

CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS FÁRMACO-ARCILLA (TIMOLOL -SEPIOLITA). I. DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX)

P. Cerezo¹, C. Aguzzi², C. Viseras¹, A. Cerezo¹

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Granada.

² Dipartimento di Chimica Farmaceutica. Università degli studi di Pavia.

Introducción

Comprobado que la sepiolita de Vicálvaro (SV) puede ser empleada como sustrato adsorbente del maleato de timolol (1), para la caracterización de los complejos se emplearon técnicas de difracción de rayos X (DRX), espectroscopía de infrarrojos (IR) y termogravimetría (ATG) lo que permitió: a) corroborar la detección y caracterización de un verdadero complejo organomineral; b) estudiar su naturaleza, es decir, deducir el tipo de enlace, fortaleza de la unión y forma en la que se encuentra la molécula de timolol, en el complejo; c) valorar cuali y cuantitativamente la pérdida de peso, atribuible al agua de hidratación de la arcilla o al propio principio activo en los casos de complejos y mezclas físicas.

La sepiolita es un filosilicato de fórmula ideal $\text{Si}_{12}\text{O}_{30}\text{Mg}_8(\text{OH})_4(\text{OH}_2)_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, con una especial morfología (2), ya que cada seis silicios de la capa tetraédrica tiene lugar una inversión de 180° , lo que origina una estructura tridimensional en fibras dando origen a canales zeolíticos interfierras de dimensiones aproximadas de $3,7 \times 10,6 \text{ \AA}$ (Figura1).

La posible entrada de la molécula orgánica en la estructura de la sepiolita originaría un verdadero complejo organomineral, que puede ser evidenciado por los difractogramas de rayos X, al valorar los cambios que sufre el espaciado d_{001} para la sepiolita.

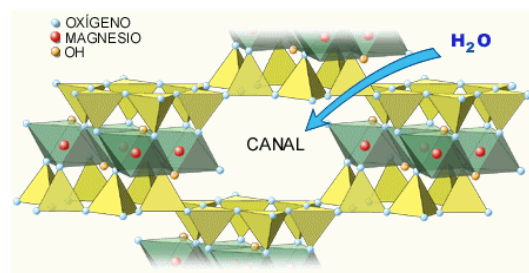


Figura 1. Estructura de la sepiolita.

Materiales y Métodos

La muestra mineral empleada fue una sepiolita (SV) procedente de Vicálvaro (Madrid), suministrada por Tolsa (España). Como sustancia activa se eligió, en base a sus propiedades fisicoquímicas, el Maleato de Timolol suministrado por los laboratorios Alcon Cusí Farma de Barcelona.

Los sedimentos obtenidos tras los ensayos de adsorción, se secaron a temperatura ambiente (mantenidos en estufa a 25°C) y se molieron en mortero de ágata, para su posterior caracterización mediante difracción de rayos X, mediante un difractómetro Philips®PW 1710 (Philips, Eindhoven, Holanda), dotado de rendija automática, radiación CuK α y monocromador de grafito. Se exploró la zona comprendida entre $2^\circ - 60^\circ 2\theta$, a una velocidad de exploración de $2^\circ/\text{minuto}$. El tratamiento del difractograma obtenido ha sido totalmente computerizado con la ayuda del programa POLVO® (Departamento de Mineralogía y Petrología, Universidad de Granada) (3).

Resultados y Discusión

Para cada una de los complejos obtenidos (variando temperatura, tiempo y concentración) se determinó el espaciado basal d_{001} de la sepiolita y se calculó el incremento respecto al espaciado de muestra mineral original (4), según la tabla 1.

Tabla 1. Valores de espaciado basal d_{001} para las muestras de adsorción con sepiolita de Vicálvaro (SV e incrementos hallados).

T ^a	Ci	t	d_{001}	?
60°C	0.1%	10'	12.3355	0,3021
		160'	12.0662	0,0328
	1%	10'	12.3355	0,3021
		160'	12.0662	0,0328
110°C	0.1%	10'	12.3355	0,3021
		160'	12.0662	0,0328
	1%	10'	12.3355	0,3021
		160'	12.0662	0,0328
200°C	0.1%	10'	12.3355	0,3021
		160'	12.0662	0,0328
	1%	10'	12.3355	0,3021
		160'	12.0662	0,0328

Tabla 2. Dispersión de los espaciados d_{001} de las muestras de adsorción de SV respecto al valor medio.

Media aritmética Espaciado d_{001}	12,20085
Desviación media	0,13465
Varianza	0,01977
Desviación típica	0,14063
C.V.:	1,15268

De la tabla 2 podemos deducir que existe muy poca dispersión de los datos de espaciado de las muestras de adsorción respecto del valor medio de la población, este resultado junto con los obtenidos tras aplicar un test de Fisher comparando filas (temperatura de desecación) y columnas (tiempo de contacto y concentración inicial) (Tabla 3), nos permite concluir que, con un 95% de probabilidad, no existen diferencias significativas por lo que estadísticamente el valor del espaciado basal en SV tras someter al ensayo de adsorción no depende ni de la

concentración inicial, ni del tiempo de contacto, ni de la temperatura previa de desecación de la arcilla, y por tanto, tampoco es dependiente de la cantidad de fármaco retenido.

Tabla 3. Test de Fisher para los valores de espaciado de las muestras de adsorción de SV.

	Suma cuadrados	g.l.	Medias de cuadrados	F	F _{tab} 95%
Líneas	0,217567	3	0,072522	0	4.8
Columnas	0	2	0	0	5.1
Residuo	0	6	0		

En la figura 2, se representan los difractogramas de las muestras de los complejos preparados en las condiciones: 0.1% y 1% a 10', correspondientes a la arcilla SV calentada a 60 y 110°C, por ser representativos del total. Se puede observar que los valores del espaciado son iguales (independientemente de las condiciones de partida), pudiendo concluir que la cantidad de fármaco retenido no afecta al espaciado.

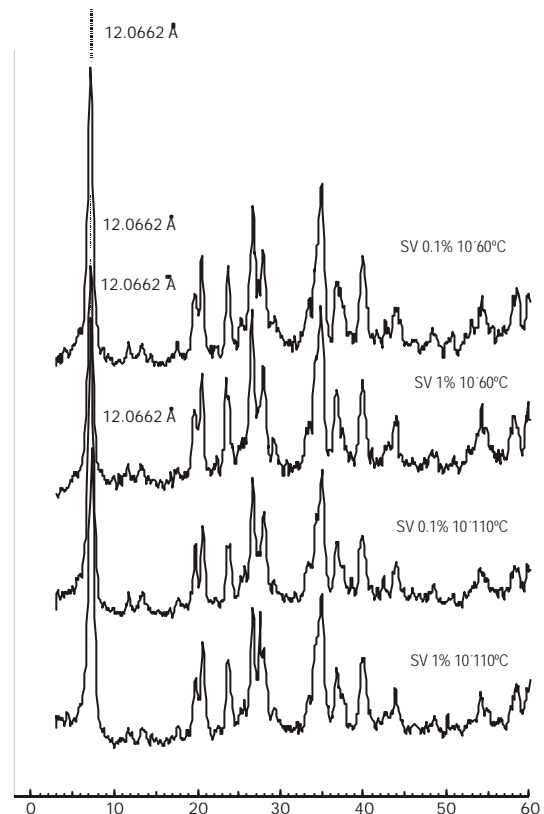


Figura 2. Difractogramas de las muestras de adsorción más representativas de SV.

Tal y como era de esperar, dado su hábito fibroso y su incapacidad de hinchamiento, no se observan en difracción de rayos X cambios estructurales importantes. Sin embargo, no se puede descartar que el timolol entre, al menos parcialmente en los canales zeolíticos de la arcilla, hecho que no obstante parece poco probable en razón del tamaño de los canales (3.7 Å x 10.6 Å) y de la molécula orgánica: 1*-2*= 13.86 Å, 3*-4*= 6,84 Å y 5*-6*= 4,37 Å, tal y como indica la figura 3.

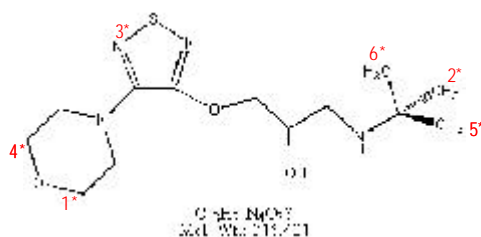


Figura 3. Dimensiones de la molécula de timolol

Podemos deducir pues que el fármaco es adsorbido en la superficie externa de la arcilla. La adsorción se produciría por atracción electrostática entre el catión amonio (grupo N-H de la cadena lateral del timolol se encuentra protonado en solución acuosa) y la superficie de la arcilla, que está cargada negativamente (grupos O y Si no compensados) (5).

Las ligeras variaciones en los valores de incremento calculados para el espaciado d_{001} , permiten aventurar que tiene lugar la entrada de agua, como agua de adsorción y/o zeolítica, en la estructura de la sepiolita. Con el fin de dilucidar esta hipótesis se llevaron a cabo estudios posteriores mediante espectroscopía de IR y termogravimetría (ATG) (6).

Bibliografía

1. Cerezo, P., Viseras, C., Aguzzi, C. y Cerezo, A. Aproximación al estudio de complejos maleato de timolol-sepiolita para su uso en farmacia. VI Congreso de la Sociedad española de Farmacia Industrial y Galénica, Granada, 2003.
2. Galán, E., Clay Minerals, 31, 446 (1996)
3. López Galindo, A., Torres Ruiz, J. y González López, J.M., Clay Miner., 31, 217 (1996)
4. Cerezo, P., Viseras, C., Aguzzi, C. y Cerezo, A. Efecto de la temperatura en el espaciado d_{001} de la sepiolita y en la pérdida de peso. VI Congreso de la Sociedad española de Farmacia Industrial y Galénica, Granada, 2003.
5. Cerezo, P., Viseras, C., Aguzzi, C. y Cerezo A. Characterization of timolol-sepiolite complexes to be used in controlled release. V Spanish-Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery, 93, Sevilla, 2002.
6. Cerezo, P., Viseras, C., Aguzzi, C. y Cerezo, A. Caracterización de complejos fármaco-arcilla (Timolol-sepiolita). II. Termogravimetría (ATG). VI Congreso de la Sociedad española de Farmacia Industrial y Galénica, Granada, 2003.

Autor de contacto:

M^{ra} del Pilar Cerezo González

mcerezo@platon.ugr.es

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Dirección: Campus de Cartuja, s/n, Granada.

Tel: 958-249551

Fax: 958-248958