síntesis sustentables de flavonas, cromonas y cumarinas, empleando heteropoliácidos másicos y soportados como catalizadores en condiciones libres de solvente, diseño de moléculas de interés agroquímico, plaguicidas sustentables y compuestos antialimentarios para el control de insectos, síntesis ecoeficiente de moléculas inspiradas en aleloquímicos (fenilpropanoides): cinamatos, cumarinas, angelicinas, diseño de nuevos materiales híbridos a base de sílice como catalizadores en reacciones de transesterificación de β -cetoésteres, y la preparación de chalconas bioactivas, procesos multicomponentes para la síntesis antihipertensivos del tipo dihidropirimidinonas y dihidropiridinas empleando heteropoliácidos como catalizadores, procesos de oxidación selectiva limpia de fenoles, sulfuros, alquenos a epóxidos, cetonas a diperoxidos, y 1,4-dihidropiridinas a piridinas, empleando peróxido de hidrógeno y asistido por catalizadores a base de heteropoliácidos, y procesos multifásicos de oxidación selectiva de sulfuros, alcoholes y aminas asistidos por heteropoliácidos. Se lograron aportes relacionados con el rediseño de procesos, implementando transformaciones sencillas, con alta conversión y selectividad, en condiciones suaves de reacción, sin formación de productos secundarios, obteniendo los productos con alto grado de pureza que permitió evitar aislamientos y purificaciones complejas (se evita el uso de solventes y adsorbentes para procesos de separación cromatográficos, que van en detrimento del factor E). Para el estudio de estas líneas de investigación se seleccionaron procesos multicomponentes de elevada economía atómica y el uso de reactivos de bajo costo y toxicidad. Los procesos fueron evaluados con índices de sustentabilidad que permitieron corroborar la eficiencia del proceso. Dichos estudios fueron complementados con el análisis estructural de moléculas orgánicas y estudios QSAR [18-51].

Realicé dos estancias de investigación en el extranjero una en Alemania (2003), en la Universidad de Hannover, bajo la dirección del Dr. H. Duddeck y en Italia en la Universidad Ca'Foscari de Venecia, supervisado por el Dr. P. Tundo (2004). La primera de ellas me permitió

realizar el análisis de muestras sintetizadas en nuestro laboratorio a través de técnicas espectroscópicas, especialmente RMN multinuclear. En la segunda, se obtuvo como resultado una patente: Processo per l'ossidazione di alcoli o solfori mediante H_2O_2 catalizzata da eteropoliacidi in condizioni multifasiche, del cual soy coautor. En 2004 la Fundación Antorchas me otorgó un subsidio como director del proyecto: Química sostenible con catalizadores heteropoliácidos, que me permitió dotar al CINDECA de equipamiento menor para síntesis orgánica. Desempeñé, además en la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP, cargos de Profesor Adjunto interino y Jefe de Trabajos Prácticos, en la División Química Orgánica, y en el período 2000-2002, realicé perfeccionamientos en docencia obteniendo dos Post-Títulos de Formación Docente. Realicé tareas de divulgación científica, particularmente he realizado un trabajo sobre alfabetización científica colaborando con el Instituto Santa Lucía de Florencio Varela. Por dicho trabajo se obtuvo una mención (el primer puesto a nivel nacional en la Categoría "Proyectos Institucionales", para escuelas privadas). Continué desarrollando mi actividad científica como codirector de varios proyectos de investigación, entre ellos: Reacciones orgánicas catalizadas por heteropoliácidos (2002-2005), y Materiales nano y microestructurados (2005-2008). Firmé un Convenio de Cooperación, entre el CINDECA y el Consorcio Interuniversitario: La Química por el Ambiente (INCA), realicé una segunda estancia posdoctoral en Venecia (2006), y de la actividad realizada derivaron numerosas publicaciones. En el presente período comencé de forma intensa con la formación de recursos humanos. En noviembre de 2007 el Lic. Daniel Bennardi defendió su tesis doctoral: Síntesis sustentable de flavonas, cromonas y cumarinas empleando heteropoliácidos. En 2005 el Lic. A. Sathicq, obtuvo una Beca Doctoral del CONICET con la dirección del Dr. Horacio Thomas y mi codirección, en el tema: Síntesis de dihidropirimidininas utilizando heteropolioxometalatos, mediante tecnologías limpias. En 2006 el Lic. Diego Ruiz, obtuvo una Beca Doctoral del CONICET, con la dirección del Dr. Juan C. Autino y mi codirección. Su tesis doctoral tuvo como objetivo la producción sustentable de compuestos de interés agronómico y en 2007 la Lic. Valeria Palermo, obtuvo una Beca Doctoral del CONICET, bajo mi dirección, en el tema: Síntesis sustentable de sulfóxidos y sulfonas con propiedades terapéuticas. Fui director de la tesina del alumno Pablo Dimitroff titulada Heteropoliácidos como catalizadores ácidos y en reacciones de oxidación obteniendo su título de Ingeniero Químico. En ese año, obtuvo además el premio Pre-Ingeniería, otorgado por un trabajo del cual fui tutor.

Continué como docente en el área Química Orgánica, como Profesor Adjunto y Asociado. En 2005, obtuve por concurso, un cargo de Profesor Adjunto, en el curso de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, de la UNLP. La incorporación en dicha cátedra me permitió la realización de proyectos vinculados al área de las Ciencias Agrarias y Forestales y continuar con la formación de recursos humanos. En 2007 dicté un curso de Post Grado, en la Facultad de Ciencias Exactas, titulado: Química Verde: El desafío para un desarrollo sustentable

y participé además en calidad de responsable de proyectos de extensión, y la realización de servicios a terceros para la empresa. Participé en diversas jornadas relacionadas con la divulgación de la ciencia, en gestión como consejero departamental y evaluación: jurado de tesis doctoral, evaluación de proyectos y para comité editorial de revistas, además me desempeñé como miembro de comité editorial de cuatro publicaciones internacionales. En dicho período nacieron mis dos hijas Ana Paula y Sofia Noel.

7-Actividad como Investigador Independiente y Principal (2009-2022)

La labor original como Investigador Independiente y Principal en el período 2009-2022 se caracterizó por el incremento de la cantidad y calidad de las publicaciones, el número de cooperaciones internacionales, fortalecida por mis numerosas estancias y las de mis colaboradores en laboratorios de excelencia en el extranjero (Alemania, Francia, Italia, Portugal, España, Brasil y Colombia), la formación de recursos humanos, y la gestión de proyectos de investigación a nivel nacional e internacional. A todo esto, se suma la actividad docente de grado y posgrado, la extensión/transferencia y la gestión/evaluación.

Se logró consolidar un grupo de investigación: (Grupo de Investigación en Síntesis Orgánica Ecoeficiente, GISOE), formado por integrantes de dos unidades académicas de la Universidad Nacional de La Plata (CINDECA, Departamento de Química Facultad de Ciencias Exactas y el Laboratorio de Química Orgánica, Departamento de Ciencias Exactas, Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales), el cual dirijo actualmente.

El grupo de Investigación en Síntesis Orgánica Ecoeficiente (GISOE) tuvo sus orígenes en el año 2000, a través de una colaboración entre el Dr. Horacio J. Thomas, director de Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. J.J. Ronco", CINDECA y el Dr. Juan C. Autino, Profesor Titular, en el Curso de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales de la Universidad Nacional de La Plata. A través de dicha colaboración, inicié mis trabajos como investigador asistente de CONICET, como ya fuera mencionado. Desde el comienzo, se gestó una fuerte interacción entre los Dres. Autino y quien escribe (especialistas en Síntesis Orgánica) y grupos consolidados en el CINDECA dirigidos por los Dres. Thomas, Cabello, Blanco, Cáceres, Pizzio y Vázquez (especialistas en el área de síntesis y caracterización de catalizadores heterogéneos).

Hacia el año 2004, y como producto de una colaboración con la Dra. Patricia Vázquez, el grupo de investigación comenzó a incorporar elementos de Química Verde para aumentar la ecoeficiencia de los procesos orgánicos. Por ese entonces, como mencioné, me incorporé al Curso Química Orgánica, en la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales en 2005, en calidad de Profesor Adjunto. A lo largo de los años el grupo fue creciendo mediante la formación de recursos humanos que se incorporaron al CINDECA en calidad de becarios e investigadores, y a

la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales como docentes, realizando además actividades de investigación y extensión.

Particularmente, en el CINDECA se han realizado estudios de síntesis, caracterización y tests de nuevos materiales catalíticos, y en el Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, se llevaron a cabo actividades de síntesis orgánica de bajo impacto ambiental. De la actividad conjunta surgen temáticas asociadas a la preparación de compuestos orgánicos con potencial actividad para la industria farmacéutica y de agroquímicos. Más recientemente se abordó la valorización de bloques de construcción presentes en biomasa y el diseño de pinturas antiincrustantes (en colaboración con el Dr. Guillermo Blustein, Profesor Adjunto del Curso de Química Orgánica en la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales e Investigador Independiente de CONICET). Con el mismo hemos obtenido subsidios para grupos de reciente formación en la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica.

En lo que respecta a investigación, las nuevas líneas desarrolladas tendientes a la ecoeficiencia de procesos de síntesis orgánica incorporan nuevas temáticas: la valorización de bloques de construcción y residuos presentes en biomasa (reactivos inocuos), el estudio de procesos biocatalíticos para aumentar la selectividad y eficiencia de las reacciones (esto último ha sido abordado en colaboración con el grupo de catálisis de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia) y la búsqueda de compuestos finales más seguros que resulten como sustitutos de productos existentes, conservando sus bioactividades y que resulten inocuos para la salud del hombre, animales superiores y el ambiente. Específicamente, nos centramos en: Síntesis de moléculas de interés agroquímico: benzodiazepinas y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, catalizadas por materiales a base de heteropoliácidos, preparación sostenible de heterociclos de utilidad en la industria farmacéutica empleando catalizadores a base de heteropoliácidos (4-quinolonas, azlactonas, piridinas, isoquinolinas, quinolinas, quinoxalinas, pirazinas, pirroles, xantenos, etc), nuevos materiales magnéticos a base de heteropoliácidos y su aplicación en procesos de esterificación de ácidos carboxílicos presentes en biomasa (ácido furoico, levulínico, cinámico e itacónico) para la producción de aditivos para biocombustibles y pinturas antiincrustante para el control del biofouling marino, nuevos materiales incorporando heteropoliácidos en matrices poliméricas y su aplicación en oxidación selectiva empleando oxidantes ecocompatibles (por ejemplo, el peróxido de hidrógeno), sólidos básicos (hidrotalcitas, Ca-MCM, y poliniobatos) como catalizadores reciclables en la producción de heterociclos bioactivos (cromenos, piranos y uracilos), procesos de transferencia de hidrógeno y condensación aldólica para la producción de biocombustibles, valorización de furfural y 5-hidroximetilfurfural empleando catálisis heterogénea y biocatálisis, procesos tándem empleando catalizadores bifuncionales en derivados de biomasa, nuevos materiales a base de TiO_2 y heteropoliácidos y su aplicación en oxidaciones ecocompatibles. Química supramolecular empleando calixarenos soportados en matrices inorgánicas y su aplicación en la

síntesis sustentable de heterociclos (quinolinas, julolidinas, etc) y aditivos para biocombustibles, métodos alternativos de energía para aumentar la velocidad y la selectividad de reacciones (microondas, ultrasonidos, mecanoquímica y fotocátalisis), estudios cinéticos en procesos de esterificación de derivados de biomasa para la obtención de aditivos para biocombustibles y estudios estructurales y QSAR de moléculas precursoras y productos con bioactividad potencial [51-193].

Así nuestro grupo se ha consolidado gracias a las diferentes estancias de investigación que he realizado en el extranjero: Universidad de Antioquia, Colombia, 2009, Universidad Federal de Rio de Janeiro, Brasil, 2010, 2012 y 2017, Universidad Federal de Sao Carlos, Brasil, 2010 y 2012, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 y 2025, Universidad. de la Sabana, Colombia, 2011 y 2013, Universidad Nacional de Colombia, 2013, Universidad del Cauca, Colombia, 2013 y 2019, Universidad de Valle, Colombia, 2015, Universidad de Córdoba, España, 2018 y Universidad de Lisboa, Portugal, 2018.

Las actividades se centraron en investigación, sin embargo, en muchos casos se realizaron actividades complementarias: dictado de cursos, conferencias plenarias en eventos científicos, evaluación de personal académico y proyectos de investigación. Integrantes de mi grupo de investigación han realizado también numerosas estancias en laboratorios del extranjero, consolidando así dichas cooperaciones (Alemania, España, Francia, Italia, Portugal, Colombia y Brasil).

He dictado además conferencias plenarias: International Workshop on Green Chemistry, Universidad de la Sabana, Colombia, 2011, III Congreso Internacional sobre cambio climático y desarrollo sustentable, UNLP, 2011, II Workshop de Ciencia y Tecnología, Universidad Federal de Río de Janeiro, 2013, VIII Encuentro de la Facultad de Ciencias, UPTC, Colombia, 2013, IX Simposio Colombiano de Catálisis, Universidad del Valle, Colombia, 2015, X Simposio Colombiano de Catálisis, UPTC, Colombia, 2017, XVIII Congreso Colombiano de Química, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia, 2019, Química Orgánica. Las temáticas se centraron en: Química Verde, Catálisis heterogénea, Síntesis Orgánica Ecoeficiente, Aplicaciones de heteropoliácidos en catálisis y Valorización de biomasa. He impartido también conferencias en Universidades sobre temáticas asociadas a la aplicación de catálisis heterogénea en síntesis orgánica de moléculas bioactivas y la valorización de bloques de construcción derivados de biomasa: Instituto Universitario de Química Organometálica, Universidad de Oviedo, España, 1995, Universidad Ca'Foscari, Venecia, Italia, 2004 y 2006, Universidad Federal de Río de Janeiro, 2013, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia, 2016, Universidad de Lisboa, Portugal, 2018 y Universidad de Córdoba, España, 2018. Dicté numerosos cursos de posgrado y actualización, siempre en temáticas de mis líneas de Investigación: Química Sustentable, Síntesis Orgánica, Catálisis Heterogénea y Valorización

de biomasa, en la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016, 2018 y 2019, donde fui Profesor Invitado, Universidad de Antioquia, 2009, Universidad Federal de Sao Carlos, Brasil, (XXX Escuela de Verano, 2010) y 2012, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia, 2013, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia, 2013, Universidad Federal de Rio de Janeiro, Macaé, Brasil, 2017. Además, tres cursos en Escuelas de Catálisis en el Marco de Congresos: Colombiano de Catálisis, Cali, 2015, Colombiano de Catálisis, Tunja, 2017 y Argentino de Catálisis, Córdoba, 2017. He dictado una Conferencia de Divulgación en Química Sustentable, destinado a alumnos de Secundaria en el Colegio San Francisco de Asís, en Aguazul, Colombia.

He dirigido cinco y participado en tres proyectos de Cooperación Multilateral, financiados por la Comunidad Europea, IUPAC, MAE-Italia, COLCIENCIAS-MINCyT, FAPERJ-CONICET. Las temáticas están asociadas a la Química Verde y la Valorización de biomasa para la producción de combustibles.

Es de destacar el Proyecto conjunto titulado Biorrefinerías de derivados de furfural (Programa Marco de la Comunidad Europea), realizado en conjunto con colaboradores de Colombia, Portugal y Francia, cuya financiación permitió la adquisición de un reactor de microondas Anton Paar para síntesis orgánica en nuestro laboratorio. He sido asesor internacional en la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia de proyectos financiados por la Universidad y COLCIENCIAS. He participado en la confección de dos Convenios de Cooperación Internacional que posibilitaron la realización de numerosos trabajos colaborativos, la obtención de subsidios y el intercambio de investigadores y becarios entre partes: Memorandum of Understanding between Consorcio Interuniversitario Nazionale La Chimica per L'ambiente y la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, 2004-2008 y el Convenio de Cooperación Internacional entre el Grupo de Catálisis de la UPTC- Colombia y el CINDECA, 2013-. La visibilidad de nuestro grupo y las distintas actividades de cooperación posibilitaron que profesores y estudiantes extranjeros realicen estancias cortas en nuestro grupo de investigación. He participado como miembro del comité editorial de diferentes publicaciones periódicas: *E-J. Chem.*, *Open J. Catal.*, *Recent Pat. Catal.*, *Curr. Catal.*, *Open Conf. Proc. J.*, *Curr. Green Chem.*, y del Comité Científico Asesor de *Anales de la Asociación Química Argentina*. Soy creador y coeditor de la Revista *Investigación Joven*, de la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales de la Universidad Nacional de La Plata. Mi actividad como evaluador ha sido intensa e involucra: evaluación de trabajos científicos para comité editorial, evaluación de trabajos científicos presentados en congresos, jurado internacional de selección de profesores en Universidades, jurado internacional de propuesta y de trabajos de tesis de maestría y doctorales.

En el período se destaca la obtención de premios y distinciones fundamentalmente el Premio a la Labor Científica, Tecnológica y Artística, 2012, que otorga la UNLP todos los años al Investigador formado de cada Unidad Académica (Diploma, medalla y un subsidio personal).

En relación con las distinciones se consideran: mejores trabajos en eventos (cuatro), concursos puntuales (dos), y dos distinciones de la *American Chemical Society* por la evaluación de trabajos científicos.

La formación de recursos humanos ha sido fecunda y desde mi retorno a la Argentina, comencé a formar discípulos en investigación. En el período 1998-2001, participé en el entrenamiento de alumnos, en el Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Ya como investigador en el CINDECA, dirigí otras pasantías, entrenando alumnos en técnicas de síntesis orgánica asistidas por catalizadores. En la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, realicé entrenamiento de alumnos de las carreras de Ingeniería Agronómica y Forestal los cuales fueron beneficiados con becas de experiencia laboral o pasantías. Dirigí/codirigí ocho tesinas de grado: P. Dimitroff, 2006, D. Morales, 2015, F. Barberis, 2017, M. Da Silva, 2020, R. Paladino, 2020, R. Reynoso, 2022, F. Rizzo, 2022, y E. Ávila (en desarrollo). Paralelamente comencé una etapa de dirección de Becarios doctorales de CONICET: Á. Sathicq, D. Ruiz, V. Palermo, L. Sánchez, T. Rivera, R. Frenzel, G. Pasquale, B. Colombo, A. Escobar, L. Saavedra, D. Morales, O. Portilla, y E. Nope. Dirigí diez tesis doctorales y codirigí tres. A continuación, se indica el doctorado y su tema de investigación: D. Bennardi: Síntesis sustentable de flavonas, cromonas y cumarinas empleando heteropoliácidos, D. Ruiz: Síntesis sustentable de fenilpropanoides: cinamatos de arilo, 4-fenilcumarinas, dihidrocumarinas y dihidroangelicinas, A. Sathicq: Síntesis de dihidropirimidinonas mediante tecnologías limpias, V. Palermo: Síntesis y caracterización de heteropoliácidos constituyendo materiales híbridos para su aplicación como catalizadores en la oxidación ecocompatible de sulfuros, G. Pasquale: Síntesis de moléculas de interés agroquímico: chalconas, benzodiazepinas y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, L. Sánchez: Síntesis ecocompatible de heterociclos nitrogenados bioactivos empleando catálisis por heteropoliácidos tipo Wells-Dawson, T. Rivera: Heteropoliácidos inmovilizados en zirconia con estructura porosa ordenada como catalizadores en la síntesis de cromenos, benzoxantenos y derivados de pirazinas, R. Frenzel: Síntesis, caracterización y evaluación catalítica de materiales híbridos obtenidos por incorporación de heteropolicompuestos en matrices poliméricas como catalizadores en la oxidación selectiva de sulfuros, A. Escobar: Nuevos materiales basados en heteropoliácidos tipo Keggin y su aplicación en reacciones de esterificación para la valorización de residuos de biomasa, D. Morales: Ácido tungstofosfórico inmovilizado en partículas de sílice con estructura porosa bimodal como catalizadores en la síntesis de derivados de benzodiazepinas mediante procedimientos de bajo impacto ambiental, L. Saavedra: Aplicaciones biológicas de la teoría QSAR en el control del mosquito *Aedes aegypti* L., O. Portilla: Sólidos ácidos de estructura tipo Preyssler como catalizadores en la síntesis de pirroles y dihidropirimidinonas, E. Nope: Sólidos básicos como catalizadores en la síntesis ecoeficiente de heterociclos potencialmente activos. Además, he dirigido becarios Postdoctorales de CONICET: A. Sathicq, V. Palermo, O.

Dallesandro, L. Sánchez, J. Martínez, R. Frenzel, A. Escobar, O. Portilla y E. Nope. Los Investigadores a mi cargo fueron: A. Sathicq, V. Palermo, É. Tocho, D. Bennardi, D. Ruiz, G. Pasquale y M. Emilia Pérez (Investigador UNLP). Fui asesor académico de la Tesis de Maestría del Qco A. Páez, realizada en la UPTC de Colombia y soy codirector del Técnico de CONICET C. Odoguardi. Muchos de ellos se incorporaron a mi grupo de trabajo como Investigadores de CONICET, o docentes Investigadores de la UNLP, mientras otros se incorporaron a otras UE de CONICET, o tuvieron como destino la actividad privada. Adquirieron una buena formación en la interdisciplina de Química de Materiales y Síntesis Orgánica de bajo impacto ambiental (Química Verde).

Las actividades docentes del período se basaron en el dictado de la Asignatura Química Orgánica para Ciencias Agrarias y Forestales. En 2017, participé en condición de profesor responsable de un proyecto de innovación pedagógica de tutoría de alumnos cuyo objetivo fue la preparación de exámenes finales. Además, a partir de 2012 hemos generado en colaboración con auxiliares de Química Orgánica un Curso Optativo denominado Taller de Biocombustibles. He presentado diferentes actividades optativas como docente responsable para alumnos de Ciencias Agrarias y Forestales que consisten en trabajos experimentales complementarios al Curso de Química Orgánica, entre ellas podemos destacar: Flavonas anti alimentarias para el control de insectos, Preparación de repelentes contra insectos, Preparación de compuestos nitrogenados con bioactividad, Preservantes Verdes para madera, Actividad biológica de compuestos fenilpropanoides sobre la polilla del tomate (*Tuta absoluta*), Síntesis amigable y estudio de potenciales inductores de resistencia sistémica en plantas de tomate, Estudio de la actividad insecticida y anti alimentaria de cromonas sintéticas obtenidas por procesos de bajo impacto ambiental, Estudio de potenciales inductores de resistencia a plagas en cultivos hortícolas y Estudio del uso de diferentes solventes en la formulación de potenciales plaguicidas. He obtenido en colaboración con docentes del curso dos proyectos de la UNLP para la confección de libros de cátedra que dieron lugar a la publicación en la Editorial de la UNLP de los libros: Introducción a la Química Orgánica (Juan Autino, Gustavo Romanelli, Diego Ruiz) y Química de la biomasa y los biocombustibles (Gustavo Romanelli, Diego Ruiz, Gustavo Pasquale). En relación con actividades de post grado en 2013 y 2015 dicté, dos cursos de posgrado en el marco de la II y IV Escuela de Verano de la Universidad Nacional de La Plata, titulados: Química Verde: retos para un desarrollo sostenible y La Química para la valoración de recursos agroforestales. Además, nos fue acreditado un curso de posgrado, válido para doctorado, el cual se dictado en 2019, y se titula titulado: La valoración de recursos provenientes de la biomasa: una perspectiva abordada desde la Química como curso de posgrado y doctorado, en la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales.

Si bien mi desempeño, se centró fundamentalmente en docencia e investigación, paralelamente realicé algunas actividades de gestión que merecen ser consideradas. He sido el

creador del Grupo de Síntesis Orgánica Ecoeficiente (GISOE). Además, junto con el Dr. Autino fuimos los iniciadores del Grupo de Química Orgánica en la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, UNLP, comenzando actividades de investigación con docentes recientemente doctorados, los cuales fueron incorporados a la cátedra como auxiliares con mayor dedicación. Ejercí inicialmente tareas de codirección del grupo, y posteriormente dirección. Se obtuvo financiación por parte de la UNLP, y la temática de los proyectos, se centraron en la síntesis de bajo impacto ambiental de plaguicidas ecocompatibles y la valorización de biomasa. En el laboratorio se formaron alumnos de grado y se realizaron numerosas actividades de extensión/transferencia. Con la creación del Centro de Investigación en Sanidad Vegetal dependiente de la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, UNLP, los integrantes del Curso de Química Orgánica con mayor dedicación fueron incorporados al mismo. Personalmente, fui designado: Miembro del Consejo Directivo del Centro de Investigación en Sanidad Vegetal (CISAV, Centro dependiente de la UNLP), y en el período 2016-2017 fui subdirector.

Otras actividades complementarias de gestión involucraron mi participación como: Consejero en el Departamento de Química, FCE, UNLP (2 períodos), y Departamento de Ciencias Exactas, FCAyF, UNLP (3 períodos), y Miembro de varias Comisiones Ad Hoc de la FCE y la FCAyF, UNLP.

En CONICET, he sido Miembro de la Comisión de Ingreso a Carrera del Investigador en temas Estratégicos: Ambiente y Desarrollo Sustentable (2017, 2018, 2019, 2022 y 2023). Además, fui integrante de la Comisión de Informes de Investigadores en temas Estratégicos (2021), que tuvo como objetivo la evaluación del programa de Ingresos de Temas estratégicos de CONICET. Participo en el Consejo Directivo y Asesor del CINDECA en tres oportunidades, fui Delegado Regional por La Plata en la Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica, y Miembro de la Comisión de Prensa del CCT-La Plata. En la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, fui designado Miembro del Consejo Directivo del Centro de Investigación en Sanidad Vegetal. Soy Miembro de la Sociedad Argentina de Catálisis.

8- Actividad como Investigador Superior (2024-)

Actualmente continúo desempeñándome como Profesor Titular (DS) de Química Orgánica, en la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales de la Universidad Nacional de La Plata. Dicho cargo lo obtuve por Concurso de antecedentes en el 2020. Asimismo, fui designado como Investigador Superior del CONICET y continúo desempeñándome como director del Grupo de Investigación en Síntesis Orgánica Ecoeficiente.

Mis actividades de investigación se centraron en la continuación del desarrollo de procesos sustentables de síntesis orgánica a través de procesos catalíticos heterogéneos. Los catalizadores fueron preparados y caracterizados por técnicas habituales e incluyen: materiales a base de heteropolíácidos de estructura Keggin y Preyssler, calixarenos, hidrotalcitas, materiales

carbonosos funcionalizados, y biocatalizadores. Se impulsó la valorización de moléculas plataforma presentes en biomasa para la construcción de sistemas heterocíclicos empleando procesos multicomponentes. Los procesos fueron asistidos por técnicas alternativas de generación de energía: microondas, ultrasonidos y mecanoquímica. Asimismo, se estudió la síntesis de moléculas potencialmente activas a partir de moléculas plataforma provenientes de biomasa, las cuales se testearon por sus características antiincrustantes como aditivos de pinturas para el control del biofouling. Se impulsó una nueva línea de investigación tendiente a la obtención de moléculas plataforma y su valorización a partir de residuos post-cosecha y forestales. Estas líneas se centraron en la valorización de moléculas como: furfural, 5-hidroximetilfurfural, ácido 2-furoico, ácido levulínico, ácido sórbico, ácido cinámico, ácido itacónico, glucosa y xilosa). Algunos de los procesos estudiados involucran: esterificación de ácidos carboxílicos provenientes de biomasa con alcoholes y fenoles de diferente naturaleza estructural, transesterificación de β -cetoésteres con alcoholes grasos, como precursores de nuevas dihidropirimidinonas (tionas) y dihidropiridinas asociadas al monastrol y la nifedipina, reacciones de condensación aldólica entre furfural y 5-hidroximetilfurfural y cetonas, para la obtención de intermediarios empleados en la producción de biocombustibles, reacciones de condensación de furfural y 5-hidroximetilfurfural con compuestos con metilenos activos (malononitrilo, acetoacetato de etilo, cianoacetato de etilo, entre otros), reacciones de transferencia de hidrógeno de compuestos presentes en biomasa (furfural, 5-hidroximetilfurfural), reacciones de oxidación ecocompatible, selectiva de sulfuros a sulfóxidos y sulfonas (dicha reacción se utiliza de forma habitual para evaluar la capacidad redox de los diferentes catalizadores obtenidos), la oxidación-esterificación tándem de furfural, reacciones de transformación de glucosa y xilosa en ácido levulínico y furfural. Asimismo, se desarrolló la síntesis de heterociclos empleando algunos de esos bloques de construcción: piridinas y compuestos relacionados, cumarinas, azepinas, quinoxalinas, quinoleínas, cumarinas, indoles, cromonas, flavonas, piranos y cromenos [52-219].

Los diferentes aportes logrados en investigación durante toda la trayectoria pueden también visualizarse en diferentes artículos de revisión que hemos elaborado a lo largo de todos estos años [220-238].

En el período hemos obtenido dos subsidios complementarios que nos permitieron incorporar equipamiento menor en el Laboratorio Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP: (Hacia una bioeconomía circular aplicando los principios de la química verde Biorrefinerías sustentables: Obtención de moléculas plataforma a partir de desechos agrícolas y su transformación en productos de alto valor unitario, FONDAGRO y Síntesis ecoeficiente de compuestos orgánicos bioactivos como potenciales aditivos antiincrustantes de la Fundación Williams).

El grupo de Investigación fue enriquecido con la incorporación de varios alumnos pasantes de carreras de la Facultad de Ciencias Exactas (Licenciatura en Ciencias Químicas y Licenciatura Química y Tecnología Ambiental) y la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales (Ingeniería Agronómica e Ingeniería Forestal). Los mismos desarrollaron actividades de formación en el área de la valorización de residuos agroforestales, la valorización de moléculas plataforma presentes en biomasa y síntesis orgánica de bajo impacto ambiental empleando catalizadores heterogéneos.

En 2025, fui galardonado con el Premio Consagración en Química Orgánica: Dr. Venancio Deulofeu 2024, otorgado cada cinco años por la Asociación Química Argentina, asimismo fui designado Socio Honorario de la Asociación Química Argentina (2024), y obtuve dos distinciones otorgadas por la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales por la obtención del cargo de Profesor Titular y por el ascenso a la categoría de Investigador Superior obtenida en CONICET. Continúo con una intensa actividad docente en grado y posgrado y actividades de extensión, gestión y transferencia hacia la comunidad.

Recientemente, realicé una estancia en la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, en la cual durante muchos años dicté la Asignatura Química Orgánica Avanzada en la Maestría y el Doctorado en Química de dicha institución. En esta oportunidad dicté una Conferencia Plenaria titulada: Síntesis Orgánica Ecoeficiente, en el Marco de los festejos por los quince años de la Carrera de Química acreditada en la Escuela de Ciencias de la Universidad.

A lo largo de todos estos años de investigación, se ha evidenciado un constante crecimiento, tanto en el desarrollo del conocimiento como en la consolidación de nuevas perspectivas y aprendizajes que han enriquecido significativamente el trabajo realizado. Algunos índices de la productividad investigativa asociados a mi perfil pueden extraerse de la plataforma Google scholar: $h = 39$, $hi_{10} = 158$ y citas totales: 5903. Fui director/codirector de trece Tesis Doctorales, y numerosas becas doctorales, posdoctorales y trabajos finales de grado. A la fecha desarrollan su Tesis Doctoral cuatro nuevos integrantes del grupo de investigación (X. Aguilera, C. Cerrutti, C. Vázquez y F. Monroy).

9-Palabras finales

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas e instituciones que han acompañado y contribuido a mi desarrollo como investigador. A mi familia, por comprensión y apoyo constante, que han sido el cimiento de mi camino. A mis directores, por su guía, paciencia e inspiración. A la Universidad Nacional de La Plata y al CINDECA-CONICET por ofrecerme un espacio fértil para el crecimiento académico y personal. A mis tesisas, colaboradores y alumnos pasantes, por su entusiasmo, dedicación y por enriquecer cada proyecto con su esfuerzo y creatividad. Finalmente, a los organismos nacionales e

internacionales que han financiado mi trabajo, por hacer posible la concreción de ideas y la generación de conocimiento. A todos, mi sincero y profundo agradecimiento.

Bibliografía

1. A novel synthetic route to 3- Aryloxypropionitriles. G. Romanelli, J. Autino, A. Vitale, A. Pomilio. *J. Chem. Res. (S)* **1993**; 386-387.
2. A novel route for the preparation of Xanthonones and Chromanones. A. Vitale, G. Romanelli, J. Autino, A. Pomilio. *J. Chem. Res. (S)* **1994**; 82-83.
3. Synthesis of Phenyl and Benzyl 3-phenoxypropionitriles. G. Romanelli, J. Autino, A. Vitale, A. Pomilio. *An. Asoc. Quím. Argent.* **1994**; 82 (5): 331-336.
4. Electron impact mass spectrometry of 1-Bromo-2-Aryloxyethanes and 3-aryloxypropionitriles. G. Romanelli, J. Autino, A. Vitale, A. Pomilio. *Eur. J. Mass Spectrom.* **1995**; 1: 275-281.
5. NMR study of substituted 1-Bromo-2-Aryloxyethanes and monosubstituted xanthonones. A. Pomilio, M. Tettamanzi, G. Romanelli, J. Autino, A. Vitale. *Magn. Reson. Chem.* **1996**; 34 (2): 165-171.
6. Structural studies of intermediates in a novel synthesis of Aryloxypropionitriles. J. Ellena, G. Punte, J. Autino, G. Romanelli, A. Goeta. *Acta Crystallogr. A* **1996**; A52: C268.
7. 3- Aryloxypropionitriles intermediates: crystal and molecular structure of 2- and 4-(2-Bromoethoxy) diphenylmethanes. J. Ellena, G. Punte, J. Autino, G. Romanelli, A. Goeta. *Cryst. Res. Technol.* **1998**; 33 (1): 145-151
8. Stereospecific access to trisubstituted enol ethers from vinylsilanes. J. Barluenga, L. Álvarez-García, G. Romanelli, J. González-Díaz. *Tetrahedron Lett.* **1997**; 38 (38): 6763-6766.
9. Eine neuartige dominoreaktion: Cyclisierungen von Alkynylsulfides mit IPy₂BF₄. J. Barluenga, G. Romanelli, L. Álvarez-García, I. Llorente, J. González, E. García-Rodríguez, S. García-Granda. *Angew. Chem.* **1998**; 110 (22): 3332-3335.
10. A novel domino reaction: structural x-rays studies. E. García-Rodríguez, S. García-Granda, L. Álvarez-García, I. Llorente, J. González, G. Romanelli, J. Barluenga. *Acta Crystallogr. A* **1999**; A 55 Supplement.
11. A simple method for N-phenoxyethylation of anilines. G. Romanelli, J. Jios, O. Guaymas, R. Piovosio, J. Autino. *Molecules* **2000**; 5: 562-563.
12. Efficient deprotection of Phenol methoxymethyl ethers using a solid acid catalyst with Well-Dawson structure. G. Romanelli, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas. *Molecules* **2001**; 6: 1006-1011.
13. Multinuclear (¹H, ¹³C and ¹⁵N) magnetic resonance spectroscopy and substituent effects on N-phenoxyethylanilines. J. Jios, G. Romanelli, J. Autino, D. Magiera, H. Duddeck. *Z. Naturforsch. B J. Chem. Sci.* **2002**; 57b: 226-232.
14. Application of improved quantitative structure-retention relationships to study the molecular mechanism of stationary phases for HPLC. G. Romanelli, L. Cafferata, A. Castro. *Chem. Phys. Rep.* **2001**; 19 (9): 1767-1775.
15. Ameliorate QSPR study of alkyl hydroperoxides. G. Romanelli, L. Cafferata, E. Castro. *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**; 71 (2): 257-260.
16. Application of quantitative structure-retention relationships (QSRR) to a set of organic bromo and nitrile derivatives. G. Romanelli, J. Autino, E. Castro. *Turk. J. Chem.* **2002**; 26 (3): 335-343.
17. Application of quantitative structure-retention relationships to calculate chromatographic retention time of o-Acetylphenyl esters. G. Romanelli, J. Jios, J. Autino, L. Cafferata, D. Ruiz, E. Castro. *Chem. Anal. (Warsaw)* **2002**; 47: 205-217.
18. Mo y W heteropolyacid based catalysts applied to the preparation of Flavones and substituted Chromones by cyclocondensation of o-hydroxyphenyl aryl 1,3-propanediones. P. Vázquez, L. Pizzio, G. Romanelli, J. Autino, C. Cáceres, M. Blanco. *Appl. Catal. A: General* **2002**; 235: 233-240.

19. Efficient method for Tetrahydropyranylation/depyranylation of phenols and alcohols using a solid acid catalyst with Wells-Dawson structure. G. Romanelli, G. Baronetti, H. Thomas, J. Autino. *Tetrahedron Lett.* **2002**; 43 (42): 7589-91.
20. Solvent-free catalytic preparation of 1,1-diacetates from aldehydes using a Wells-Dawson acid ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$). G. Romanelli, H. Thomas, G. Baronetti, J. Autino. *Tetrahedron Lett.* **2003**; 44: 1301-1303.
21. Spectroscopic and theoretical study in substituted N-phenoxyethylanilines. M. Finazzi, R. Piovoso, N. Massa, A. Jubert, G. Romanelli, J. Jios, J. Autino. *J. Phys. Chem. Solids* **2003**; 443-453.
22. Efficient tetrahydropyranylation of phenols and alcohols catalyzed by supported Mo and W Keggin heteropolyacids. G. Romanelli, P. Vázquez, L. Pizzio, C. Cáceres, M. Blanco, J. Autino. *Synth. Commun.* **2003**; 33 (8): 1359-1365.
23. ^{17}O NMR data of phenoxyethyl derivatives. J. Jios, H. Duddeck, G. Romanelli, J. Autino. *Magn. Reson. Chem.* **2003**; 43: 739-740.
24. Phenol tetrahydropyranylation catalyzed by silica-alumina supported heteropolyacids with Keggin structure. G. Romanelli, P. Vázquez, N. Quaranta, L. Pizzio, J. Autino, C. Cáceres, M. Blanco. *Appl. Catal. A: General* **2004**; 261: 163-170.
25. Vanadium-substituted Keggin heteropolycompounds as catalysts for ecofriendly liquid phase oxidation of 2,6-dimethylphenol to 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone. P. Villabrille, G. Romanelli, P. Vázquez, C. Cáceres. *Appl. Catal. A: General* **2004**; 270: 101-111.
26. A fast and efficient deprotection of aldehydes from acylals using a Wells-Dawson heteropolyacid catalyst. G. Romanelli, H. Thomas, G. Baronetti, J. Autino. *Synth. Commun.* **2004**; 34 (21): 3909-3914.
27. A solvent-free synthesis of coumarins using a Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst. G. Romanelli, D. Bennardi, D. Ruiz, G. Baronetti, H. Thomas, J. Autino. *Tetrahedron Lett.* **2004**; 45: 8935-8939.
28. New heteropolyacid as catalysts for the selective oxidation of sulfides to sulfoxides with hydrogen peroxide. G. Romanelli, P. Vázquez, P. Tundo. *Synlett* **2005**; 75-78.
29. Complete 1H and ^{13}C NMR spectral assignment of *N*-Aralkylsulfonamides, *N*-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and *N*-Sulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepines. J. Jios, G. Romanelli, J. Autino, H. Giaccio, H. Duddeck, M. Wiebcke. *Magn. Reson. Chem.* **2005**; 43: 1057-1062.
30. Tungstosilicate salts as catalysts in phenol tetrahydropyranylation and depyranylation. G. Romanelli, J. Autino, M. Blanco, L. Pizzio. *Appl. Catal. A Gen.* **2005**; 295: 209-215.
31. Keggin heteropolyacid-based catalysts for the preparation of substituted ethyl β -arylamino crotonates, intermediates in the synthesis of 4-Quinolones. L. Pizzio, G. Romanelli, P. Vázquez, J. Autino, M. Blanco, C. Cáceres. *Appl. Catal. A Gen.* **2006**; 308 (1): 153-160.
32. Solvent-free approach to 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-(thio)ones: Biginelli reaction catalyzed by a Wells-Dawson reusable heteropolyacid. G. Romanelli, A. Sathicq, J. Autino, H. Thomas, G. Baronetti. *Synth. Commun.* **2007**; 37 (22): 3907-3916.
33. Silicagel-supported $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$: A reusable catalyst to prepare Diphenylmethyl (DPM) ethers. G. Romanelli, D. Ruiz, H. Bideberripe, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas. *Arch. Org. Chem.- Arkivoc* **2007**; (ix): 1-8.
34. Synthesis and characterization of Fe- and Cu-doped molybdovanadophosphoric acids and their application in catalytic oxidation. P. Villabrille, G. Romanelli, L. Gassa, P. Vázquez, C. Cáceres. *Appl. Catal. A Gen.* **2007**; 324 (1-2): 69-76.
35. Supported trifluoromethanesulfonic acid as catalyst in the synthesis of Flavone and Chromone derivatives. D. Bennardi, G. Romanelli, J. Autino, L. Pizzio. *Appl. Catal. A Gen.* **2007**; 324 (1-2): 62-68.
36. Synthesis of substituted Flavones and Arylchromones using P and Si Keggin heteropolyacids as catalysts. D. Bennardi, G. Romanelli, J. Jios, P. Vázquez, C. Cáceres, J. Autino. *Heterocycl. Commun.* **2007**; 13 (1): 77-81.

37. Vanadium-substituted Keggin type heteropolyacid are used for the selective oxidation of sulfides to sulfoxides and sulfones using hydrogen peroxide. G. Romanelli, D. Bennardi, V. Palermo, P. Vázquez, P. Tundo. *Lett. Org. Chem.* **2007**; 4 (8): 544-549.
38. Heterocyclic amine salts of Keggin heteropolyacids used as catalyst for the selective oxidation of sulfides to sulfoxides. A. Sathicq, G. Romanelli, V. Palermo, P. Vázquez, H. Thomas. *Tetrahedron Lett.* **2008**; 49 (9): 1441-1444.
39. Transesterification of β -ketoesters catalyzed by hybrid materials based on silica sol-gel. G. Sathicq, L. Musante, G. Pasquale, G. Romanelli, J. Autino, H. Thomas, P. Vázquez. *Catal. Today* **2008**; 133-35: 455-460.
40. Silica-supported aluminum chloride as catalyst for the tetrahydropyranylation of thymol. R. Cámara, R. Rimada, G. Romanelli, J. Autino, P. Vázquez. *Catal. Today* **2008**; 133-35: 822-827.
41. Arene and Phenol oxidation with hydrogen peroxide using 'sandwich' type substituted polyoxometalates as catalysts. G. Egusquiza, G. Romanelli, C. Cabello, C. Botto, H. Thomas. *Catal. Commun.* **2008**; 9 (1): 45-50.
42. Supported heteropolycompounds as ecofriendly catalysts for 2,6-Dimethylphenol oxidation to 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone. P. Villabrille, G. Romanelli, P. Vázquez, C. Cáceres. *Appl. Catal. A Gen.* **2008**; 334 (1-2): 374-388.
43. Deuterium isotopic effect on ^{13}C -NMR chemical shifts of 1-(2-hydroxyphenyl)-3-aryl-1,3-propanodiones: Hydrogen bond and substituted effects. N. Buceta, C. Della Védova, G. Romanelli, J. Autino, J. Jios. *J. Mol. Struct.* **2008**; 878 (1-3): 50-59.
44. Multiphase oxidation of aniline to nitrosobenzene with hydrogen peroxide catalyzed by heteropolyacids. P. Tundo, G. Romanelli, P. Vázquez, P. Loris, F. Aricó. *Synlett* **2008**; 667-670.
45. Synthesis of substituted Flavones and Chromones using a Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst. D. Bennardi, G. Romanelli, J. Jios, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas. *Arch. Org. Chem.- Arkivoc* **2008**; (xi): 123-130.
46. QSAR modeling of the interaction of flavonoids with GABA (A) receptor. P. Duchowicz, M. Vitale, E. Castro, J. Autino, G. Romanelli, D. Bennardi. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**; 43 (8): 1593-1602.
47. Phenol and naphthol oxidation to quinones with hydrogen peroxide using vanadium-substituted Keggin heteropolyacid as catalyst. G. Romanelli, P. Villabrille, P. Vázquez, C. Cáceres, P. Tundo. *Lett. Org. Chem.* **2008**; 5 (5): 332-335.
48. A simple and mild acylation of alcohols, phenols, amines, and thiols with a reusable heteropolyacid catalyst $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62} \cdot 24 \text{H}_2\text{O}$. G. Romanelli, D. Bennardi, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas. *E-J. Chem.* **2008**; 5 (3): 641-647.
49. Efficient microwave solvent-free synthesis of Flavones, Chromones, Coumarins and Dihydrocoumarins. D. Bennardi, D. Ruiz, G. Romanelli, G. Baronetti, H. Thomas, J. Autino. *Lett. Org. Chem.* **2008**; 5 (8): 607-615.
50. QSAR prediction of inhibition of aldose reductase for flavonoids. A. Mercader, P. Duchowicz, F. Fernández, E. Castro, D. Bennardi, J. Autino, G. Romanelli. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**; 16 (15): 7470-7476.
51. Direct esterification of cinnamic acids with phenols and imidoalcohols: a simple, heteropolyacid-catalyzed procedure. D. Ruiz, G. Romanelli, D. Bennardi, G. Baronetti, H. Thomas, J. Autino. *Arkivoc* **2008**; (12): 269-276.
52. Trifluoromethanesulfonic acid supported on carbon used as catalysts in the synthesis of flavones and chromones. D. Bennardi, G. Romanelli, J. Autino, L. Pizzio. *Catal. Commun.* **2009**; 10: 576-581.
53. A suitable synthesis of azlactones (4-benzylidene-2-phenyloxazolin-5-ones and 4-alkylidene-2-phenyloxazolin-5-ones) catalyzed by silica-alumina supported heteropolyacids. G. Romanelli, J. Autino, P. Vázquez, L. Pizzio, M. Blanco, C. Cáceres. *Appl. Catal. A Gen.* **2009**; 352: 208-213.
54. Spectroscopic and theoretical study of 2-acetylphenyl-2-naphthoate. G. Suarez, N. Massa, A. Jubert, J. Jios, J. Autino, G. Romanelli. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2009**; 71: 1989-1998.

55. Ecofriendly liquid phase oxidation with hydrogen peroxide of 2,6-dimethylphenol to 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone catalyzed by TiO₂-CeO₂ mixed xerogels. M. Palacio, P. Villabrille, G. Romanelli, P. Vázquez, C. Cáceres. *Appl. Catal. A Gen.* **2009**; 359: 62-68.
56. QSAR analysis on *Spodoptera litura* antifeedant activities for flavone derivatives. P. Duchowicz, M. Goodarzi M. Ocsachoque, G. Romanelli, E. del V. Ortiz, J. Autino, D. Bennardi, D. Ruiz, E. Castro. *Sci. Total Environ.* **2009**; 408: 277-285.
57. Simple and friendly sulfones synthesis using aqueous hydrogen peroxide with reusable Keggin molybdenum heteropolyacid immobilized on aminopropyl-functionalized silica. V. Palermo, P. Vázquez, G. Romanelli. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**; 12: 3258-3268.
58. Alcohol acetylation with acetic acid using borated zirconia as catalyst. L. Osiglio, G. Romanelli, M. Blanco. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**; 316: 52-58.
59. Preyssler catalyst: An efficient catalyst for esterification of cinnamic acids with phenols and amidoalcohols. R. Ruiz, G. Romanelli, P. Vázquez, J. Autino. *Appl. Catal. A Gen.* **2010**; 374: 110-119.
60. Preyssler heteropolyacids H₁₄(NaP₅W₂₉MoO₁₁₀): a heterogeneous, green and recyclable catalyst used for the protection of functional groups in organic synthesis. G. Romanelli, D. Ruiz, P. Vázquez, H. Thomas, J. Autino. *J. Chem. Eng.* **2010**; 161: 355-362.
61. A theoretical-experimental study of Wells-Dawson phosphotungstic heteropolyacid: an explanation of the pseudoliquid of surface-type behavior. J. Sambeth, G. Romanelli, J. Autino, H. Thomas, G. Baronetti. *Appl. Catal. A General* **2010**; 378: 114-118.
62. A suitable preparation of *N*-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and their ring homologs with a reusable Preyssler heteropolyacid as catalyst. G. Romanelli, D. Ruiz, J. Autino, H. Giaccio. *Mol. Divers.* **2010**; 14: 803-807.
63. Multiphase oxidation of alcohols and sulfides with hydrogen peroxide catalyzed by heteropolyacids. P. Tundo, G. Romanelli, P. Vázquez, F. Aricò. *Catal. Commun.* **2010**; 11: 1181-1184.
64. Al₁₃-[X-Mo/WOn] (X=Al, Co, V, P) composites as catalysts in clean oxidation of aromatic sulfides. M. Muñoz, G. Romanelli, L. Botto, C. Cabello, C. Lamonier, C. Capron, P. Baranek, E. Payen. *Appl. Catal. B: Environ.* **2010**; 100: 254-263.
65. An efficient catalytic route for the preparation of silyl ethers using alumina-supported heteropolyoxometalates. P. Villabrille, G. Romanelli, N. Quaranta, P. Vázquez. *Appl. Catal. B: Environ.* **2010**; 96: 379-386.
66. Comparative study of the catalytic preparation of flavones using Keggin heteropolyacids under homogeneous, heterogeneous and solvent free conditions. D. Bennardi, G. Romanelli, J. Autino, L. Pizzio, P. Vázquez, C. Cáceres, M. Blanco. *React. Kinet. Mech. Catal.* **2010**; 100: 165-174.
67. Sustainable synthesis of flavonoid derivatives, QSAR study and insecticidal activity against the fall armyworm, *Spodoptera frugiperda* (Lep.: Noctuidae). G. Romanelli, E. Virla, P. Duchowicz, A. Gaddi, D. Ruiz, D. Bennardi, E. Del Valle Ortiz, J. Autino. *J. Agric. Food Chem.* **2010**; 58: 6290-6295.
68. An Efficient one-step Hantzsch multicomponent synthesis of 1,4-dihydropyridines via a Wells-Dawson heteropolyacid catalyst under solvent-free conditions. A. Sathicq, G. Romanelli, A. Ponzinibbio, G. Baronetti, H. Thomas. *Lett. Org. Chem.* **2010**; 7: 511-518.
69. Keggin heteropolycompounds as catalysts for liquid-phase oxidation of sulfides to sulfoxides/sulfones by hydrogen peroxide. G. Romanelli, P. Villabrille, C. Cáceres, P. Vázquez, P. Tundo. *Catal. Commun.* **2011**; 12: 726-730.
70. Synthesis of chalcones catalyzed by aminopropylated silica sol-gel under solvent-free conditions. G. Romanelli, G. Pasquale, A. Sathicq, H. Thomas, J. Autino, P. Vázquez. *J. Mol. Catal. A: General* **2011**; 340: 24-32.
71. Solvent-free synthesis of functionalized pyridine derivatives using Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst. L. Sánchez, G. Sathicq, J. Jios, G. Baronetti, H. Thomas, G. Romanelli. *Tetrahedron Lett.* **2011**; 52: 4412-4416.
72. Doped Keggin heteropolyacids as catalysts in sulfide oxidation. V. Palermo, A. Sathicq, P. Vázquez, H. Thomas, G. Romanelli. *React. Kinet. Mech. Catal.* **2011**; 104: 181-195.

73. Wells–Dawson heteropolyacid as reusable catalyst for sustainable synthesis of flavones. D. Bennardi, G. Romanelli, Á. Sathicq, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas. *Appl. Catal. A General* **2011**; 404 (1-2): 68-73.
74. Simple halogen-free synthesis of aryl cinnamates using Mo-Keggin heteropoly acids as catalyst. V. Palermo, D. Ruiz, J. Autino, P. Vázquez, G. Romanelli. *Pure Appl. Chem.* **2012**; 84: 529-540.
75. Borated zirconia modified with ammonium metatungstate as catalyst in alcohol acetylation. L. Osiglio, G. Sathicq, G. Romanelli, M. Blanco. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**; 359: 97-103.
76. $H_6P_2W_{12}O_{62} \cdot 24H_2O$ Supported on silica: a powerful and reusable catalyst for the synthesis of 4-Arylidene-2-Phenyl-5(4)-Oxazolones. D. Ruiz, G. Baronetti, H. Thomas, G. Romanelli. *Curr. Catal.* **2012**; 1: 67-72.
77. Efficient and suitable preparation of N-sulfonyl-1,2,3,4- tetrahydroisoquinolines and ring analogues using recyclable $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O/SiO_2$ catalyst. G. Pasquale, D. Ruiz, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas, G. Romanelli. *C. R. Chim.* **2012**; 15: 758-763.
78. Quantitative structure-activity relationships of mosquito larvicidal chalcone derivatives G. Pasquale, G. Romanelli, J. Autino, J. García, E. Ortiz, P. Duchowicz. *J. Agric. Food Chem.* **2012**; 60 (2): 692–697.
79. Catalytic upgrading of Levulinic acid to Ethyl levulinate using reusable silica-included Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst. G. Pasquale, P. Vázquez, G. Romanelli, G. Baronetti. *Catal. Commun.* **2012**; 18: 115-120.
80. Preparation, characterization and use of V_2O_5 - TiO_2 mixed xerogels as catalysts for sustainable oxidation with hydrogen peroxide of 2,3,6-trimethylphenol. M. Palacio, P. Villabrille, G. Romanelli, P. Vázquez, C. Cáceres. *Appl. Catal. A Gen.* **2012**; 417-418: 273-280.
81. Green catalytic synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo-xanthenes using recyclable mesoporous zirconia modified with tungstophosphoric acid. T. Rivera, L. Pizzio, M. Blanco, G. Romanelli. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**; 5 (3): 433-437.
82. Doped Keggin heteropolyacids as catalyst in the solvent-free, multicomponent synthesis of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. O. D'allessandro, G. Sathicq, V. Palermo, L. M. Sanchez, H. Thomas, P. Vázquez, T. Constantieux, G. Romanelli. *Curr. Org. Chem.* **2012**; 16 (23): 2763-2769.
83. Tungstophosphoric acid/zirconia composites prepared by the sol–gel method: an efficient and recyclable green catalyst for the one-pot synthesis of 14-aryl-14H dibenzo [a, j] xanthenes. T. Rivera, A. Sosa, G. Romanelli, M. Blanco, M. Blanco. *Appl. Catal. A Gen.* **2012**; 443-444: 207-213.
84. Porous modified bentonite as efficient and selective catalyst in the synthesis of 1,5-benzodiazepines. M. Muñoz, G. Sathicq, G. Romanelli, S. Hernández, C. Cabello, I. Botto, M. Capron. *J. Porous Mater.* **2013**; 20: 65-73.
85. Tungstophosphoric acid supported on zirconia: a recyclable catalyst for the green synthesis on quinoxaline derivatives under solvent-free conditions. Sosa, T. Rivera, L. Pizzio, M. Blanco, G. Romanelli. *Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem.* **2013**; 188: 1071-1079.
86. $P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ as efficient and recyclable catalyst for the ecofriendly preparation of β -aminocrotonates. L. Sánchez, G. Sathicq, G. Baronetti, H. Thomas, G. Romanelli. *Can. J. Chem.* **2013**; 91 (2): 137-142.
87. Mo-based Keggin Heteropolyacids as catalysts in the green and selective oxidation of diphenylsulfide. V. Palermo, G. Romanelli, P. Vázquez. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**; 373: 142-150.
88. Mesoporous titania/tungstophosphoric acid composites: suitable synthesis of flavones. M. Pérez, D. Ruiz, J. Autino, M. Blanco, L. Pizzio, G. Romanelli. *J. Porous Mater.* **2013**; 20: 1433-1440.
89. Role of vanadium and pyridine in heteropolycompounds for the selective oxidation of alcohols with hydrogen peroxide. V. Palermo. P. Villabrille, P. Vázquez, P. Tundo, C. Cáceres, G. Romanelli. *J. Chem. Sci.* **2013**; 125 (6): 1375-1383.

90. Preyssler catalyst-promoted rapid, clean and efficient condensation reactions for 3H-1,5-benzodiazepine synthesis in solvent-free conditions. G. Pasquale, D. Ruiz, J. Jios, J. Autino, G. Romanelli. *Tetrahedron Lett.* **2013**; 54 (48): 574-579.
91. Biological activity of three alkyl cinnamates on young larvae of *Tuta absoluta*. M. Pérez, M. Haramboure, L. Mirande, G. Romanelli, M. Schneider, J. Autino. *Commun. Agric. Appl. Biol. Sci.* **2013**; 78 (2): 299-303.
92. Vanadium-substituted Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst for liquid phase oxidation of 1,4-dihydropyridine derivative. L. Sánchez, G. Sathicq, G. Baronetti, H. Thomas, G. Romanelli. *Catal. Lett.* **2014**; 144: 172-180.
93. Molecular structure, experimental and theoretical ^1H and ^{13}C NMR Chemical Shift Assignment of Cyclic and Acyclic α , β -Unsaturated Esters. N. Buceta, D. Ruiz, R. Pis Diez, G. Romanelli, J. Autino, J. Jios. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**; 27 (2): 100-113.
94. Evaluation of the catalytic activity of $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ in the selective oxidation of sulfides to the corresponding sulfoxides or sulfones. R. Frenzel, G. Sathicq, L. Pizzio, M. Blanco, G. Romanelli. *Curr. Catal.* **2014**; 3 (2): 124-130.
95. Wells-Dawson type catalyst: An efficient, recoverable and reusable solid acid catalyst for the solvent-free synthesis of benzodiazepines. G. Pasquale, D. Ruiz, G. Baronetti, H. Thomas, J. Autino, G. Romanelli. *Curr. Catal.* **2014**; 3 (2): 229-233.
96. Selective oxidation of sulfides to sulfoxides using modified Keggin heteropolyacids as catalyst. V. Palermo, A. Sathicq, P. Vázquez, G. Romanelli. *Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem.* **2014**; 189: 10.
97. Preyssler heteropolyacids encapsulated in a silica framework for an efficient preparation of fluorinated hexahydropyrimidine derivatives in solvent-free conditions. A. Sathicq, D. Ruiz, T. Constantieux, J. Rodríguez, G. Romanelli. *Synlett* **2014**; 25: 81-83.
98. La Química Verde como fuente de nuevos compuestos para el control de plagas agrícolas. E. Pérez, D. Ruiz, M. Schneider, J. Autino, G. Romanelli. *Ciencia en Desarrollo* **2014**; 4 (2): 83-89.
99. Dehydration of xylose to furfural and its valorization via different multicomponent reactions using sulfonated silica with magnetic properties as recyclable catalyst. J. Martínez, E. Nope, H. Rojas, J. Cubillos, Á. Sathicq, G. Romanelli. *Catal. Lett.* **2014**; 144 (7): 1322-1331.
100. Reductive amination of furfural over $\text{Me}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ (Me: Pt, Ir, Au) catalysts. J. Martínez, E. Nope, H. Rojas, M. Brijaldo, F. Passos, G. Romanelli. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**; 392: 235-240.
101. QSAR Analysis on Tacrine-Related Acetylcholinesterase Inhibitors. K. Wong, A. Mercader, L. Saavedra, B. Honarparvar, G. Romanelli, P. Duchowicz. *J. Biomed. Sci.* **2014**; 21: 84.
102. A study of the temperature effect on Hantzsch reaction selectivity using Mn and Ce oxides under solvent-free conditions. O. D'Alessandro, Á. Sathicq, J. Sambeth, H. Thomas, G. Romanelli. *Catal. Commun.* **2015**; 60: 65-66.
103. Green synthesis of 6-cyano-2,2-dimethyl-2-H-1-benzopyran and its subsequent enantioselective epoxidation. G. Romanelli, A. Sathicq, P. Vázquez, A. Villa, E. Alarcón, E. Grajales, J. Cubillos. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**; 398: 11-16.
104. Solvent-free multicomponent synthesis of 2-arylpyridines using *p*-sulfonic acid calix [6] arene as a reusable catalyst. Á. Sathicq, N. Liberto, S. Fernández, G. Romanelli. *C. R. Chim.* **2015**; 18 (4): 374-378.
105. Transition metal-modified polyoxometalates supported on carbon as catalyst in 2-(methylthio)-benzothiazole sulfoxidation. R. Frenzel, G. Romanelli, M. Blanco, L. Pizzio. *J. Chem. Sci.* **2015**; 127 (1): 123-132.
106. New Vanadium Keggin heteropolyacids encapsulated in a silica framework: recyclable catalysts for the synthesis of highly substituted hexahydropyrimidines under suitable conditions. V. Palermo, Á. Sathicq, T. Constantieux, J. Rodríguez, P. Vázquez, G. Romanelli. *Catal. Lett.* **2015**; 145 (4): 1022-1032.
107. Carbon-supported metal-modified lacunary tungstosilicic polyoxometallates used as catalysts in the selective oxidation of sulphides. R. Frenzel, Á. Sathicq, M. Blanco, G. Romanelli, L. Pizzio. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**; 403: 27-36.

108. Single-step synthesis of 4-phenyl and 3,4-dihydro-4- phenyl coumarins using a recyclable Preyssler heteropolyacid catalyst under solvent-free reaction conditions. A. Escobar, D. Ruiz, J. Autino, G. Romanelli. *Res. Chem. Intermed.* **2015**; 41: 10109-10123.
109. Biomass valorization derivatives: Clean esterification of 2-furoic acid using tungstophosphoric acid/zirconia composites as recyclable catalyst. A. Escobar, A. Sathicq, L. Pizzio, M. Blanco, G. Romanelli. *Process Saf. Environ. Prot.* **2015**; 98: 176-186.
110. An efficient and green catalytic method for Friedländer quinoline synthesis using tungstophosphoric acid included in a polymeric matrix. D. Bennardi, M. Blanco, L. Pizzio, J. Autino, G. Romanelli. *Curr. Catal.* **2015**; 4 (1): 65-72.
111. Quantitative Structure–Antifungal Activity Relationships for cinnamate derivatives. L. Saavedra, D. Ruiz, G. Romanelli, P. Duchowicz. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2015**; 122: 521–527.
112. Antifouling activity of green-synthesized 7-hydroxy-4-methylcoumarin. M. Pérez, M. García, D. Ruiz, J. Autino, G. Romanelli, G. Blustein. *Mar. Environ. Res.* **2016**; 113: 134-140.
113. One-pot synthesis of ferrocenyl-pyrimidones using a recyclable molibdosilicic $H_4SiMo_{12}O_{40}$ heteropolyacid. J. Jios, N. Metzler-Nolte, P. Vázquez, G. Romanelli. *Res. Chem. Intermed.* **2016**; 42: 977-986.
114. Calix[n]arenes: active organocatalysts for the synthesis of densely functionalized piperidines by one-pot multicomponent procedure. V. Palermo, A. Sathicq, N. Liberto, S. Fernandes, P. Langer, J. Jios, G. Romanelli. *Tetrahedron Lett.* **2016**; 57: 2049–2054.
115. Synthesis, characterization and catalytic evaluation of $H_3PW_{12}O_{40}$ included in acrylic acid/acrylamide polymer for the selective oxidation of sulphides. R. Frenzel, D. Morales, G. Romanelli, G. Sathicq, M. Blanco, L. Pizzio. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**; 420: 124–133.
116. Tungstophosphoric acid supported on core-shell polystyrene-silica microspheres or hollow silica spheres catalyzed trisubstituted imidazole synthesis by multicomponent reaction. M. Gorsd, G. Sathicq, G. Romanelli, L. Pizzio, M. Blanco. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**; 420: 294–302.
117. A very simple solvent-free method for the synthesis of 2- arylchromones using $KHSO_4$ as a recyclable catalyst. M. Pérez, D. Ruiz, J. Autino, A. Sathicq, G. Romanelli. *C. R. Chim.* **2016**; 19: 551-555.
118. *p*-Sulfonic acid calix [4] arene-functionalized alkyl bridged organosilica in esterification reactions. J. de Assis, P. Abranches, I. Braga, O. Zuñiga, A. Sathicq, G. Romanelli, A. Sato, S. Fernandes. *RSC Adv.* **2016**; 6: 24285-24289.
119. Solvent-free condensation reactions to synthesize five-membered heterocycles containing the sulfamide fragment. N. Arroyo, M. Rozas, P. Vázquez, G. Romanelli, M. Mirífico. *Synthesis* **2016**; 48: 1344–1352.
120. Valorization of biomass derivatives: Keggin heteropolyacids supported on titania as catalysts in the suitable synthesis of 2-phenoxyethyl-2-furoate. A. Caicedo, J. Rengifo, P. Florian, M. Blanco, G. Romanelli, L. Pizzio. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2016**; 425: 266-274.
121. Simple and ecofriendly synthesis of Dihydropyrimidinones (thiones), Dihydropyridines, and Pyridines using 3-formylchromones as substrates assisted by a recyclable Preyssler heteropolyacid. L. Sanchez, G. Pasquale, A. Sathicq, D. Ruiz, J. Jios, A. Souza, G. Romanelli. *Heteroat. Chem.* **2016**; 27: 295-305.
122. First report about the use of micellar Keggin Heteropolyacids as catalysts in the green multicomponent synthesis of Nifedipine derivatives. V. Palermo, A. Sathicq, T. Constantieux, J. Rodriguez, P. Vázquez, G. Romanelli. *Catal. Lett.* **2016**; 146: 1634-1647.
123. A Solvent-free method for synthesis of dihydroangelicins using microwaves. D. Ruiz, J. Autino, G. Romanelli. *Curr. Green Chem.* **2016**; 3: 242-247.
124. Preparation of acetates catalyzed by boric acid and/or tungstophosphoric acid-modified zirconia obtained employing polyethylene glycols as pore-forming agents. L. Osiglio, A. Sathicq, G. Romanelli, M. Blanco. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2017**; 426: 88-96.
125. Quinolines: Microwave-assisted synthesis and their antifungal, anticancer and radical scavenger properties. N. Liberto, J. Simoes, S. Silva, C. Da Silva, L. Modolo, A. DeFátima,

- L. Silva, M. Derita, S. Zachino, O. Zuñiga, G. Romanelli, S. Fernandes. *Biorg. Med. Chem.* **2017**; 25: 1153-1162.
126. Dehydration of Glucose to 5-Hydroxymethylfurfural Using LaOCl/Nb₂O₅ Catalysts in Hot Compressed Water Conditions. J. Martínez, D. Silva, E. Aguilera, H. Rojas, M. Brijaldo, F. Passos, G. Romanelli. *Catal. Lett.* **2017**; 147: 1165-1174.
127. Synthesis of mesoporous Ca-MCM catalysts and their use in suitable multicomponent synthesis of polyfunctionalized pyrans. J. Martínez, H. Rojas, A. Sathicq, G. Romanelli. *Res. Chem. Interm.* **2017**; 43: 2103-2118.
128. Synthesis of 1,4-dihydropyrimidines with immobilized urease: effect of method immobilization on magnetic supports. A. Vargas, H. Rojas, G. Romanelli, J. Martínez. *Green Process. Synth.* **2017**; 6 (4): 377-384.
129. Preyssler heteropolyacids in the self-etherification of 5-hydroxymethylfurfural to 5,5'(oxy-bis (methylene)) bis-2-furfural (OBMF) under mild reaction conditions. A. Páez, H. Rojas, O. Portilla, A. Sathicq, C. Afonso, G. Romanelli, J. Martínez. *ChemCatChem* **2017**; 9 (17): 3322-3329.
130. Activity of immobilized metallic phthalocyanines in the multicomponent synthesis of Dihydropyridine derivatives and their subsequent aromatization. L. Sánchez, A. Sathicq, G. Romanelli, L. González, A. Villa. *Mol. Catal. A: Chem.* **2017**; 435: 1-12.
131. Valorization of citrus waste: use in catalysis for the oxidation of sulfides. B. Colombo, V. Palermo, P. Vázquez, G. Romanelli. *J. Renew. Mater.* **2017**; 5 (3-4): 167-173.
132. Valorization of different wastes and their use for the design of multifunctional eco-catalysts. V. Palermo, K. Igal, M. Colombo, A. Sathicq, N. Quaranta, P. Vázquez, G. Romanelli. *Waste Biomass Valor.* **2017**; 8: 69-8.
133. Chemoselective reductive heterocyclization by controlling the binomial architecture of metal particles and acid-base properties of the support. L. Marti, L. Sánchez, J. Clement, S. Iborra, A. Corma, G. Romanelli, P. Concepción. *ACS Catal.* **2017**; 7 (12): 8255-8262.
134. Reductive amination of Levulinic acid to different pyrrolidones on Ir/SiO₂-SO₃H: elucidation of reaction mechanism. J. Martínez, L. Silva, M. Brijaldo, F. Passos, G. Romanelli. *Catal. Today* **2017**; 296: 118-126.
135. Synthesis of Biginelli adducts using a Preyssler heteropolyacid in silica matrix from biomass building block. O. Portilla, A. Sathicq, J. Martínez, S. Fernandes, T. Rezende, G. Romanelli. *Sustain. Chem. Pharm.* **2018**; 10: 50-55.
136. Novel catalyst based on mono- and di-vanadium substituted Keggin polyoxometalate incorporated in poly (acrylic acid-co-acrylamide) polymer for the oxidation of sulfides. R. Frenzel, G. Romanelli, L. Pizzio. *Mol. Catal.* **2018**; 457: 8-16.
137. QSAR studies of indoyle aryl sulfides and sulfones as reverse transcriptase inhibitors P. Duchowicz, D. Bacelo, S. Fioressi, V. Palermo, N. Ibezim, G. Romanelli. *Med. Chem. Res.* **2018**; 27: 420-428.
138. The quantitative structure-insecticidal activity relationships from plant derived compounds against chikungunya and zika *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) vector. L. Saavedra, G. Romanelli, C. Roza, P. Duchowicz. *Sci. Total Environ.* **2018**; 610-611: 937-943.
139. QSAR analysis of plant-derived compounds with larvicidal activity against Zika *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) vector using freely available descriptors. L. Saavedra, P. Duchowicz, G. Romanelli. *Pest Manag. Sci.* **2018**; 74: 1608-1615.
140. Transition metal-doped heteropolyacid catalysts for the suitable multicomponent synthesis of monastrol and bioactive related compounds. V. Palermo, P. Villabrille, A. Sathicq, P. Vázquez, G. Romanelli. *Curr. Org. Chem.* **2018**; 22: 94-100.
141. Novel bifunctional mesoporous catalysts based on Preyssler heteropolyacids for green pyrrole derivative synthesis. O. Portilla, A. Sathicq, J. Martínez, G. Romanelli, R. Luque. *Catalysts* **2018**; 8: 419.
142. New application of decaniobate salt as basic solid in the synthesis of 4H-pyrans by microwave assisted multicomponent reactions. L. Gutierrez, E. Nope, H. Rojas, A. Sathicq, G. Romanelli, J. Martínez. *Res. Chem. Interm.* **2018**; 44: 5559-5568.

143. Valorization of Oleuropein via tunable acid promoted methanolysis. L. Cavaca, C. Rodrigues, S. Simeonov, R. Gomes, J. Coelho, G. Romanelli, A. Sathicq, J. Martínez, C. Afonso. *ChemSusChem*. **2018**; 11: 2300-2305.
144. Etherification of hydroxymethylfurfural with Preyssler heteropolyacids immobilized on magnetic composites. O. Cuervo, H. Rojas, H. Santos, T. Ramalho, G. Romanelli, J. Martínez. *ChemistrySelect* **2018**; 3: 5526-5533.
145. Green and efficient synthesis of flavones and chromones using heteropolyacids as catalyst in glycerol. M. Colombo Migliorero, V. Palermo, E. Alarcón Durango, A. Villa Holguin, P. Vázquez, A. Sathicq, G. Romanelli. *Lett. Org. Chem.* **2018**; 15: 826-832.
146. Alkyl 2-furoates obtained by green chemistry procedures as suitable new antifoulants for marine protective coatings. A. Escobar, M. Pérez, Á. Sathicq, M. García, A. Paola, G. Romanelli, G. Blustein. *J. Coat. Technol. Res.* **2019**; 16 (1): 159-166.
147. Catalizadores magnéticos basados en óxidos de hierro: síntesis, propiedades y aplicaciones. Escobar, L. Pizzio, G. Romanelli. *Ciencia en Desarrollo* **2019**; 10 (1).
148. Stability and activity of Zn/MCM-41 materials in toluene alkylation: Microwave irradiation vs continuous flow. P.M. Carraro, B.S. Goldani, D. Alves, A.G. Sathicq, G.A. Eimer, G.P. Romanelli, R. Luque. *Catalysis* **2019**; 9 (2): 136.
149. Biomass derivative valorization using nano core-shell magnetic materials based on Keggin-Heteropolyacids: Levulinic acid esterification kinetic study with n-butanol Escobar, M. Blanco, J. Martínez, J. Cubillos, G. Romanelli, L. Pizzio. *J. Nanomater.* **2019**; 2019: 5710708. <https://doi.org/10.1155/2019/5710708>.
150. Furyl chalcones as new potential marine antifoulants. A. Sathicq, A. Paola, M. Pérez, O. Dalesandro, M. Garcia, J. Ruiz, G. Romanelli, G. Blustein. *Int. Biodeterior. Biodegradation* **2019**; 143: 104730.
151. Microwave-assisted multicomponent synthesis of julolidines using silica-supported calix [4] arene as heterogeneous catalyst. W. Ferreira de Paiva, I. Braga, J. de Assis, S. Bonilla Castaneda, A. Gabriel Sathicq, V. Palermob, G. Romanelli, R. Natalino M. da Silva, F. Terra Martins, G. Senra Gonçalves de Carvalho, G. Amarante, S. Fernandes. *Tetrahedron* **2019**; 75: 3740-50.
152. Volcanic ash as reusable catalyst in the green synthesis of 3H-1,5-benzodiazepines. M. Muñoz, G. Pasquale, A. Sathicq, G. Romanelli, C. Cabello, D. Gazzoli. *Green Process. Synth.* **2019**; 8 (1): 600-610.
153. Unexpected result in the catalytic solvent-free multicomponent synthesis of 2-amino-3-cyano-4H-chromene. V. Palermo, A. Sosa, T. Ribera, L. Pizzio, G. Romanelli. *OPPI* **2019**; 1-13.
154. Efficient liquid-assisted grinding selective aqueous oxidation of sulfides using supported heteropolyacid catalysts. V. Trombettoni, A. Franco, A. Sathicq, C. Len, G. Romanelli, L. Vaccaro, R. Luque. *ChemCatChem* **2019**; 11 (10): 2537-2545.
155. Green preparation of methyl cinnamate and evaluation of its antifungal activity as a potential wood preservative. E. Haug, D. Ruiz, N. Raffaelli, M. Saparrat, G. Romanelli. *Ciencia en Desarrollo* **2019**; 10 (2): 209-217.
156. A non-conformational QSAR study for plant-derived larvicides against Zika *Aedes aegypti* L. vector. L. Saavedra Reyes, G. Romanelli, P. Duchowicz. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2019**; 27 (6): 6205-6214.
157. Efficient continuous production of the biofuel additive 5-(*t*-Butoxymethyl) furfural from 5-hydroxymethylfurfural. O. Pardo Cuervo, S. Simeonov, A. Peixoto, M. Popova, H. Lazarova, J. Martínez, G. Romanelli, C. Afonso. *Energy Technol.* **2019**; 7 (11): 1900780.
158. Synthesis and characterization of nanoparticulate silica with organized multimodal porous structure impregnated with 12-phosphotungstic acid for its use in heterogeneous catalysis. D. Morales, R. Frenzel, G. Romanelli, L. Pizzio. *Mol. Catal.* **2020**; 110210.
159. Kinetics for the biodiesel production from lauric acid over Keggin heteropolyacid loaded in silica framework. L. Gallego-Villada, E. Alarcón, V. Palermo, P. Vázquez, G. Romanelli. *J. Ind. Eng. Chem.* **2020**; 92: 109-119.
160. Obtaining Protoanemonin through selective oxidation of *D*-Fructose and 5-(Hydroxymethyl) furfural in a self-catalysed reaction. J. Martínez, L. Páez, L. Gutiérrez,

- O. Pardo Cuervo, H. Rojas, G. Romanelli, J. Portilla, J. Castillo, D. Becerra. *Asian J. Org. Chem.* **2020**; 9 (12): 2184-2190.
161. Novel microwave-synthesized biomass-derived furanics as effective sustainable antifouling agents. A. Escobar, A. Paola, A. Sathicq, M. Pérez, M. García, G. Romanelli, R. Luque. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**; 8 (44): 16391-16396.
162. Solventless amide synthesis catalyzed by biogenic CaCO₃ materials. S. Chaparro, H. Rojas, J. Castillo, J. Portilla, G. Romanelli, A. Pineda, R. Luque. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**; 8 (35): 13139-13146.
163. Etherification of 5-hydroxymethylfurfural using a heteropolyacid supported on a silica matrix. O. Portilla-Zuñiga, J. Martínez, M. Casella, D. Lick, A. Sathicq, R. Luque, G. Romanelli. *Mol. Catal.* **2020**; 494: 111125.
164. Selective catalytic dehydration of xylose to furfural and fructose and glucose to 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) using Preyssler Heteropolyacid. O. Pardo Cuervo, G. Romanelli, J. Cubillos, H. Rojas, J. Martínez. *ChemistrySelect* **2020**; 5 (14): 4186-4193.
165. Heterogeneous acid catalysts prepared by immobilization of H₃PW₁₂O₄₀ on silica through impregnation and inclusion, applied to the synthesis of 3H-1, 5-benzodiazepines. M. Morales, A. Infantes-Molina, J. Lázaro-Martínez, G. Romanelli, L. Pizzio. *Mol. Catal.* **2020**; 485: 110842.
166. Keggin heteropolyacid as catalyst for olefin epoxidation: A multiphase approach. A. Sathicq, L. Pizzio, P. Vázquez, P. Tundo, F. Aricò, G. Romanelli. *Sustain. Chem. Pharm.* **2020**; 15: 100201.
167. Production of 5-hydroxymethyl-2-furan carboxylic acid by *Serratia marcescens* from crude 5-hydroxymethylfurfural. T. Muñoz, L. Rache, H. Rojas, G. Romanelli, J. Martínez, R. Luque. *Biochem. Eng. J.* **2020**; 154: 107421.
168. Titania-heteropolyacid composites (TiO₂-HPA) as catalyst for the green oxidation of trimethylphenol to 2, 3, 5-trimethyl-*p*-benzoquinone. M. Palacio, P. Villabrille, V. Palermo, G. Romanelli. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2020**; 95 (2): 321-331.
169. A non-conformational QSAR study for plant-derived larvicides against Zika *Aedes aegypti* L. vector. L. Saavedra, G. Romanelli, P. Duchowicz. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2020**, 27 (6): 6205-6214.
170. Sulfonated alumina: a suitable catalyst for furfural biomass building-block valorization through multicomponent reactions. E. Nope, D. Ruiz, A. Sathicq, G. Romanelli. *Ciencia en Desarrollo* **2021**; 12 (1).
171. Design of Fe-modified mesoporous nanostructures as efficient catalysts for microwave-assisted selective oxidations of sulfides. V. Elías, A. Sathicq, N. Cuello, R. Luque, A. Elsharif, A. Tolley, R. Luque, G. Romanelli. *Appl. Catal. A Gen.* **2021**; 615: 118027.
172. A green and reusable catalytic system based on silicopolyoxotungstovanadates incorporated in a polymeric material for the selective oxidation of sulfides to sulfones. R. Frenzel, V. Palermo, A. Sathicq, A. Elsharif, R. Luque, L. Pizzio, G. Romanelli. *Micropor. Mesopor. Mat.* **2021**; 310: 110584.
173. Alkyl carbonate derivatives of furanics: A family of bio-based stable compounds. A. Sathicq, M. Annatelli, I. Abdullah, G. Romanelli, F. Arico. *Sustain. Chem. Pharm.* **2021**; 19 (6): 100352.
174. Alternative QSAR study for unsymmetrical aromatic disulfide anti-SARS inhibitors. P. Duchowicz, S. Fioressi, G. Romanelli, D. Bacelo. *IJQSPR* **2021**; 6 (2): 47-57.
175. Insight into the conformational space of *n*-benzyl-*n*-(furan-2-ylmethyl) acetamide by NMR spectroscopy and DFT calculations. J. Montaña, A. Loaiza, G. Romanelli, I. Waele, Y. Tobón, J. Castaño. *Química Nova* **2021**; 44 (1): 1-14.
176. Microwave-assisted synthesis of 2-styrylquinoline-4-carboxylic acid derivatives to improve the toxic effect against *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. A. Luczywo, I. Sauter, T. da Silva Ferreira, M. Cortez, G. Romanelli, A. Sathicq, S. Asis. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**; 58 (3): 822-832.
177. Nanopartículas magnéticas funcionalizadas y modificadas con enlaces cruzados para mejorar la inmovilización de la invertasa A. Vargas, L. Rache, H. Rojas, G. Romanelli, J. Martínez. *Ciencia en Desarrollo* **2021**; 12 (1).

178. Whey as an alternative nutrient medium for growth of *Sporosarcina pasteurii* and its effect on CaCO_3 polymorphism and fly ash bioconsolidation. S. Chaparro, H. Rojas, G. Caicedo, G. Romanelli, A. Pineda, R. Luque, J. Martínez. *Materials* **2021**; 14 (10): 2470.
179. Precursors of tetragonal tungsten bronzes as catalysts in selective reactions: liquid phase oxidation of diphenyl sulfide and gas phase oxidation of hydrogen sulfide. M. Egusquiza, M. Soriano, M. Muñoz, G. Romanelli, J. Soriano, L. Nieto, C. Cabello. *Catal. Today* **2021**; 372: 70-81.
180. Biocatalytic transformation of furfural into furfuryl alcohol using resting cells of *Bacillus cereus*. A. Rodríguez, L. Rache, M. Brijaldo, G. Romanelli, R. Luque, J. Martínez. *Catal. Today* **2021**; 372: 220-225.
181. Hydrotalcites as catalyst in suitable multicomponent synthesis of uracil derivatives. E. Nope, Á. Sathicq, J. Martínez, H. Rojas, G. Romanelli. *Catal. Today* **2021**; 372: 126-135.
182. Mesoporous activated carbon from sunflower shells modified with sulfonic acid groups as solid acid catalyst for itaconic acid esterification. J. Alvear-Daza, G. Pasquale, J. Rengifo, L. Pizzio, G. Romanelli. *Catal. Today* **2021**; 372: 51-58.
183. New niobium heteropolyacid included in a silica/alumina matrix: Application in selective sulfoxidation. M. Colombo Migliorero, V. Palermo, P. Vázquez, G. Romanelli. *Catal. Today* **2021**; 372: 89-97.
184. Catalytic behaviour of the $\text{WO}_x\text{-ZrO}_2$ system in the clean selective oxidation of diphenyl sulfide (DPS). M. Muñoz, L.J. Mendoza-Herrera, D. Gazzoli, C. Cabello. *Catal. Today* **2021**; 372: 146-153.
185. A hybrid system bases on silica-alumina and Keggin heteropolyacids as catalyst in the suitable 2-(2-furyl)-chromones and chromanones synthesis. V. Palermo, D. Ruiz, A. Sathicq, P. Vázquez, G. Romanelli. *Ciencia en Desarrollo* **2022**.
186. Solvent-free microwave-assisted multicomponent synthesis of 4H-Chromenes using Fe_3O_4 -based hydrotalcites as bifunctional catalysts. E. Nope, A. Sathicq, J. Martínez, H. Rojas, M. Macías, J. Castillo, G. Romanelli. *ChemistrySelect* **2022**; 7 (10): e202104360.
187. On the regioselective molecular sieves-promoted oxidative three-component synthesis of fused-benzimidazoles from B-ketoesters. A. Martin, D. Cheshmedzhieva, V. Palermo, F. Liéby-Muller, G.P. Romanelli, T. Constatieux, J. Rodríguez. *C. R. Chim.* **2022**; 25 (G1): 19-29.
188. Tungstophosphoric acid/mesoporous silicas as suitable catalysts in quinoxaline synthesis. A. Sosa, V. Palermo, P. Langer, R. Luque, G. Romanelli, L. Pizzio. *Mol. Catal.* **2022**; 517: 112046.
189. B-containing hydrotalcites effectively catalyzed synthesis of 3-(Furan-2-yl) acrylonitrile derivatives via the Knoevenagel condensation. S. Mancipe, J. Castillo, M. Brijaldo, V. López, H. Rojas, M. Macías, J. Martínez, G. Romanelli. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2022**; 10 (38): 12602-12612.
190. Kinetic study of the esterification of t-cinnamic acid over Preyssler structure acid. L. Gallego-Villada, E. Alarcón, D. Ruiz, G. Romanelli. *Mol. Catal.* **2022**; 528: 112507.
191. Advances in novel activation methods to perform green organic synthesis using recyclable heteropolyacid catalysis. D. Ruiz, G. Pasquale, J. Martínez, G. Romanelli. *Green Process. Synth.* **2022**; 11 (1): 766-809.
192. Sustainable synthesis of acetals from glycerol as potential additives for biofuels under solvent-free conditions. G. Castro, A. Santos, A. Sathicq, V. Palermo, G. Romanelli, S. Fernandes. *React. Chem. Eng.* **2022**; 7 (10): 2132-2140.
193. A new series of tungstophosphoric acid-polymeric matrix catalysts: application in the green synthesis of 2-benzazepines and analogous rings. E. Aguilera Palacios, V. Palermo, A. Sathicq, L. Pizzio, G. Romanelli. *Catalysts* **2022**; 12 (10): 1155.
194. Niobium-doped phosphomolybdic acid catalyst included in silica matrix: study of stability and reactivity using different loads. M. Colombo Migliorero, V. Palermo, G. Romanelli, P. Vázquez. *Lat. Am. Appl. Res.* **2023**; 53 (1): 49-54.
195. $(\text{NH}_4)_6\text{MNMO}_9\text{O}_{32}$ as oxydesulfurization catalyst. M. Egusquiza, J. Acosta, M. Muñoz, G. Romanelli, D. Gazzoli, C. Cabello. *Lat. Am. Appl. Res.* **2023**; 53 (1): 43-48.

196. Zeolitized volcanic ashes as supports for Anderson heteropolycompound catalysts. Application in the oxidation of diphenyl sulfide. M. Muñoz, A. Pereyra, M. González, J. Monzón, G. Romanelli, C. Cabello, E. Basaldella. *Mater. Today Commun.* **2023**; 34: 105459.
197. Synthesis of *N*-substituted pyrroles catalyzed by low-cost and commercially available aluminas. O. Portilla-Zúñiga, O. Bautista-Aguilera, J. Martínez, H. Rojas, M. Macías, I. Iriepa, A. Pérez-Redondo, A. Sathicq, J. Castillo, G. Romanelli. *Catalysts* **2023**; 13: 603.
198. Transfer hydrogenation of furfural to furfuryl alcohol under microwave irradiation using mixed oxides. E. Nope, A. Sathicq, J. Martínez, G. Romanelli, R. Luque. *Chempluschem.* **2023**; 88: e202300265.
199. QSAR-guided study for the microwave-assisted synthesis of 4-methylquinoline derivatives with antimycobacterial activity. A. Luczywo, M. Soto, G. Muscia, G. Romanelli, G. Sathicq, C. González, J. Mella, M. Mellado, S. Asís. *ChemistrySelect* **2023**; 8: e202300042.
200. Levulinic acid esterification with *n*-butanol over a Preyssler catalyst in a microwave-assisted batch reactor: a kinetic study. L. Gallego-Villada, E. Alarcón, C. Cerrutti, G. Blustein, Á. Sathicq, G. Romanelli. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2023**; 62 (28): 10915-10929.
201. Increasing furfural production from xylose and directly obtaining it from corn residues using Preyssler heteropolyacid. O. Cuervo, C. González, H. Rojas, J. Martínez, G. Romanelli, A. Peixoto. *Biomass Convers. Biorefin.* **2024**; 14: 30101-30112. Published **2023**.
202. Catalysts based on nickel salt heteropolytungstates for selective oxidation of diphenyl sulfide. M. Muñoz, M. Greber, K. Ben Tayeb, C. Lamonier, C. Cabello, G. Romanelli. *Green Process. Synth.* **2023**; 12: 20230026.
203. Synthesis of acrylonitrile functionalized hydroxymethylfurfural derivatives with Mg (OH)₂ under solvent-free conditions. S. Mancipe, V. Coca, J. Castillo, H. Rojas, M. Brijaldo, C. Castañeda, J. Martínez, G. Romanelli. *C. R. Chim.* **2023**; 26 (G1): 77-87.
204. Biological activity of coumarins against *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae). F. Corzo, D. Ruiz, G. Romanelli, F. Pucci Alcaide, M. Gilabert. *Int. J. Pest Manag.* **2013**; 72 (1): 1-8.
205. *N*-Sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives: synthesis, antimicrobial evaluations, and theoretical insights. M. Rinaldi Tosi, V. Palermo, F. Giannini, M. Fernández Baldo, J. Díaz, B. Lima, G. Feresin, G. Romanelli, H. Baldoni. *Chem. Biodivers.* **2023**; 20 (11): e202300905.
206. Biochar-MgO from soursop seeds in the production of biofuel additive intermediates. V. Palermo, J.M. Camargo López, M.H. Brijaldo, S. Acevedo, S. Mancipe, J.C. Castillo, H.A. Rojas, F.B. Passos, G.P. Romanelli, J.J. Martínez. *Chempluschem.* **2023**; 88 (11): e202300401.
207. Recent contributions on heteropoly compounds as suitable catalysts in selective oxidation of organic substrates. V. Palermo, J. Martínez, G. Romanelli. *Curr. Org. Chem.* **2024**; 27 (14): 1230-1254.
208. Celulosa sulfonada como catalizador para la conversión eficiente de ácido levulínico en levulinato de etilo. R. Reynoso, G. Pasquale, D. Ruiz, L. Páez, J. Martínez, G. Romanelli. *Ciencia en Desarrollo* **2024**; 15 (1).
209. Solvent and catalysis-free microwave transesterification of β -ketoesters and its application in the production of long-chain ester monastrol derivatives. E. Aguilera, A. Sathicq, D. Lick, M. Casella, M. Murguía, L. Pizzio, G. Romanelli. *Sustain. Chem. Pharm.* **2024**; 37: 101386.
210. Sustainable production of 5-hydroxymethylfurfural from fructose and inulin using active and stable acidic ionic liquids as homogeneous and heterogeneous catalysts. L. Méndez, A. Cánepa, G. Romanelli, M. Casella, D. Lick. *Sustain. Chem Pharm.* **2024**; 39: 101576.
211. Valorization of residual lignocellulosic biomass in South America: a review. O. Pardo, C. Rosas, G. Romanelli. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2024**; 31: 33575-44607.
212. Kinetic modeling of microwave-assisted esterification for biofuel additive production: conversion of levulinic acid with pentanol using Dowex® 50WX8 catalyst. L. A. Gallego-

- Villada, E. Alarcón, Ángel G. Sathicq, G. Romanelli. *React. Kinet Mech. Catal.* **2024**; 137: 2081–2103.
213. Revisiting hydrotalcite synthesis: Efficient combined mechanochemical/coprecipitation synthesis to design advanced tunable basic catalysts. E. Nope, A. Sathicq, J. Martínez, Z. AlOthman, G. Romanelli, E. Montejano Nares, F. Ivars-Barceló, J. Zuazo, R. Luque, A. Balu. *Nanotechnol. Rev.* **2024**; 13 (1): 20240042.
214. Effect of hierarchical architecture of Nickel modified mesoporous catalysts on the Knoevenagel condensation reaction. P. Carraro, E. Nope, A. Sathicq, G. Romanelli, G. Eimer. *ChemistrySelect* **2024**; 9 (43): e202402552.
215. Microwave-assisted tandem catalyst-free production of 2-methyl furoate from furfural. M. Guerrero, Á. Sathicq, D. Lick, M. Casella, M. Legnoverde, G. Romanelli. *Sustain. Chem. Pharm.* **2024**; 41: 101703.
216. Phosphomolybdic acid-catalyzed one-pot multicomponent synthesis of 1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine derivatives. V. Palermo, J. Castillo, M. Macías, J. Martínez, P. Langer, G. Romanelli. *ChemistrySelect* **2024**; 9 (36): e202403739.
217. Utilization of deep eutectic solvents in the production of high-value compounds from biomass. A. Monroy, G. Caicedo, J. Martínez, G. Romanelli. *Biofuels Bioprod. Biorefin.* **2024**; 18 (5): 1821-1865.
218. One-pot synthesis of acidic mesoporous activated carbon obtained from Yerba Mate Twigs as suitable catalyst for the production of levulinic ester biofuel additives. J. Alvear-Daza, A. Sosa, D. Ruiz, G. Pasquale, J. Rengifo-Herrera, G. Romanelli, L. Pizzio. *Catalysts* **2024**; 14 (8): 522.
219. Task-specific ionic liquids synthesized in silica by the sol-gel method. Characterization and application to model reactions: Esterification and transesterification M. Martini, V. Palermo, G. Romanelli, C. Adam. *Next Mater.* **2025**; 6: 100290.
220. Formation of hydroxyl radicals in advanced oxidation processes for the degradation of contaminated organic matter. S. Mancipe, G. Romanelli, J. Martínez, R. Luque. *Curr. Green Chem.* **2025**; 12 (2): 117-137.
221. Microwave synthesis of butyl levulinate using a Keggin Heteropolyacid from *Eichhornia crassipes* cellulose obtained by pretreatment with *Bacillus* sp. J. Martínez, G. Caicedo, A. Monroy, A. G. Sathicq, G. Romanelli. *Appl. Sci. Eng. Prog.* **2025**; 18 (3): 7676.
222. Carbonyl-compounds as sustainable antifouling agents against *Limnoperna fortunei*. A. Sathicq, M. Pérez, M. García, G. Romanelli, G. Blustein. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* **2025**; 66: 103591.
223. Heteropolyacid-alumina composites as heterogeneous catalysts for the synthesis of organic compounds: a comprehensive review. M. Colombo, V. Palermo, A. Ponzinibbio, G. Romanelli. *Rev. Chem. Eng.* **2025**. <https://doi.org/10.1515/revce-2024-0085>.
224. Continuous flow synthesis of aldol condensation products from furfural using ternary hydrotalcites: Catalytic efficiency and selectivity. E. Nope, A. Sathicq, J. Martinez, G. Romanelli, R. Luque. *Mater. Today Chem.* **2025**; 44: 102598.
225. Microwave synthesis of alkyl levulinates using a Keggin heteropolyacid from the cellulose of *Eichhornia crassipes*. A. Monroy, A. Caicedo, H. Rojas, A. Sathicq, G. Romanelli, J. Martínez. *Biomass Conv. Bioref.* **2025**; 15: 17091-17101.
226. Use of plant biomass and agricultural waste in the production of platform molecules: Levulinic acid and derivatives. M. Escobar, V. Palermo, A. Sathicq, G. Romanelli. *Ciencia en Desarrollo* **2025**.
227. Recent applications of heteropolyacids and related compounds in heterocycles synthesis. G. Romanelli, J. Autino. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**; 6: 359-366.
228. Synthesis of dihydropyridines: patented catalysis and biological applications. L. Sánchez, G. Sathicq, H. Thomas, G. Romanelli. *Recent Pat. Catal.* **2012**; 2 (1): 119-128.
229. Heteropolycompounds as catalyst for biomass product transformation. L. Sánchez, H. Thomas, M. Climent, G. Romanelli, S. Iborra. *Catal. Rev. – Sci. Eng.* **2016**; 58: 497-586.
230. Green synthesis of pyrrole derivatives. O. Portilla, A. Sathicq, J. Martinez, G. Romanelli. *Curr. Org. Synth.* **2017**; 14: 1-18.

231. Hydrotalcites in organic synthesis: multicomponent reactions. E. Nope, G. Sathicq, J. Martinez, H. Rojas, R. Luque, G. Romanelli. *Curr. Org. Synth.* **2018**; 15 (8): 1073-1090.
232. Catalizadores magnéticos basados en óxidos de hierro: síntesis, propiedades y aplicaciones. A. Escobar, L. Pizzio, G. Romanelli. *Ciencia en Desarrollo* **2019**; 10 (1).
233. Suitable transformation of compounds present in biomass using heteropolycompounds as catalyst. V. Palermo, A. Sathicq, G. Romanelli. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**; 100362.
234. Thymol bioactivity: A review focusing on practical applications. A. Escobar, M. Pérez, G. Romanelli, G. Blustein. *Arab. J. Chem.* **2020**; 13 (12): 9243-9249.
235. Ternary hydrotalcites in the multicomponent synthesis of 4*H*-pyrans. E. Nope Vargas, A. Sathicq, J. Martínez, H. Rojas, R. Luque, G. Romanelli. *Catalysts* **2020**; 10 (1): 70.
236. Recent applications of heteropolyacids and related compounds in heterocycle synthesis. contributions between 2010 and 2020. A. Escobar, G. Blustein, R. Luque, G. Romanelli. *Catalysts* **2021**; 11 (2): 11020291.
237. Suitable multicomponent organic synthesis using heteropolycompounds as Catalysts. L. Sanchez, H. Thomas, G. Romanelli. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2015**; 12 (2): 115-126.
238. Química ecoeficiente en la UNLP. D. Ruiz, G. Romanelli. *Episteme* **2016**; 7: 8-9.



Anales de la
Asociación
Química Argentina

Reconocimiento a la Excelencia

“Premio Consagración Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024”, en el área de Tecnología de los Alimentos:

Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky

por la labor desarrollada como Académica de la Academia Nacional de Ingeniería, y de la Academia de Ingeniería de la Provincia de Buenos Aires, Profesora e Investigadora Superior de CONICET en el Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecnología de Alimentos (CIDCA; CONICET, CCT LA PLATA) de la **Universidad** Nacional de La Plata, **en la especialidad:** Propuestas tecnológicas en procesos de preservación de alimentos; valorización de subproductos y residuos de la industria alimentaria; y tratamiento de aguas residuales.

Recognition of Excellence

“Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024 Lifetime Achievement Award,” in the area of Food Technology:

Acad. Prof. Dr. Noemí Elisabet Zaritzky

for the work as a Member of the National Academy of Engineering and the Academy of Engineering of the Province of Buenos Aires, and as a Professor and Senior Researcher at CONICET in the Center for Research and Development in Food Cryotechnology (CIDCA; CONICET, CCT LA PLATA) of the National University of La Plata, specializing in: Technological proposals in food preservation processes; valorization of by-products and waste from the food industry; and wastewater treatment.

Trayectoria académica, profesional y científica de la
Acad. Prof. Dra. Noemí Elisabet Zaritzky

Academic, professional and scientific background of
Acad. Prof. Dr. Noemí Elisabet Zaritzky

Autor corresponsal: zaritzky@ing.unlp.edu.ar; zaritzkynoemi@gmail.com.

La Dra Noemi Zaritzky es Ingeniera Química egresada de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) en 1971, con solamente 20 años de edad. Comenzó su actividad de investigación en 1972 con una Beca de Iniciación del CONICET bajo la dirección del Dr. Calvelo en el Departamento de Ingeniería Química, Facultad de Ingeniería de la UNLP en el tema "Transferencia de energía y materia en sistemas dispersos". Realizó estudios de Posgrado en Ingeniería Química en la Facultad de Ingeniería de la UNLP, financiado por la Organización de Estados Americanos (OEA) con Profesores de renombre internacional, expertos en temas básicos de Ingeniería Química de las Universidades de Minnesota, California, Wisconsin de USA. Lamentablemente en 1974 el Depto. de Ingeniería Química en donde trabajó los primeros años de su Beca de Iniciación del CONICET sufrió un gravísimo incendio que lo destruyó totalmente perdiendo su lugar de trabajo. A partir de 1975, siendo Becaria de Perfeccionamiento del CONICET, se incorporó al Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecnología de Alimentos (CIDCA), Instituto creado 1973 y dirigido por el Dr. Alfredo Calvelo. El CIDCA actualmente denominado Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología de Alimentos depende de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP, del CONICET y de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC). En el CIDCA, la Dra Zaritzky se ha desempeñado trabajando con su grupo de investigación, en forma ininterrumpida desde 1975 y continúa haciéndolo actualmente.

Después de realizar el Posgrado en Ingeniería, la Dra Noemi Zaritzky completó el Doctorado en Ciencias Químicas en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires (UBA) bajo la dirección del Dr. Calvelo.

Ingresó a la Carrera del Investigador Científico del CONICET en 1976, alcanzando en 2007 la Categoría de Investigador Superior.

La actividad de investigación se ha complementado en forma ininterrumpida con actividad docente universitaria de grado que desarrolló desde 1970 en la UNLP, desempeñándose en todas las categorías docentes desde Ayudante Alumno hasta Profesor Titular (1989-2019) cargos a los cuales ha accedido por concurso de antecedentes y oposición. Ha sido durante 30 años Profesora Titular Dedicación Exclusiva de las asignaturas Transferencia de Cantidad de Movimiento (Fluidodinámica) y Transferencia de Energía y Materia, correspondientes a la carrera de Ingeniería Química de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de La Plata. También fue docente en la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP en asignaturas afines. Durante muchos años ha colaborado en el dictado de la asignatura Ingeniería de Alimentos del Departamento de Ingeniería Química. También ha dictado la asignatura de Fenómenos de Transporte en el Magister en Tecnología e Higiene de los Alimentos de la Universidad Nacional de La Plata desde su creación en el año 1999. Asimismo, ha dictado ininterrumpidamente en dicho Magister la temática de "Preservación de alimentos por bajas temperaturas". Por otra parte, ha dictado cursos de Posgrado en distintas instituciones y Universidades del país y del exterior y a profesionales en empresas en temas de su especialidad.

En la Facultad de Ingeniería de la UNLP fue Consejera Académica, estuvo a cargo del Departamento de Ingeniería Química de la Facultad de Ingeniería y ha sido Jefe de dicho Departamento entre 1992 y 1995. En el Depto de Ing. Química, fue Coordinadora del área de Fenómenos de Transferencia y de la Unidad de Investigación y Desarrollo "Procesamiento de Alimentos". Ha sido asimismo Directora del Proyecto FOMEC "Mejoramiento en Docencia de Grado y Postgrado en Ingeniería de Procesos Químicos" que permitió la construcción del Laboratorio del Departamento y la incorporación del Equipamiento para Grado y Postgrado.

La Dra Noemi Zaritzky fue Subdirectora del CIDCA, entre 1985 y 2002. Entre 2003 y 2016 ejerció el cargo de Directora del CIDCA, en dos períodos consecutivos; en ambos casos el cargo fue obtenido por concurso realizado conjuntamente por el CONICET y la UNLP. Cabe señalar que el CIDCA constituye un grupo multidisciplinario de investigación científico - tecnológica de más de 150 miembros muy reconocido en el área de Alimentos, integrado por diferentes profesionales: Bioquímicos, Químicos, Ingenieros Químicos, Ingenieros Agrónomos, Biólogos.

Durante el ejercicio de la dirección del CIDCA continuó realizando investigación, y también con la actividad docente de grado y posgrado y con la formación de recursos humanos. Cabe señalar que durante ese período en que estuvo a cargo de la dirección del CIDCA se planificó, gestionó y construyó con gran esfuerzo un nuevo sector del Edificio del Instituto el cual incluyó Planta Piloto, Laboratorios y gabinetes con financiación del CONICET. Este proyecto tuvo que llevarse a cabo en varias etapas porque los fondos no eran suficientes y fueron entregados a largo de varios años. El nuevo edificio se inauguró en 2011 y constituyó un logro importante ante la falta de espacio, para poder reubicar a becarios e investigadores y al nuevo equipamiento que se ha ido incorporando a lo largo de los años.

En 2015 fue designada Profesor Extraordinario en la categoría Emérito de la Universidad Nacional de La Plata. Desde 2019, tiene contrato *ad-honorem* como Investigador Superior Jubilado del CONICET aunque sigue trabajando activamente en investigación y desarrollo, dirigiendo Proyectos, tesis, becarios postdoctorales e investigadores asistentes, participando en Comisiones, dictando conferencias Cursos de Posgrado y realizando actividad académica.

UN RECORRIDO POR LOS TEMAS DE INVESTIGACIÓN

Las contribuciones científicas y tecnológicas de la Dra Noemi Zaritzky se centran en: el campo de la ingeniería química y la ingeniería de alimentos, en aspectos ambientales vinculados al tratamiento de aguas residuales y en la valorización de residuos de la industria alimentaria.

Las investigaciones desarrolladas tienen como objeto aplicar los principios de la ingeniería de procesos para incrementar la calidad de los alimentos, optimizar productos y procesos industriales y mejorar el medio ambiente. Estos temas tienen impacto en el medio productivo y en la sociedad.

Sus primeros temas de investigación fueron sobre transferencia de energía y materia en sistemas dispersos gas-líquido en columnas de destilación y se desarrollaron en el Departamento de Ingeniería

Química de la Facultad de Ingeniería de la UNLP. Después del incendio de dicho Departamento, al cambiar de lugar de trabajo al CIDCA en 1975 comenzó a formarse a nivel de Posgrado en el área de Ingeniería de Alimentos. Cabe señalar que en la década de 1970 el área de ingeniería de alimentos estaba poco desarrollada en el país y sus objetivos fueron fundamentalmente utilizar herramientas de Ingeniería Química, especialmente el modelado matemático, para poder analizar y optimizar procesos de la industria alimentaria; estos modelos fueron siempre validados mediante trabajos experimentales que permitieron analizar en profundidad los complejos fenómenos biológicos.

Su actividad docente ha tenido gran influencia en la temática de investigación abordada en Ingeniería de Alimentos donde ha aplicado los conocimientos sobre Fluidodinámica y reología y sobre Fenómenos de transferencia de energía y materia al procesamiento y preservación de alimentos. Ha contribuido a la formación de muchos Becarios e Investigadores. Muchos de los investigadores y Tesisistas permanecieron en el CIDCA y generaron sus propias líneas de investigación, otros lo hicieron en otras Universidades del país y varios después de doctorarse se desempeñaron en el sector industrial.

Los trabajos de investigación han sido diversos. Entre la temáticas abordadas en las que se han realizado trabajos pioneros e importantes aportes a nivel internacional, se encuentran: criopreservación de alimentos y material biológico, modelado matemático de transferencia de energía y materia en procesamiento y preservación de alimentos, reología y viscoelasticidad de materiales biopoliméricos, desarrollo de alimentos con propiedades especiales, desarrollo y caracterización de materiales biodegradables, efectividad de métodos no térmicos de preservación de alimentos, tratamiento fisicoquímico y biológico de aguas contaminadas, valorización de residuos de la industria alimentaria.

Como resultado de las investigaciones ha publicado 278 trabajos en revistas internacionales con referato, de reconocido prestigio en el área de alimentos y de medio ambiente. Dichos trabajos cuentan actualmente (año 2025) con cerca de veinte mil citas (Google Scholar).

Ha sido autora de más de 650 trabajos en Congresos y dictado 135 conferencias, tanto en el ámbito nacional como internacional. La repercusión internacional de los trabajos realizados se ve reflejada también en la publicación de 55 Capítulos de libro, por invitación de Editores extranjeros de Japón, Inglaterra, EE.UU., Irlanda, Francia, Dinamarca, Nueva Zelanda, Italia, España, Brasil en temáticas de su especialidad.

En todos los trabajos, se han utilizado las técnicas experimentales más modernas disponibles, complementadas con el modelado matemático de los procesos y la discusión conceptual de la problemática involucrada.

APORTES REALIZADOS EN LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DESARROLLADAS

Los primeros trabajos de investigación referidos a **Fenómenos de transporte en Ingeniería Química** correspondieron a la evaluación teórica y experimental de coeficientes internos y externos de

transferencia de materia en sistemas dispersos (burbujas individuales) a través de la resolución de los perfiles de concentración incluyendo circulación toroidal interna. La correlación teórica obtenida fue experimentalmente verificada y extendida al caso de esferoides oblongos (Zaritzky y Calvelo, 1979). La información obtenida fue aplicada al modelado matemático de columnas de destilación que incluye transferencia simultánea de calor y materia.

En el área de alimentos, se realizaron aportes importantes y pioneros en la literatura internacional en temas vinculados a **criopreservación**. Entre los aportes más significativos caben señalar los estudios sobre morfología y localización de cristales de hielo en tejidos, cinéticas de cristalización y recrystalización de hielo en sistemas acuosos y tisulares durante los procesos de congelación y almacenamiento congelado (Bevilacqua y col., 1979; Bevilacqua y Zaritzky, 1982; Martino y Zaritzky, 1988). En estos trabajos se emplearon técnicas histológicas de sustitución a baja temperatura para analizar mediante observación microscópica indirecta la influencia de la velocidad de congelación en la configuración de los cristales de hielo. También se analizaron transiciones vítreas en matrices amiláceas con presencia de hidrocoloides (Ferrero y col., 1993, 1996; Ferrero y Zaritzky, 2000); estos sistemas presentan problemas tecnológicos de retrogradación del almidón en la congelación, lo cual afecta su comportamiento reológico y viscoelástico (Navarro y col., 1995, 1997). Se ha profundizado el estudio de las transiciones vítreas de sistemas congelados utilizando Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), a los efectos de establecer condiciones adecuadas de almacenamiento a bajas temperaturas que minimicen los fenómenos de deterioro.

Esta línea de trabajo con trabajos pioneros en el tema, muy citados en la literatura, tiene una fuerte presencia a nivel internacional, lo cual queda demostrado a través de los capítulos de libros a los que fue invitada a contribuir como autor entre otros expertos internacionales. Cabe señalar una de sus primeras contribuciones realizadas en el libro *Managing Frozen Foods* (Zaritzky, 2000) publicado en Inglaterra. Este libro contiene 13 capítulos y fue escrito por expertos de la academia y la industria de la Unión Europea; en él hay contribuciones de Italia, Francia, Dinamarca e Inglaterra habiendo sido la única autora invitada no perteneciente a la Unión Europea. También en esta temática fue invitada por el experto internacional Dr. Da-Wen Sun (Irlanda) a escribir el Capítulo *Physical-Chemical Principles in Freezing* en el Libro *Handbook of Frozen Food Processing and Packaging* con una primera edición en 2006 y una segunda 2012 en las que contribuyeron diversos expertos internacionales (Zaritzky, 2012 a). Fue también invitada a escribir capítulos de libro a nivel internacional, sobre estos temas por editores de Inglaterra, Dinamarca, Brasil (Zaritzky, 2008, 2010, 2012 b).

Con respecto a la **criopreservación de material biológico** ha trabajado con la Dra. Santos en el modelado matemático de transferencia de energía en el enfriamiento de células reproductivas con fluidos criogénicos como el nitrógeno líquido y vapores en equilibrio. En esta línea se han publicado trabajos en colaboración con los Dres. Chirife y Sansinena (Sansinena y col., 2011, 2012, 2014; Santos y col., 2013, 2014, 2018) en los que se determinaron velocidades de enfriamiento y calentamiento en

dispositivos de criopreservación, coeficientes de transferencia térmica y transiciones vítreas de los sistemas biológicos. Las simulaciones matemáticas del proceso de criopreservación han tenido buena repercusión ya que permiten diseñar protocolos que eviten la devitrificación de las muestras y aumenten la efectividad. Otra temática que se ha abordado en profundidad es la criopreservación de semillas intermedias (no ortodoxas) que requieren una etapa de deshidratación previa al proceso de enfriamiento con nitrógeno líquido para no perder viabilidad (Graiver y col., 2011; Orjuela Palacio y col., 2019).

Una de las líneas de investigación que ha tenido impacto a nivel internacional es el **modelado matemático del desarrollo de microorganismos en alimentos**. En esta área se han realizado publicaciones a nivel internacional desde 1985 cuando prácticamente no había trabajos en la literatura sobre este tema, que luego contribuyeron a la Microbiología Predictiva. La primera Tesis Doctoral que dirigió la Dra Zaritzky realizada por la Dra. Zamora, fue sobre esa temática y recibieron un premio por el trabajo presentado en el 4to Congreso Argentino de Microbiología (1985), organizado por la Asociación Argentina de Microbiología (Zamora y Zaritzky, 1985, 1987). Se modelaron los efectos de diferentes condiciones (temperatura de refrigeración, micro-atmósfera que rodea el producto, permeabilidad de películas plásticas, preservadores químicos) en los parámetros cinéticos de desarrollo microbiano en sistemas refrigerados y en microorganismos patógenos inoculados en diferentes matrices (Giannuzzi y Zaritzky, 1996; Giannuzzi y col., 1998; Giannuzzi y col., 1999; Andres y col., 2001). También investigaron el efecto de diferentes condiciones de almacenamiento en parámetros de calidad de alimentos refrigerados (Bevilacqua y Zaritzky, 1986; Lanari y Zaritzky, 1988).

El grupo de investigación de la Dra Zaritzky junto con las Doctoras M. A. García y N. Martino ha realizado muchas contribuciones a nivel internacional en el tema de **desarrollo de películas biodegradables** a base de almidones y otros polisacáridos y la aplicación de recubrimientos comestibles para extender la vida útil de alimentos. Los trabajos publicados desde 1996 fueron pioneros a nivel internacional y son frecuentemente citados en la literatura (García y col., 1998, 2000; Mali y col., 2002, 2005; López y col., 2008). Se ha contribuido además con diversos capítulos del libro en esta temática (García y col., 2009, 2016; Zaritzky, 2011; López y col., 2015)

Un tema de investigación en el que se han desarrollado gran número de trabajos es el de **caracterización del comportamiento viscoelástico** en alimentos, en el que se han realizado trabajos relevantes a nivel internacional sobre productos lácteos y con emulsiones de bajo contenido lipídico, estabilizadas con hidrocoloides (Quintana y col., 2002; Lorenzo y col., 2008, 2015, 2018; Mori Cortés y col., 2023). La experiencia en el tema ha permitido también desarrollar productos con propiedades especiales tales como alimentos para celíacos (libres de gluten). Los estudios de microestructura y viscoelasticidad resultaron muy importantes para la optimización de las formulaciones (Lorenzo y col., 2009, 2013).

En ingeniería de alimentos, el **modelado matemático de procesos** basado en la resolución de los balances microscópicos de energía o de materia constituye una herramienta necesaria para poder

realizar diseño y optimización de operaciones de conservación y procesamiento de alimentos. Los modelos computacionales se basaron en la resolución numérica de ecuaciones diferenciales a derivadas parciales en estado transitorio para simular numéricamente los perfiles de temperatura en procesos de transferencia de energía y de concentración en transferencia de materia. En muchos casos se utilizaron propiedades termofísicas variables con la temperatura (como es en el caso de congelación y descongelación) que generaban problemas matemáticos no lineales. En los casos en que los dominios eran de geometría irregular se utilizaron programas computacionales propios basados en volúmenes de control, grilla ajustada a los contornos, y elementos finitos para la resolución numérica de las ecuaciones diferenciales. Cabe señalar que en todos los casos las simulaciones numéricas fueron siempre validados mediante trabajos experimentales y que los coeficientes de transferencia de calor y/o materia se determinaron a través de mediciones independientes, lo cual otorga mayor validez a las soluciones obtenidas. En procesos de transferencia de materia se trabajó en difusión con simultánea adsorción de colorantes en geles hidrofílicos, utilizando técnicas densitométricas para cuantificar los perfiles no estacionarios de concentración a los efectos de desarrollar un indicador integrador tiempo-temperatura para alimentos congelados (Rodríguez y Zaritzky, 1983); modelado de la difusión de dióxido de carbono gaseoso en tejidos vegetales (Bertola y col., 1990); difusión binaria y multicomponente de preservadores químicos en tejidos vegetales (Rodríguez y Zaritzky, 1986; Giannuzzi y col., 1995); incorporación de preservadores químicos en tejido cárnico y medición de coeficientes de difusión (Pinotti y col., 2002; Graiver y col., 2009).

Algunos de los problemas de modelado matemático abordados en el caso de transferencia energía fueron: procesos de congelación y almacenamiento congelado bajo oscilaciones de temperatura (Zaritzky, 1982); tratamiento térmico de sistemas heterogéneos con geometría irregular (Califano y Zaritzky, 1993); transferencia de energía en estado no estacionario en músculo bovino acoplada a simultáneos cambios de textura originados en la desnaturalización de las proteínas miofibrilares y colágeno, a los efectos de determinar condiciones óptimas tiempo-temperatura de procesamiento (Bertola y col., 1994); calentamiento y descongelación de alimentos con microondas (Campañone y Zaritzky, 2005, 2010). Se ha utilizado el método de elementos finitos para simular y optimizar el tratamiento térmico de productos cárneos acoplado a inactivación de microorganismos patógenos (Santos y col., 2008); secado de bagazo con inactivación de *Bacillus cereus* (Santos y col., 2024), congelación de productos de geometría irregular utilizando propiedades variables (Santos y col., 2010); calentamiento de crustáceos con simultánea desnaturalización proteica (Dima y col., 2012); tratamiento térmico de vegetales acoplado a inactivación enzimática de peroxidasa y lipoxigenasa para la optimización del proceso de congelación (Pérez y col., 2019). Este último trabajo ha ganado en el ámbito de la ingeniería química a nivel internacional el Premio Moulton Medal Award de Inglaterra en 2021. Dentro de las alternativas tecnológicas para mejorar la calidad de alimentos se ha trabajado no solo en la optimización de técnicas convencionales de preservación sino también en la aplicación de tecnologías más innovadoras (no térmicas) de preservación de alimentos. Algunas de la temáticas

desarrolladas son: análisis y modelado de los efectos de la radiación UV en la inactivación del patógeno *E. coli* O157:H7 (causante del síndrome urémico hemolítico), en alimentos líquidos como jugos de frutas. En paralelo se estudió el efecto de la absorptividad del sistema, el espesor de la película y el grado de agitación en la efectividad de la radiación UV, su acción sobre los niveles de nutrientes y atributos de calidad del producto y los efectos mutagénicos de la radiación aplicada (Oteiza y col., 2005; Rodríguez y col., 2017).

En el análisis de la efectividad de la aplicación de altas presiones hidrostáticas en productos cárneos, se desarrolló un proceso que incluía una etapa previa de tratamiento químico con preservadores para estabilizar los pigmentos cárneos e inhibir el desarrollo de *L. monocytogenes* (Gimenez y col., 2015, 2017). Estos trabajos formaron parte del Proyecto en colaboración con *Chinese Academy of Agricultural Sciences* (2012-2016) coordinado por el Dr. Sergio Vaudagna del ITA (INTA) Dentro de la temática de métodos no térmicos de preservación se trabajó aplicando ozono gaseoso en carnes a través de tratamientos continuos y pulsados y se analizaron sus efectos en parámetros fisicoquímicos del alimento y en la flora microbiana natural y patógena (Giménez y col., 2021, 2024).

El tratamiento de efluentes líquidos es una de las áreas de investigación, iniciada en el grupo de trabajo liderado por la Dra. Zaritzky en 1995, ligada a los aspectos ambientales. En la línea de **tratamiento fisicoquímico de efluentes** se comparó la desestabilización de efluentes emulsionados mediante la adición de diversos agentes tales como polielectrolitos naturales, sintéticos y sales floculantes, estudiando los fenómenos físico- químicos involucrados y la influencia de diferentes variables sobre las dosis óptimas a aplicar. Los estudios experimentales, se basaron en mediciones de turbidimetría, observación microscópica, titulación coloidal, microelectroforesis y potencial zeta. Se ha trabajado con diversos agentes floculantes y coagulantes determinando los mecanismos de acción en cada caso (Pinotti y Zaritzky, 2001). Trabajos más recientes permitieron investigar la utilización de quitosano como floculante y coagulante para desestabilizar efluentes emulsionados de la industria del petróleo interactuado con empresas de la zona (Pérez Calderón y col., 2018 b).

En el tema de **tratamiento biológico de efluentes** se trabajó en el diseño de reactores aerobios de barros activados para el tratamiento efluentes de la industria alimentaria, basado en la determinación de los parámetros cinéticos de degradación de sustrato por parte de la biomasa. Se abordó la problemática del desarrollo de microorganismos filamentosos que genera barros con propiedades inadecuadas de sedimentabilidad y se analizaron diversas alternativas tecnológicas para la solución de este problema. Las alternativas analizadas fueron control metabólico de bacterias filamentosas y control químico mediante la adición de agentes oxidantes. En el caso de tratamiento químico se trabajó en forma comparativa con cloro, ozono, y surfactantes a los efectos de determinar las dosis necesarias para reducir la población de microorganismos filamentosos sin afectar la biomasa floculante. En estos trabajos se utilizaron técnicas de observación microscópica acoplada con análisis de imágenes, métodos espectrofotométricos y técnicas respirométricas para evaluar la viabilidad de microorganismos que componen la biomasa (Caravelli y col., 2004, 2006).

También se aplicaron procesos combinados (biológicos y físico-químicos) de remoción de fósforo (Caravelli y col., 2010) y de sustancias tóxicas en aguas residuales a los efectos de aumentar la eficiencia del proceso. Se ha analizado el tratamiento biológico de aguas residuales contaminadas con cromo hexavalente (Ferro Orozco y col., 2008, 2011) y con fenoles (Contreras y col., 2008). Se ha investigado también la remoción biológica de disruptores endócrinos como el bisfenol A y nonilfenol polietoxilado (Ferro Orozco y col., 2016; Arturi y col., 2014).

Por otra parte, se analizaron procesos de nitrificación y desnitrificación en reactores biológicos temporalmente secuenciales (Alzate Marin y col., 2016). Los estudios continuaron con trabajos en reactores con biomasa granular más resistentes a sustancias tóxicas como el fenol y que en condiciones controladas sintetizan polihidroxialcanoatos, biopolímeros intracelulares de alto valor (Berretta Invernizzi y col., 2025).

Con el objetivo de determinar la diversidad y funciones metabólicas potenciales de la comunidad microbiana en los reactores biológicos estudiados y a través de trabajos de colaboración con el CINDEFI se realizó la extracción y amplificación de ADN genómico microbiano; la secuenciación para el posterior análisis de la diversidad bacteriana de cada muestra se realizó a través de la técnica de *next-generation sequencing* (NGS) y la información recibida fue analizada mediante técnicas bioinformáticas a partir del conjunto de datos del gen ARNr 16S (Bucci y col., 2020 a).

En el tema de **valorización de residuos de la industria alimentaria** se ha optimizado el proceso de producción de quitosano a partir de quitina extraída químicamente de residuos de exoesqueletos de crustáceos marinos patagónicos, a través de trabajos en colaboración con la Dra. J. Dima del Centro Nacional Patagónico (CENPAT). El quitosano fue caracterizado fisicoquímicamente determinando el grado de desacetilación y el peso molecular promedio. Este biopolímero catiónico fue utilizado para el tratamiento de aguas. Se sintetizaron micro- y nanopartículas de quitosano reticuladas con tripolifosfato que fueron aplicadas para la adsorción de cromo hexavalente con gran efectividad (Dima y col., 2015). También se desarrollaron partículas de quitosano obtenidas por gelación ionotrópica funcionalizadas con iones férrico para la adsorción de arsénico de aguas de consumo (Lobo y col., 2020) y funcionalizadas con calcio y fosfato para la adsorción de flúor (Lobo y col., 2024). Por otra parte, hidrogeles de quitosano y sistemas reticulados con ácido oxálico se utilizaron para la remoción de un colorante azoico reactivo en sistemas batch (Pérez y col., 2018 a, 2020) y en columnas de lecho fijo (Perez Calderón y col., 2023).

Se ha trabajado en la valorización del bagazo de la industria cervecera para su utilización en alimentos. También a partir de bagazo, se obtuvo mediante tratamientos químicos, ácido ferúlico que presenta importantes propiedades antioxidantes, el cual fue encapsulado en nano-transportadores para su utilización en tratamientos dérmicos (Bucci y col., 2020 b).

En los trabajos mencionados en las distintas líneas de investigación descriptas se han utilizado diversas técnicas experimentales entre las que se pueden mencionar: técnicas histológicas de baja

temperatura para localizar y cuantificar tamaños cristalinos de hielo en tejidos por observación microscópica; microscopía óptica acoplada con análisis de imágenes para evaluar actividad respiratoria de microorganismos sometidos a la acción de agentes químicos; reología de sistemas viscoelásticos a través de ensayos dinámicos en reómetro oscilatorio y ensayos de relajación; medición de propiedades termofísicas (conductividad térmica y calor específico); determinación de coeficientes de difusión en tejidos; calorimetría diferencial de barrido (DSC), para los estudios de gelatinización y retrogradación de almidones, desnaturalización de proteínas y determinación de temperaturas de transición vítrea; microscopía electrónica de barrido (SEM) acoplada a EDS; microscopía de fuerza atómica (AFM), microscopía confocal, difracción de rayos X, determinación de potencial zeta, técnica XANES de absorción de rayos X, espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), cromatografía gaseosa y cromatografía HPLC, espectroscopía de Fotoemisión de Rayos X (XPS); permeabilidad a gases en películas biodegradables; tratamientos de alta presión; desarrollo de técnicas de espectrofotometría de reflectancia difusa para medición de concentración de pigmentos musculares; movilidad electroforética, y titulación coloidal en emulsiones; estabilidad de emulsiones por métodos ópticos (de Dispersión múltiple estática de la radiación infrarroja), técnicas respirométricas en reactores biológicos, etc.

Cabe señalar que se han realizado trabajos en colaboración y publicaciones conjuntas con distintos grupos de investigación de Argentina interactuando con diversos investigadores (Dra. M. Campederrós en la Universidad de San Luis, Dra. S. Sgroppo y Dr. G. Ojeda de la Universidad del Nordeste, Dres. J. Chirife y M. Sansinena de la Universidad Católica de Buenos Aires; Dra. M. I. Yeannes de la Universidad de Mar del Plata; Dr. S. Vaudagna del ITA (INTA); Dra. Irma Morelli del CINDEFI, (UNLP- CONICET), Dr. J. Montanari de la Universidad de Quilmes.

La Dra. Zaritzky ha dictado más de 150 conferencias en reuniones científicas, un gran número de ellas corresponden a Conferencias Plenarias en Congresos Internacionales realizados en España, México, Brasil, Chile, Uruguay, Ecuador, Costa Rica, Venezuela, Colombia. Algunas de las conferencias plenarias invitadas más recientes han sido en el *3rd International Congress of Chemical Engineering* y Primer Congreso Iberoamericano de Ingeniería Química. Santander España (2019); en el X Congreso Argentino de Ingeniería Química (CAIQ 2019); en el VI Simposio Internacional Agroalimentario SIAL19, (2019) en Montería-Córdoba, Colombia.

Ha dictado más de 50 Cursos de Posgrado en universidades e instituciones del país (Instituto Argentino de Siderurgia, Fundación Favaloro, UTN, Universidad Nacional de La Plata, de Salta, de Cuyo, del Centro de la Provincia de Buenos Aires, de Entre Ríos, Especialización en Calidad Industrial en Alimentos, INCALIN-INTI-Universidad Nacional de San Martín), en empresas a profesionales (Molinos Río de La Plata, YTEC, etc.) y en el exterior.

ACTUACIÓN CIENTÍFICA EN EL ÁMBITO INTERNACIONAL

Ha sido Coordinador Nacional de la Red Iberoamericana de Propiedades Físicas de Alimentos para

el Diseño Industrial (RIPFADI), perteneciente al Programa CYTED Ciencia y Tecnología para el Desarrollo entre 1993 y 1998. Esta actividad le ha permitido el intercambio de conocimientos y le ha brindado la posibilidad de realizar posteriormente trabajos científicos conjuntos con grupos de investigación de países de América y Europa a través de Proyectos de colaboración del CYTED. Ha coordinado la actividad de investigación en Argentina de varios Proyectos CYTED relacionados fundamentalmente con propiedades físicas de alimentos. En el marco de esos Proyectos realizó estancias en diversos Institutos de Investigación, dictó Cursos de Postgrado participó en Seminarios internacionales dictando conferencias. Por otra parte, ha recibido en el CIDCA a investigadores y becarios latinoamericanos, con los cuales se realizaron trabajos de investigación conjunta, provenientes de distintas Universidades de México, Chile, Ecuador, Brasil, Colombia.

Los trabajos de investigación desarrollados a lo largo de su carrera le han permitido establecer contactos con grupos del exterior y ha dirigido varios Proyectos internacionales de investigación conjunta. En el marco de dichos Proyectos ha realizado como Investigador Invitado, diversas estancias en el exterior para trabajar en los laboratorios con equipos de última tecnología de donde surgieron publicaciones conjuntas o para dictar Cursos de postgrado. Ha dirigido diversos proyectos de cooperación internacional; con el Dr. Pedro Sanz del Instituto del Frío de Madrid, España, Proyectos CONICET-CSIC, en temas de congelación y altas presiones. En diversas oportunidades (1988, 1992, 1996, 2005, 2007) ha realizado estancias de investigación en España para trabajar con los equipos de alta presión en su laboratorio ya que en Argentina no se contaba con dicho instrumental; a partir de los resultados obtenidos se realizaron publicaciones conjuntas relevantes (Martino y col., 1998; Sanz y col., 1999; Molina y col., 2004; Fernández y col., 2007).

Ha dirigido a través de un Convenio CAPES-SECYT (2000-2001) un Proyecto conjunto con la Dra. M.V. Grossmann de la Universidad de Londrina (Brasil) a través del cual se publicaron diversos trabajos en colaboración sobre desarrollo de películas biodegradables y funcionalidad de almidones no tradicionales y ha dictado dos Cursos de Postgrado en Brasil. En esta temática ha recibido becarios del exterior que han venido de Brasil, Chile, México y Ecuador a trabajar en su laboratorio.

En colaboración con el Dr. Crispulo Gallegos de la Universidad de Huelva (España), experto europeo en reología y viscoelasticidad, dirigió un Proyecto de Cooperación con España (2000) en el que se ha trabajado en la caracterización del comportamiento viscoelástico de emulsiones de bajo contenido lipídico. En el marco de dicho proyecto realizó una estancia de trabajo como Investigador Invitado en el Laboratorio de Reología de la Universidad de Huelva. A partir de este proyecto se publicaron en forma conjunta varios trabajos viscoelasticidad y se completó una Tesis Doctoral (Quintana y col., 2002 a, b).

Ha sido titular de un Proyecto financiado por la Fundación Antorchas en el área de Química (2002-2003) en el que se realizaron investigaciones conjuntas con el Dr. Richard Hartel, de la Universidad de Wisconsin-Madison (USA), experto internacional en cristalización. Durante la estancia de la Dra. Zaritzky como Investigador Invitado en su Laboratorio trabajó en transiciones vítreas

en sistemas congelados utilizando calorimetría diferencial de barrido en un equipo de última generación y se analizó el efecto de hidrocoloides en procesos de congelación (Herrera y col., 2007).

Por otra parte, dirigió un Proyecto con el Dr. E. Rodríguez Sandoval en el que fue Profesor e Investigador Invitado en la Universidad Nacional de Colombia (Sede Medellín); se realizaron investigaciones conjuntas y dictó un Curso de Posgrado sobre Reología, Viscoelasticidad y Textura de Alimentos a nivel nacional en Colombia en 2012.

Ha sido Profesor Invitado e Investigador Visitante en la Universidad de Wisconsin (EE.UU.), Universidades de Londrina y San Pablo (Brasil), en el Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición de Madrid (España), en las Universidades Católica y de Valparaíso (Chile), en la Universidad de Ambato (Ecuador), en la Universidad de Antioquia y la Universidad Nacional de Colombia.

Además de integrar Jurados de Tesis Doctorales en diversas universidades de Argentina ha integrado jurados de Tesis Doctorales de la Universidad Católica de Chile, de la Universidad Politécnica de Valencia (España), de la Universidad Nacional de Colombia, y de la *Université d'Angers* (Francia).

A nivel internacional ha dictado Seminarios y Cursos de Posgrado en Instituto del Frío de Madrid (España), Instituto Tecnológico de Cumaná (Venezuela), Universidad Católica de Valparaíso (Chile), Universidad de Londrina (Brasil), Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Nacional de Colombia.

En 2019 ha recibido el Premio Internacional TWAS en Ciencias de la Ingeniería, que es un reconocimiento a la trayectoria científica (*Twass Award 2019 in Engineering Sciences*) otorgado por *The World Academy of Sciences for the advancement of science in developing countries*.

Forma parte del Comité Editorial de diversas revistas. Desde 2021 se desempeña como *Specialty Chief Editor* en el Journal *Frontiers in Food Science and Technology* (Food Packaging and Preservation Section), Reino Unido.

Desde 2024 es Editor Responsable de la Revista "Investigaciones Básicas y Aplicadas en Alimentos", de la Universidad Nacional de La Plata, editada en el CIDCA para publicar (*sin costo para autores ni lectores*) artículos de interés contribuyendo de esta manera a la difusión de resultados científicos y tecnológicos en el área de Alimentos.

Noemi Zaritzky ha sido destacada como uno de los científicos más citados a nivel mundial (2020, listado en la prestigiosa revista '*PLoS Biology*', <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000918>). Figura entre el 2% de los investigadores con mayor número de citas a nivel internacional.

FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS Y DIRECCIÓN DE TESIS

Con respecto a la actividad relacionada con la formación de recursos humanos cabe señalar que ha dirigido 6 Tesis de Magister y dirigido/codirigido 37 Tesis Doctorales gran parte de las mismas en las Facultad de Ciencias Exactas y de Ingeniería de la Universidad Nacional de La Plata; también de la Universidad de Buenos Aires y la Universidad Nacional del Nordeste. Ha dirigido gran número de

becarios desde su iniciación hasta que completaron su doctorado; 24 de los tesis dirigidos ingresaron como miembros de la Carrera del Investigador CONICET; muchos formaron sus propios grupos de investigación y otros tienen cargos en la industria. A través del tiempo ha formado varios grupos de trabajo que se fueron consolidando no sólo en el CIDCA sino en otras Universidades.

ACTIVIDAD TECNOLÓGICA Y DE TRANSFERENCIA

En muchas de las temáticas de investigación descriptas, las contribuciones no se han limitado al desarrollo de Tesis Doctorales y publicaciones científicas originales con impacto a nivel internacional, sino que la experiencia adquirida ha posibilitado la realización de más de 70 acciones de transferencia, trabajos de desarrollo tecnológico y de asistencia técnica al sector productivo y convenios con industrias en los que ha participado activamente.

Desde 1982 ha participado activamente en la realización de trabajos para diversas empresas en Argentina, entre las que se encuentran: SWIFT S.A., MCV, DAREX SAIC, Frigorífico Paladini, Unión Gandarese SACIA, Frigorífico Meatex, Matarazzo SAIC, Cabañas y Estancias Santa Rosa, Grace Argentina, Frigorífico Tres Cruces, Inmobal Nutrer S.A, UNILEVER Argentina, CEPAS ARGENTINAS SA, Mc Cain Argentina, ARCOR S. A., Instituto de Promoción de la Carne Vacuna Argentina, Molinos Río de La Plata, Refmar S.R. L (Chubut), *Harmony Ingredients Solutions S.A.*, NATUPLUS SRL, Danone Argentina SA, Cervecería y Maltería Quilmes S.A.I.C.A. y G , Q-Pampa etc.

También ha dirigido Proyectos de Innovación Tecnológica y de Vinculación con el Sector Productivo. En todos los casos los fondos recibidos por los trabajos realizados para el sector productivo fueron íntegramente volcados al CIDCA donde se ha utilizado para colaborar con los gastos del Instituto y para adquirir insumos y/o equipos.

Por otra parte, algunos de los desarrollos tecnológicos han sido objeto de patentamiento siendo coautora de 6 patentes concedidas, una en trámite y 3 software registrados de transferencia térmica

OTRAS ACTIVIDADES

La actividad de investigación y docencia se vio siempre complementada con tareas de gestión y coordinación en el ámbito universitario y de Ciencia y Técnica. Ha participado activamente en diversas Comisiones de la Facultad de Ingeniería (UNLP) (Comisión de Planes de Estudio, Comisión de Investigaciones y Mayor Dedicación, Comisión de Investigación y Transferencia). Ha sido Miembro del Consejo Directivo del Centro Científico Tecnológico CCT-CONICET La Plata desde su creación en 2007 hasta 2016.

A nivel nacional ha integrado el Comité de Pares para la Acreditación de Postgrados del Ministerio de Cultura y Educación; el Comité de Pares de Ingeniería de la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU) para la acreditación de las carreras de Ingeniería de Alimentos e Ingeniería Química. Ha sido Co-Coordenador del Área de Tecnología de Alimentos. FONCYT,

Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCYT) (2008-2010); Jurado para seleccionar Director de Unidades Ejecutoras del CONICET. Fue designada Miembro extranjero de la Comisión de Acreditación de Pregrado (CNAP) del Ministerio de Educación de Chile de la Carrera Ingeniería Civil Química de la Universidad de Santiago de Chile; evaluador internacional de Proyectos de investigación y de Innovación Tecnológica en Chile y Uruguay.

En el CONICET ha sido miembro de la Comisión de Becas Internas de Ingeniería y Tecnología, de los Cuerpos Consultivos del CONICET, miembro de la Comisión Asesora de Ingeniería, Ingeniería de Procesos y Productos Industriales y Biotecnología, Coordinador de la Comisión de Tecnología, miembro de la Red Disciplinar de Ingeniería de Procesos y Productos del CONICET, Miembro de la Comisión Asesora de Ingeniería de Alimentos y Biotecnología.

Ha sido miembro de Comités Científicos en Congresos Nacionales e Internacionales, entre los cuales cito: VII Congreso Latinoamericano de Transferencia de Calor y Materia. LATCYM 1998; II Congresso de Engenharia de Processos do Mercosul. Brasil (EMPROMER 1999); IV Congreso Iberoamericano de Ingeniería de Alimentos (CIBIA IV), Chile, 2003; ISOPOW *International Symposium on the Properties of Water*, 2004; V Congreso Iberoamericano de Ingeniería de Alimentos CIBIA, México, 2005; Congreso CYTAL Argentina, 2007 (Presidente del Comité Científico); *10th International Congress on Engineering and Food*, ICEF, Chile, 2008; VII Congreso Iberoamericano de Ingeniería de Alimentos (CIBIA) Bogotá, Colombia, 2009; *11 International Symposium of the Properties of Water* ISOPOW, Querétaro, México, 2011; *XXV Interamerican Congress of Chemical Engineering*. Chile 2011, entre otros.

Fue Presidente del Comité Científico del Congreso Mundial de Ingeniería Química, *11th World Congress of Chemical Engineering* WCCE11 realizado en 2023 en Buenos Aires, siendo la primera vez que se llevaba a cabo en Argentina.

MIEMBRO ACTIVO DE ACADEMIAS NACIONALES E INTERNACIONALES

A partir de 1997 fue incorporada como Miembro Titular de la Academia de la Ingeniería de la Provincia de Buenos Aires, siendo la primera mujer en pertenecer a la misma. En diciembre de 2007 fue designada Miembro Titular a la Academia Nacional de Ingeniería de Argentina (ANI); también en esa oportunidad fue la primera mujer en ser incorporada a dicha Academia. Forma parte además del Instituto del Ambiente y del Agua de ANI. En 2017 fue designada Académica Titular de la Sección de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Argentina.

En 2020 fue nombrada Miembro Titular de TWAS *The World Academy of Sciences for the Advancement of Science in developing countries* y ha integrado el *Advisory Committee in Engineering Sciences*.

Dentro de las actividades desarrolladas en la Academia Nacional de Ingeniería, la Dra. Zaritzky, coordinó, fue autora de varios Capítulos y editó en 2024, el libro *Tecnologías de reciclado y valorización de residuos*

plásticos abordando una sobre una temática de interés, no sólo para nuestro país sino también internacional.

PREMIOS RECIBIDOS

La actividad de investigación se ha llevado a cabo en forma paralela a la docencia de grado y posgrado y a la formación de recursos humanos a través del trabajo con becarios y tesistas no solamente en la Universidad Nacional de La Plata sino también interactuando con diversas Universidades e Institutos del país y con investigadores del exterior.

La Dra. Zaritzky ha recibido numerosos premios a lo largo de su carrera, los cuales se han agrupado en: i) Premios recibidos a la trayectoria científica y ii) Premios a trabajos de investigación y desarrollo realizados en el grupo que ella dirige.

PREMIOS RECIBIDOS A LA TRAYECTORIA

Entre los premios más importantes recibidos a la trayectoria científica y tecnológica de la Dra. Zaritzky se encuentran:

- **Premio Consagración Prof. Dr. Pedro Cattaneo 2024**", en el área de Tecnología de los Alimentos otorgado por la Asociación Química Argentina. Octubre 2024. (Este premio se entrega cada 5 años).
- **Premio Konex Platino 2023 en Ciencia y Tecnología-Ciencias Agrarias y Alimentos.** Octubre 2023.
- **Premio Konex 2023 en Ciencia y Tecnología-Diploma de Honor en Ciencias Agrarias y Alimentos 2023.** (Científicos destacados década 2013-2023).
- **PREMIO ADA BYRON 2021 A LA MUJER TECNÓLOGA EN ARGENTINA otorgado a la Dra. Noemi Zaritzky.** Concurso organizado por UTN, la Universidad Católica de Córdoba (UCC) y la Universidad de Deusto (España), con el patrocinio de diversas empresas distingue a mujeres con trayectoria profesional en las áreas tecnológicas, Ingeniería y de otros campos científicos relacionados. 25 de noviembre de 2021.
- **DESIGNACIÓN DE LA DRA. NOEMI ZARITZKY COMO MIEMBRO DE TWAS** (*The World Academy of Sciences for the Advancement of Science in developing countries*). Desde 1 Enero 2020 y continúa.
- **MUJER DESTACADA 2019.** Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata. Distinción otorgada por la Municipalidad de La Plata, Dirección de Relaciones Institucionales. 29 de marzo 2019.
- **TWAS AWARD 2019 IN ENGINEERING SCIENCES (TWAS *The World Academy of Sciences for the advancement of science in developing countries*)** Premio TWAS a la Dra. Noemí Zaritzky en Ciencias de la Ingeniería. ("The TWAS Prizes are awarded to individual scientists from developing countries in recognition of an outstanding contribution to scientific knowledge") El premio TWAS se otorga a científicos individuales de países en desarrollo en reconocimiento a su sobresaliente contribución al conocimiento científico.
- **Dra. Noemí Zaritzky, designada Académica Titular de la Sección de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y**

Naturales de Argentina. 29 de setiembre de 2017. Conferencia de incorporación dictada el 27 de abril de 2018.

- **DISTINCIÓN INVESTIGADOR DE LA NACIÓN ARGENTINA - AÑO 2015 a la Doctora Noemí Elisabet ZARITZKY en reconocimiento a su destacada labor en la creación de nuevos conocimientos, la formación de recursos humanos y transferencia al medio económico-social de la producción tecnológica.** Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. Decreto 1195/2016. Presidencia de la Nación . 23 de noviembre de 2016.
- **DRA NOEMI ZARITZKY declarada PERSONALIDAD DESTACADA EN LA CIENCIA por Concejo Deliberante de la MUNICIPALIDAD DE LA PLATA.** 30 noviembre 2016.
- **PREMIO BERNARDO HOUSSAY TRAYECTORIA 2015 otorgado a la Dra. Noemí Zaritzky correspondiente al ÁREA: INGENIERÍAS, ARQUITECTURA, INFORMÁTICA.** Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación Productiva. MINCYT, agosto 2016.
- **Distinción por los aportes en Ciencia y Tecnología otorgada a la Dra Noemí Zaritzky por la COMISION DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS DE LA PCIA DE BUENOS AIRES (CIC), La Plata.** Gobernación de la Pcia. de Buenos Aires.10 de mayo de 2016.
- **Reconocimiento a la Trayectoria Profesional** otorgado por el Consejo Profesional de Ciencias Económicas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 11 de marzo de 2016. Buenos Aires.
- **Reconocimiento a Mujeres destacadas.** Otorgado por la Confederación Argentina de la Mediana Empresa (CAME). Buenos Aires, 8 de marzo 2016.
- **Premio a la Labor Científica, Tecnológica y Artística de la Universidad Nacional de La Plata 2015 entregado a la Dra Noemí Zaritzky** en la categoría Investigador Formado de la Facultad de Ingeniería. La Plata, 16 diciembre 2015.
- **PREMIO FUNDACION BUNGE Y BORN EN INGENIERIA DE PROCESOS 2015 otorgado a Noemí Zaritzky (Primera mujer en recibirlo en 50 años del Premio).**
- **Medalla de Oro. Premio a Mujeres Destacadas** otorgado por el Senado de la Provincia de Buenos Aires. Argentina. Marzo 2014.
- **Premio Consagración de la ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EXACTAS, FISICAS Y NATURALES de Argentina a la Dra. Ing. Noemí Zaritzky.** Año 2010. Sección Ingeniería-Tecnología de Alimentos. Buenos Aires. Diciembre 2010.
- **Premio Accesit de Honor a la Dra. Noemí Zaritzky por su trayectoria.** Diciembre 2009. Grupo Accesit La Plata. Pcia. Buenos Aires, Argentina.
- **Premio Mujer Destacada 2009.** Entregado a la Dra. Noemí Zaritzky por el Concejo Deliberante de la Ciudad de La Plata (marzo 2009).
- **Designación de la Dra. Noemí Zaritzky como Miembro Titular a la Academia Nacional de Ingeniería** a partir de diciembre 2007. Conferencia de incorporación dictada el 6 de noviembre del 2008.
- **Premio Bernardo Houssay a la Investigación Científica Tecnológica 2006. Categoría Investigador consolidado otorgado a la Dra. Noemí Zaritzky** en la Gran Area de Ciencias

Agrarias, de Ingenierías y Materiales. Buenos Aires, noviembre 2006.

- **Premio “ACADEMIA NACIONAL DE INGENIERIA” otorgado a la Dra. Noemí Zaritzky. Academia Nacional de Ingeniería**, 2 de noviembre 2006. El Premio Academia Nacional de Ingeniería es bienal y tiene por objeto distinguir a ingenieros que han desarrollado su actividad profesional en el país con título habilitante nacional y que se han destacado por sus obras, trabajos de investigación, publicaciones o docencia universitaria, en el campo de la ingeniería que en cada caso fijará la Academia y cuya actividad haya significado aportes de excepcional mérito para el progreso del país y para la posición del mismo en el campo internacional dentro de la materia, considerándose como premio de consagración.
- **Mención de Honor en el Primer Concurso Nacional para Mujeres Inventoras**, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial. Asociación Argentina de Inventores, Buenos Aires, 7 de abril de 1997.
- **Miembro Titular de la Academia de la Ingeniería de la Pcia. de Bs. As.** Incorporación a partir de 1997 continuando en el presente.
- **Botón de Oro de la Universidad de Machala, Ecuador**, otorgado a la Dra. Zaritzky en reconocimiento a su trayectoria científica, en el marco de VIII Jornadas Ecuatorianas de Ciencia y Tecnología de Alimentos. Noviembre de 1996.

PREMIOS RECIBIDOS A TRABAJOS Y PROYECTOS DESARROLLADOS EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR LA DRA. ZARITZKY:

Se citan cronológicamente algunos de los premios recibidos a trabajos de investigación y desarrollo en los cuales ha participado y/o dirigido, consignando en cada caso los autores de los trabajos premiados y el evento y el año:

Primer Premio del Concurso sobre Ciencia y Tecnología Alimentaria, Ed. Publitec, (N. E. Zaritzky, M. C. Añón y A. Calvelo) 1979; **Primer Premio en el 4to Congreso Argentino de Microbiología 1985** (M.C. Zamora y N.E. Zaritzky); **Premio Copal en el Primer Congreso Latinoamericano de Microbiología de Alimentos** (L. Giannuzzi y N.E. Zaritzky), 1987; **Premio Publitec al “Mejor trabajo de investigación con aplicación a la industria”** otorgado al equipo de investigación dirigido por la Dra. Noemí Zaritzky en el VIII Seminario Latinoamericano y del Caribe de Ciencia y Tecnología de Alimentos. Sociedad Uruguaya de Ciencia y Tecnología de Alimentos, Montevideo, Uruguay, 1994; **Mención de Honor en el Primer Concurso Nacional para Mujeres Inventoras**, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial, Asociación Argentina de Inventores (1997); **Premio Jorge A. Miller** al Mejor Trabajo de investigación presentado en el VIII Congreso Argentina de Ciencia y Tecnología de Alimentos (García M.A., Martino M., Zaritzky N.), 1999; **Premio LAS-DAMYC** al mejor trabajo de investigación relacionado con los aspectos microbiológicos de los alimentos y sus procesos de elaboración en el marco del VI Congreso Latinoamericano de Microbiología de Alimentos, MICROAL 2000. (Andrés S.C., Giannuzzi L. y Zaritzky N.E.); **Primer Premio AIDIS** (Asociación Argentina de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente) al trabajo: “Aplicación de análisis de imágenes en el control cinético del desarrollo de microorganismos filamentosos” (Contreras E.M., Giannuzzi L., Zaritzky N.E.) en el XII Congreso Argentino de Saneamiento y Medio Ambiente (2002); **Premio Monsanto- CONICET** al mejor proyecto de investigación edición 2004 en el área de Biotecnología y Medio Ambiente. Directora: Dra. Noemí Zaritzky (2005); **Premio Dr. Raul Trucco. Asociación Argentina de Tecnólogos Alimentarios** (Martino M., García M.A., Pinotti

A., Zaritzky N) en el X Congreso Argentino de Ciencia y Tecnología de Alimentos, 2005; **Premio a la Innovación Tecnológica del IPCV Instituto de Promoción de la Carne Vacuna**, Coll Cárdenas F., Giannuzzi L.; Zaritzky N., XI Congreso Argentino de Ciencia y Tecnología de Alimentos CYTAL, 2007. 2º Simposio Internacional de Nuevas Tecnologías. Asociación Argentina de Tecnólogos Alimentarios, 2007. **Primer Premio del concurso Nacional de Innovaciones (INNOVAR 2008)** otorgado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, en la categoría de Producto Innovador. (Andrés S.C., Pennisi Forell S.C., Ranalli N., Zaritzky N. y Califano A.N), 2008; - **Premio Nacional Arcor a la Innovación en Alimentos**, Primer Premio entregado por el Grupo Arcor y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (García A., Zaritzky N., Martino M., López O.), 2009; **Primer Premio AIDIS 2014** al trabajo: Degradación de bisfenol A en presencia de un sustrato fácilmente biodegradables en sistemas de barros activados (A.M. Ferro Orozco, E.M. Contreras, N.E. Zaritzky) 19º Congreso Argentino de Saneamiento y Medio Ambiente, Buenos Aires, 2014. **Mención de Honor a la Innovación Universidad Nacional de La Plata** (N. Zaritzky y J. Dima), 2014; **“Premio IPCVA a la Innovación Tecnológica en Carne Vacuna** (B. Giménez, N. Graiver, A. Califano, N. Zaritzky) XV Congreso Argentino de Ciencia y Tecnología de Alimentos organizado por la Asociación Argentina de Tecnólogos Alimentarios CYTAL, 2015. **Premio al mejor trabajo modalidad, Póster** del Área de Residuos Sólidos (A. Schneider Teixeira, L. Deladino y N. Zaritzky) en el II Congreso Internacional de Ciencia y Tecnología Ambiental, y II Congreso Nacional de la Sociedad Argentina de Ciencia y Tecnología Ambiental 2015. **Primer Premio en el Área: Nanoquímica y Nanotecnología**, XXXII Congreso Argentino de Química (P. Bucci, V. Santos, J. Montanari, N. Zaritzky) 2019; **PREMIO ARCOR A LA INNOVACIÓN**, organizado por la empresa ARCOR y la Secretaría de Gobierno de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación (N. Zaritzky, V. Santos, J. Orjuela, P. Bucci), 2019.

PREMIO SENIOR MOULTON MEDAL AWARD 2021, otorgado por Institution of Chemical Engineers (IChemE). Este premio internacional fue otorgado por unanimidad al trabajo Perez Calderon, Santos, Zaritzky (2019) publicado en la revista *Food and Bioproducts Processing*, y se entrega a los autores del trabajo más meritorio publicado en el último año en las revistas y libros publicados por IChemE (*Institution of Chemical Engineers*). Esta es una institución global de ingeniería con más de 35.000 miembros en más de 100 países en todo el mundo, está afiliada a *European Federation of Chemical Engineering*.

Mención especial al trabajo científico “Caso de economía circular: Generación de materiales de queratina eco-compatibles y reutilizables con aplicaciones ambientales como modelo de reconversión de la biomasa del sector avícola” Orjuela-Palacio Juliana M., Saiz Manuela, Zaritzky Noemí. Congreso INNOVA 2023, 11º Simposio Internacional de Innovación y Desarrollo de Alimentos, LATU, Montevideo, Uruguay, 27 al 29 de setiembre de 2023.

Referencias Bibliográficas de los trabajos citados

- Alzate Marin J.C., Caravelli A., Zaritzky N. Nitrification and aerobic denitrification in anoxic-aerobic sequencing batch reactor. *Bioresour. Technol.* **2016**; 200: 380-387.
- Alzate Marin J.C., Rivero S, Pinotti A., Caravelli A., Zaritzky N. Microstructural behavior of matrices based on polylactic acid and polyhydroxyalkanoates. *J. Agric. Food Chem.* **2018**; 66 (38): 10033-10040.
- Andres S., Giannuzzi L., Zaritzky N. Mathematical modelling of microbial growth in packaged refrigerated orange juice treated with chemical preservatives. *J. Food Sci.* **2001**; 66 (5): 724-728.
- Arturi T.S., Zaritzky N.E., Contreras E.M. Simple high-performance liquid chromatography-ultraviolet method to quantify the molecular size distribution of nonylphenol ethoxylates. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**; 53: 1327-1333.

- Berretta Invernizzi G., Ferro Orozco A., Zaritzky N., Caravelli A. Stable aerobic granulation for the selection of a mixed culture producing PHA at high phenol loads. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2025**. doi: 10.1002/jctb.70046.
- Bertola N., Bevilacqua A., Zaritzky N. Heat treatment effect on texture changes and thermal denaturation of proteins in beef muscle. *J. Food Process. Preserv.* **1994**; 18 (1): 31-46.
- Bertola N., Chaves A., Zaritzky N.E. Diffusion of carbon dioxide in fruits during cold storage in modified atmosphere. *Int. J. Food Sci. Technol.* **1990**; 25: 318-327.
- Bevilacqua A., Zaritzky N. Rate of pigment modifications in packaged refrigerated beef using reflectance spectrophotometry. *J. Food Process. Preserv.* **1986**; 10: 1-18.
- Bevilacqua A.E., Zaritzky N.E. Ice recrystallization in frozen beef. *J. Food Sci.* **1982**; 47: 1410-1414.
- Bevilacqua A.E., Zaritzky N.E., Calvelo A. Histological measurements of ice in frozen beef. *J. Food Technol.* **1979**; 14: 237-251.
- Bucci P., Coppotelli B., Morelli I., Zaritzky N., Caravelli A. Simultaneous heterotrophic nitrification and aerobic denitrification of wastewater in granular reactor: Microbial composition by next generation sequencing analysis. *J. Water Process Eng.* **2020 a**; 36: 101254.
- Bucci P. L., Santos M.V., Montanari J., Zaritzky N. Nanoferulic: From a by-product of the beer industry towards the regeneration of the skin. *J. Cosmet. Dermatol.* **2020 b**; pp 1-7. doi: 10.1111/jocd.13407.
- Califano A., Zaritzky N. A numerical method for simulating heat transfer in heterogeneous and irregularly shaped foodstuffs. *J. Food Process. Eng.* **1993**; 16 (3): 159-171.
- Campañone L., Zaritzky N. Mathematical analysis of microwave heating process. *J. Food Eng.* **2005**; 69: 359-368.
- Campañone L., Zaritzky N. Mathematical modeling and simulation of microwave thawing of large solid foods under different operating conditions. *FABT - Food Bioprocess Technol.* **2010**; 3 (6): 813-825.
- Caravelli A., Giannuzzi L., Zaritzky N. Effect of chlorine on filamentous micro-organisms present in activated sludge as evaluated by respirometry and INT- dehydrogenase activity. *Water Res.* **2004**; 38: 2395-2405.
- Caravelli A.H., Contreras E., Zaritzky N.E. Phosphorous removal in batch systems using ferric chloride in the presence of activated sludges. *J. Hazard. Mater.* **2010**; 177: 199-208.
- Caravelli A., Giannuzzi L., Zaritzky N. Effect of ozone on filamentous bulking in a laboratory scale activated sludge reactor using respirometry and INT dehydrogenase activity. *J. Environ. Eng.* **2006**; 132 (9): 1001-1010.
- Contreras E.M., Albertario M.E., Bertola N.C., Zaritzky N.E. Modelling phenol biodegradation by activated sludges evaluated through respirometric techniques. *J. Hazard. Mater.* **2008**; 158 (2-3): 366-374.
- Dima J., Barón P.J., Zaritzky N.E. Mathematical modeling of the heat transfer process and protein denaturation during the thermal treatment of Patagonian marine crabs. *J. Food Eng.* **2012**; 113: 623-634.
- Dima J., Sequeiros C., Zaritzky N. Hexavalent chromium removal in contaminated water using reticulated chitosan micro/nanoparticles from seafood processing wastes. *Chemosphere* **2015**; 141: 100-111.
- Fernández P.P., Martino M.N., Zaritzky N.E., Guignon B., Sanz P.D. Effects of locust bean, xanthan and guar gums on the ice crystals of a sucrose solution frozen at high pressure. *Food Hydrocoll.* **2007**; 21: 507-515.
- Ferrero C. Zaritzky N. Effect of freezing rate and frozen storage on starch-sucrose-hydrocolloid systems. *J. Sci. Food Agric.* **2000**; 80: 2149-2158.
- Ferrero C., Martino M.N., Zaritzky N.E. Stability in frozen starch pastes. Effect of freezing storage and Xanthan Gum addition. *J. Food Process. Preserv.* **1993**; 17(3): 191-211.
- Ferrero C., Martino M. Zaritzky N. Effect of hydrocolloids on starch thermal transitions, as measured by DSC. *J. Therm. Anal. Calorim.* **1996**; 47 (5): 1247-1266.
- Ferro Orozco A.M., Contreras E.M., Zaritzky N.E. Biodegradation of Bisphenol A and its metabolic intermediates by activated sludge: Stoichiometry and kinetics analysis. *Int. Biodeterior. Biodegradation* **2016**; 106: 1-9.

- Ferro Orozco A.M., Contreras E.M., Zaritzky N.E. Modelling Cr(VI) removal by a combined carbon-activated sludge system. *J. Hazard. Mater.* **2008**; 150: 46–52.
- Ferro Orozco A.M., Contreras E.M., Zaritzky N.E. Effects of combining biological treatment and activated carbon on hexavalent chromium reduction. *Bioresour. Technol.* **2011**; 102(3): 2495-2502.
- García M.A., Martino M., Zaritzky N. Lipid addition to improve barrier properties of edible starch-based films and coatings. *J. Food Sci.* **2000**; 65 (6): 941-947.
- García M.A., Pinotti A., Martino M., Zaritzky N. *Characterization of Starch and Composite Edible films and Coatings*. Chapter 6 en el Libro: *Edible films and Coatings for food Applications*. Editors: Embuscado Milda, Huber Kerry, Springer London New York, **2009**; pp169-209.
- García M.A., Zaritzky N. *Transport phenomena in films and coatings including their mathematical modeling*. Chapter 2 en el Libro: *Edible Films and Coatings: Fundamentals and Applications*. Ed. Montero García M.P., Gómez-Guillén M.C., López-Caballero M.E., Barbosa-Cánovas G.V., CRC Press, **2016**; pp.25-52.
- García M.A., Martino M., Zaritzky N. Starch based coatings: effect on refrigerated strawberry (*Fragaria ananassa*) quality. *J. Sci. Food Agric.* **1998**; 76: 411-420.
- Giannuzzi L., Zaritzky N.E. Effect of ascorbic acid, in comparison to citric and lactic acids on *Listeria monocytogenes* inhibition at refrigeration temperatures. *LWT - Food Sci. Technol.* **1996**; 29: 278-285.
- Giannuzzi L., Contreras E., Zaritzky N. Modeling the aerobic growth and decline of *Staphylococcus aureus* as affected by pH and potassium sorbate concentration. *J. Food Prot.* **1999**; 62 (4): 356-362.
- Giannuzzi L., Pinotti A., Zaritzky N. Mathematical modelling of microbial growth in packaged refrigerated beef stored at different temperatures. *Int. J. Food Microbiol.* **1998**; 39: 101-110.
- Giannuzzi L., Lombardi A., Zaritzky N. Diffusion of citric and ascorbic acids in pre-peeled potatoes and their influence on microbial growth during refrigerated storage. *J. Sci. Food Agric.* **1995**; 68: 311-317.
- Gimenez B., Graiver N., Califano A., Zaritzky N. Physicochemical characteristics and quality parameters of a beef product subjected to chemical preservatives and high hydrostatic pressure. *Meat Sci.* **2015**; 100: 179-188.
- Giménez B., Graiver N., Califano A., Zaritzky N. Quality attributes and shelf life of high-pressure preserved beef as affected by pre-treatment conditions. *Food Bioprocess Technol.* **2017**; 10 (11): 2013-2022.
- Giménez B., Graiver N., Giannuzzi L., Zaritzky N. Treatment of beef with gaseous ozone: physicochemical aspects and antimicrobial effects on heterotrophic microflora and *Listeria monocytogenes*. *Food Control* **2021**; 121: 107602. ISSN 0956-7135.
- Giménez B., Zaritzky N., Graiver N. Ozone treatment in the meat industry: a review. *Front. Food Sci. Technol.* **2024**; 4: 1351801. doi: 10.3389/frfst.2024.1351801.
- Graiver N., Pinotti A., Califano A., Zaritzky N. Mathematical modeling of the uptake of curing salts in pork meat. *J. Food Eng.* **2009**; 95 (4): 533-540.
- Graiver N., Califano A., Zaritzky N. Partial dehydration and cryopreservation of citrus seeds. *J. Sci. Food Agric.* **2011**; 91 (14): 2544-2550.
- Herrera M., M'Cann J., Ferrero C., Hagiwara T., Zaritzky N., Hartel R. Thermal, mechanical and molecular relaxation properties of frozen sucrose and fructose solutions containing hydrocolloids. *Food Biophys.* **2007**; 2 (1): 20-28.
- Lanari M.C., Zaritzky N.E. Potassium sorbate effect on pigment concentration of refrigerated beef. *J. Food Sci.* **1988**; 53: 1621-1628.
- Lobo C., Castellari J., Colman Lerner J.E., Bertola N., Zaritzky N. Functional iron chitosan microspheres synthesized by ionotropic gelation for the removal of arsenic (V) from water. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**; 164: 1575-1583.
- Lobo C.C., Colman Lerner J.E., Bertola N.C., Zaritzky N.E. Synthesis and characterization of functional calcium-phosphate-chitosan adsorbents for fluoride removal from water. *Int. J. Biol. Macromol.* **2024**; 264. doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130553.
- Lopez O.V., García M.A., Zaritzky N.E. Film forming capacity of chemically modified corn starches. *Carbohydr. Polym.* **2008**; 73: 573–581.

- Lopez O., García M.A., Zaritzky N.E. *Films based on starches*. Chapter 6. En el libro: *Functional Polymers in Food Science: From Technology to Biology*. Volume 1: Food Packaging. Editors: Spizzirri G., Cirillo G., Iemma F., Editorial Wiley, **2015**.
- Lorenzo G., Zaritzky N., Califano A. Mechanical and optical characterization of gelled matrices during storage. *Carbohydr. Polym.* **2015**; 117: 825-835.
- Lorenzo G., Zaritzky N., Califano A. *Food Gel Emulsions: Structural Characteristics and Viscoelastic Behavior*. Chapter 18 en el libro: *Polymers for Food Applications*. Springer International Publishing, **2018**.
- Lorenzo G., Zaritzky N., Califano A. Rheological analysis of emulsion-filled gels based on high acyl gellan gum. *Food Hydrocoll.* **2013**; 30: 672-680.
- Lorenzo G., Zaritzky N., Califano A. Modeling rheological properties of low-in-fat o/w emulsions stabilized with xanthan/guar mixtures. *Food Res. Int.* **2008**; 41: 487-494.
- Lorenzo G., Zaritzky N.E., Califano A.N. Rheological characterization of refrigerated and frozen non-fermented gluten free dough: effect of hydrocolloids and lipid phase. *J. Cereal Sci.* **2009**; 50 (2): 255-261.
- Mali S., Grossmann M.V., García M.A., Martino M., Zaritzky N.E. Microstructural characterization of yam starch films. *Carbohydr. Polym.* **2002**; 50 (4): 379-386.
- Mali S., Grossmann M.V., García M.A., Martino M., Zaritzky N.E. Mechanical and thermal properties of yam starch films. *Food Hydrocoll.* **2005**; 19 (1): 157-164.
- Martino M.N., Otero L., Sanz P.D., Zaritzky N. Size and location of ice crystals in pork frozen by high pressure assisted freezing as compared to classical methods. *Meat Sci.* **1998**; 50: 3: 303-313.
- Martino M.N., Zaritzky N.E. Ice crystal size modifications during frozen beef storage. *J. Food Sci.* **1988**; 53: 1631-1637, 1649.
- Molina-García A., Otero L., Martino M., Zaritzky N., Arabas J., Szczepek J., Sanz P. Ice VI freezing of meat: supercooling and ultrastructural studies. *Meat Sci.* **2004**; 66 (3): 709-718.
- Mori Cortés N., Scioli Montoto S., Ruiz M.E., Califano A.N., Zaritzky N., Lorenzo G. Rheological properties and microstructure of thermodynamically stable microemulsions as factors influencing the release rate of liposoluble vitamins. *Food Hydrocoll.* **2023**; 141: 108699.
- Navarro A., Martino M., Zaritzky N. Viscoelastic properties of starch-triglyceride systems. *J. Food Eng.* **1997**; 34 (4): 411-427.
- Navarro A.S., Martino M.N., Zaritzky N.E. Effect of freezing rate on the rheological behaviour of systems based on starch and lipid phase. *J. Food Eng.* **1995**; 26: 481-495.
- Orjuela-Palacio J., Graiver N., Santos M.V., Zaritzky N. Effect of the desiccation tolerance and cryopreservation methods on the viability of *Citrus limon* L. Burm cv. Eureka seeds. *Cryobiology* **2019**; 89: 51-59.
- Oteiza J.M., Peltzer M., Giannuzzi L., Zaritzky N. Antimicrobial efficacy of UV radiation on *Escherichia coli* O157:H7 (EDL 933) in fruit juices of different absorptivities. *J. Food Prot.* **2005**; 68 (1): 49-58.
- Pérez-Calderón J., Santos M.V., Zaritzky N. Reactive RED 195 dye removal using chitosan coacervated particles as biosorbent: analysis of kinetics, equilibrium and adsorption mechanisms. *J. Environ. Chem. Eng.* **2018a**; 6 (5): 6749-6760.
- Pérez-Calderón J., Santos M.V., Zaritzky N.E. Processing of pre-cooked frozen Brussels sprouts: heat transfer modelling as related to enzyme inactivation and quality stability. *Food Bioprod. Process.* **2019**; 118: 114-129.
- Pérez-Calderón J., Santos M.V., Zaritzky N. Optimal clarification of emulsified oily wastewater using a surfactant/chitosan biopolymer. *J. Environ. Chem. Eng.* **2018b**; 6 (4): 3808-3818.
- Pérez-Calderón J., Santos M.V., Zaritzky N. Experimental study and modelling of an azo colourant dynamic adsorption onto functional cross-linked chitosan/ceramic particles in a fixed bed column. *Can. J. Chem. Eng.* **2023**; 101 (10): 5941-5955. doi: 10.1002/cjce.24852.
- Pinotti A., Zaritzky N. Effect of aluminum sulfate and cationic polyelectrolytes on the destabilization of emulsified wastes. *Waste Manag.* **2001**; 21: 535-542.
- Pinotti A., Graiver N., Califano A., Zaritzky N. Diffusion of nitrite and nitrate salts in pork tissue in the presence of sodium chloride. *J. Food Sci.* **2002**; 67 (6): 2165-2171.
- Quintana J.M., Califano A., Zaritzky N.E., Partal, P., Franco J.M. Linear and nonlinear viscoelastic

- behavior of oil in water emulsions stabilized with polysaccharides. *J. Texture Stud.* **2002 a**; 33 (3): 215-236.
- Quintana J.M., Califano A., Zaritzky N. Microstructure and stability of non-protein stabilized oil-in-water food emulsions measured by optical methods. *J. Food Sci.* **2002 b**; 67 (3): 1130-1135.
- Rodríguez M., Oteiza J., Giannuzzi L., Zaritzky N. Evaluation of mutagenicity associated with *Escherichia coli* inactivation in UV-treated orange juice. *Toxicol. Environ. Chem.* **2017**; 99 (2): 315-330.
- Rodríguez N., Zaritzky N.E. Modeling of sulfur dioxide uptake in prepeeled potatoes of different geometrical shapes. *J. Food Sci.* **1986**; 51: 618 -622.
- Rodríguez N., Zaritzky, N.E. Development of a time-temperature integrator indicator for frozen beef. *J. Food Sci.* **1983**; 48: 1526-1531.
- Sansinena M., Santos M.V., Taminelli G., Zaritzky N. Implications of storage and handling conditions on glass transition and potential devitrification of oocytes and embryos. *Theriogenology* **2014**; 82: 373-378.
- Sansinena M., Santos M.V., Zaritzky N., Chirife J. Numerical simulation of cooling rates in vitrification systems used for oocyte cryopreservation. *Cryobiology* **2011**; 63: 32-37.
- Sansinena M., Santos M.V., Zaritzky N., Chirife J. Comparison of heat transfer in liquid and slush nitrogen by numerical simulation of cooling rates for French straws used for sperm cryopreservation. *Theriogenology* **2012**; 77 (8): 1717-1721.
- Santos M.V., Sansinena M., Chirife J., Zaritzky N. Determination of heat transfer coefficients in plastic French straws plunged in liquid nitrogen. *Cryobiology* **2014**; 69: 488-495.
- Santos M.V., Sansinena M., Chirife J., Zaritzky N. Convective heat transfer coefficients of open and closed Cryotop systems under different warming conditions. *Cryobiology* **2018**; 84: 20-26.
- Santos M.V., Zaritzky N., Califano A. Modeling heat transfer and inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 in precooked meat products in Argentina using the finite element method. *Meat Sci.* **2008**; 79: 595-602.
- Santos M.V., Sansinena M., Zaritzky N., Chirife J. Mathematical prediction of freezing times of bovine semen in straws placed in static vapor over liquid nitrogen. *Cryobiology* **2013**; 66: 30-37.
- Santos M.V., Vampa V., Califano A., Zaritzky N. Numerical simulations of chilling and freezing processes applied to bakery products in irregularly 3D geometries. *J. Food Eng.* **2010**; 100: 32-42.
- Santos M.V., Ranalli N., Orjuela-Palacio J., Zaritzky N. Brewers spent grain drying: Drying kinetics, moisture sorption isotherms, bioactive compounds stability and *Bacillus cereus* lethality during thermal treatment. *J. Food Eng.* **2024**; 364: 111796. doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2023.111796.
- Sanz P.D. de Elvira C., Martino M., Zaritzky N., Otero L., Carrasco J.A. Freezing rate simulation as an aid to reducing crystallization damage in foods. *Meat Sci.* **1999**; 52: 275-278.
- Zamora M.C., Zaritzky N.E. Modeling of microbial growth in refrigerated packaged beef. *J. Food Sci.* **1985**; 50: 1003-1006, 1013.
- Zamora M.C., Zaritzky N. Potassium sorbate inhibition of microorganisms growing on refrigerated packaged beef. *J. Food Sci.* **1987**; 52 (2): 257-262.
- Zaritzky N. *Edible Coatings to improve Food Quality and safety*. Chapter 27. En el libro: *Food Engineering Interfaces*. Editores: J.M. Aguilera, R. Simpson, D. Bermudez Aguirre, G. Barbosa Canovas, J. Welti Chanes, **2011**; pp. 631-659.
- Zaritzky N. *Factors affecting the stability of frozen foods*. Chapter 7. En el libro: *Managing Frozen Foods*. Editor: C.J. Kennedy. Editorial Woodhead Publishing Limited. Cambridge, England, **2000**; pp.111-133.
- Zaritzky N. *Chemical and physical deterioration of frozen foods*. Chapter 20 en el Libro: *Chemical Deterioration and Physical Instability of Food and Beverages*. Editors: Leif Skibsted, Jens Risbo and Mogens Andersen, Copenhagen University, Denmark. Woodhead Publishing Limited, **2010**; pp. 561-607.
- Zaritzky N. *Frozen storage*. Chapter 11 en el libro *Frozen Food Science and Technology*. Editor: Dr. Judith Evans. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, England, **2008**; pp. 224-247.
- Zaritzky N.E. Mathematical simulation of the thermal behavior of frozen meat during its storage and distribution. *J. Food Process Eng.* **1982**; 6: 15-36.

- Zaritzky N.E., Calvelo A. Internal Mass transfer coefficients within single bubbles. Theory and experiment. *Can. J. Chem. Eng.* **1979**; 57: 58-64.
- Zaritzky N. *Physical - Chemical Principles in Freezing. Chapter 1* en el libro: *Handbook of Frozen Food Processing and Packaging*. Da-Wen Sun (editor), CRC- Taylor and Francis Group., USA (Second Edition). **2012 a**; pp 3-38.
- Zaritzky N. *Biopolymers used as cryoprotectants in food freezing*. Chapter 9. En el libro *Biopolymer Engineering in Food Processing*. Ed.Telis Vania R., CRC Press.Taylor and Francis Group. **2012 b**; pages 327–384.
- Zaritzky N. *Tecnologías de reciclado y valorización de residuos plásticos: alternativas en aplicación o en desarrollo y aspectos legales*. Instituto del Ambiente. Academia Nacional de Ingeniería. **2024**. ISBN 978-987-9387-28-3. (Total 282 páginas).