

CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS FÁRMACO-ARCILLA (TIMOLOL-SEPIOLITA). II. TERMOGRAVIMETRÍA (ATG)

P. Cerezo¹, C. Aguzz², 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

Con objeto de confirmar la hipótesis de que los ligeros cambios en el espaciado basal de la sepiolita en los productos de interacción preparados con sepiolita de Vicálvaro y maleato de timolol eran debidos a la posible entrada de agua en la estructura en forma de agua adsorbida y/o agua zeolítica, se empleó la espectroscopía de IR. Tal y como se expuso en un trabajo anterior (1), en la zona del espectro donde aparece la banda de flexión o vibración del agua zeolítica y superficial (1660 cm^{-1}), encontramos un fuerte pico ascendente al restar los espectros de la mezcla física y el producto de interacción. La presencia de este pico nos informa de que en el producto de interacción la cantidad de agua adsorción y/o zeolítica se encuentra aumentada respecto a la mezcla física, por lo que se confirma la entrada de agua. Sin embargo ni la técnica de difracción de rayos X (2), ni la de espectroscopía de IR, diferencian entre agua superficial y/o zeolítica por lo que se propone un nuevo ensayo.

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 proporcionado por los laboratorios Alcon Cusí Farma de Barcelona. El punto de fusión del principio activo se determinó mediante análisis térmico diferencial (DSC) tomando 56 mg de maleato de timolol, introducidos en cápsulas de

aluminio, en un rango de 30-300°C y velocidad de calentamiento de 5°C/min. El equipo empleado (Mettler Instruments, Greifensee, Suiza) fue un sistema Mettler FP800, con celda de medida FP85 y software asociado FP89.

Se prepara el complejo fármaco-arcilla en las condiciones determinadas en trabajo precedente (3):

- Concentración de la solución acuosa de maleato de timolol: 1% M/V
- Tiempo de contacto del sistema formado por la arcilla y la solución: 160 min.
- temperatura de tratamiento previo de la arcilla: 110°C/48 horas.

Paralelamente se obtiene la mezcla física de SV y maleato de timolol, con igual estequiometría a la del producto de interacción.

La pérdida de peso en el principio activo, así como en la arcilla (SV), en el complejo (IP) y la mezcla física (MF), se determinó mediante un analizador termogravimétrico (TG), modelo TGA 50H (Shimadzu® Corp. Kyoto, Japón), en atmósfera de aire y a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto. El rango de calentamiento de las muestras fue de 20 - 400°C.

Resultados y Discusión

En la figura 1 se puede observar el termograma del maleato de timolol cuyo punto de fusión es de

202,6 °C lo que coincide con los datos consultados en bibliografía (4).

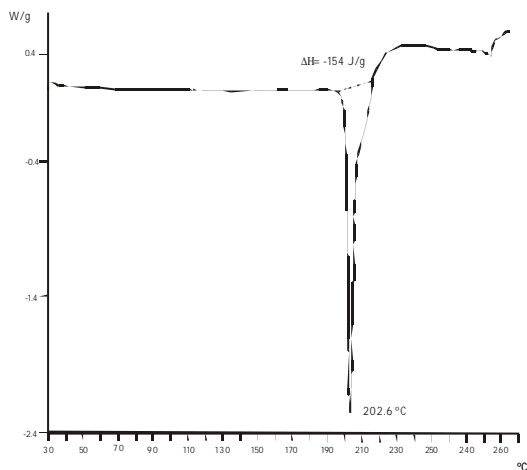


Figura 1. Curva de DSC para el maleato de timolol

El resultado del análisis termogravimétrico se representa en la figura 2 en la que aparecen tanto la curva correspondiente a la TGA (línea continua), como su derivada (línea discontinua).

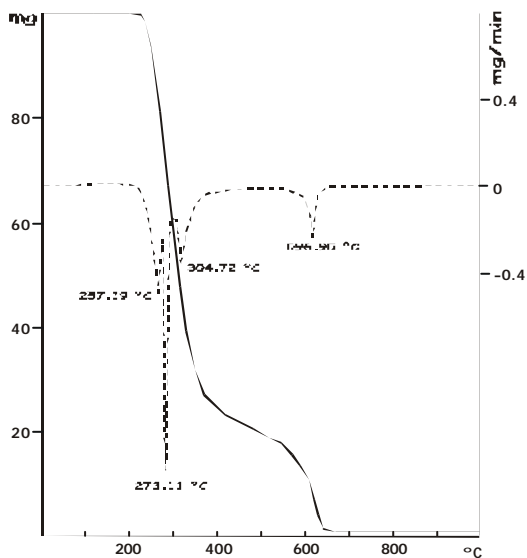


Figura 2. Termograma del maleato de timolol.

Se observa que la pérdida de peso se inicia en torno a 200 °C, coincidiendo con la fusión del principio activo, y alcanza el 80 % M/M cuando la temperatura de calentamiento llega a 500 °C, con inflexión, de acuerdo con la DTG en torno a 270°C, que se corresponde con su

descomposición. Un nuevo cambio de pendiente se produce alcanzados los 600 °C, atribuible a la calcinación del producto resultante de la descomposición observada con anterioridad.

La sepiolita de Vicálvaro presenta el termograma clásico de sepiolita, con una primera fase que termina en torno a 170 °C, en la que se elimina el agua adsorbida y zeolítica, seguida de una fase entre 200 y 350 °C, correspondiente a la pérdida del agua unida a los cationes Mg²⁺, y finalmente pérdida del agua estructural. La figura 3, representa las curvas de pérdida de peso de SV, su mezcla física con el fármaco (MF) y el correspondiente producto de interacción (IP), en las que pueden distinguirse claramente tres intervalos.

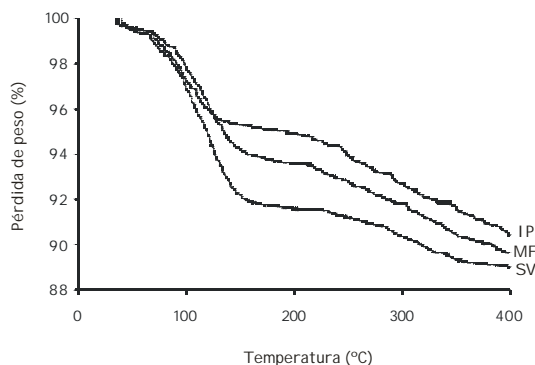


Figura 3. Curvas de pérdida de peso de SV, mezcla física y producto de interacción.

El primer intervalo (hasta 120°C) se produce la pérdida de agua adsorbida en superficie, seguido de otro en el que se pierde el agua zeolítica (desde 120°C hasta 200°C) y finalmente la pérdida del agua estructural y/o unida a los cationes Mg²⁺, en coordinación octaédrica. En esta última fase, la pérdida de peso se debe tanto al agua del silicato como a la pérdida del fármaco.

El análisis comparativo de las tres curvas revela ciertas diferencias. En el primer intervalo, la pérdida de peso es mayor en el producto de interacción que en la mezcla física, corroborando, tal y como evidenciaron los RX e IR, que el producto de interacción presenta mayor cantidad de agua adsorbida. No obstante, los espectros de IR no distinguían entre el agua

adsorbida y zeolítica, que en los termogramas aparecen claramente diferenciadas. Tal es así, que en el segundo intervalo la pérdida de agua zeolítica es mayor en la mezcla física que en el producto de interacción.

Por tanto se puede concluir que el producto de interacción tiene más cantidad de agua adsorbida debido al contacto de la arcilla con la solución acuosa de maleato de timolol, mientras que en la mezcla física la cantidad de agua zeolítica es mayor respecto del complejo posiblemente debido a la presencia del timolol en la proximidad de la entrada a los canales zeolíticos, unido a las moléculas de agua coordinadas a los cationes Mg^{2+} , esto ralentiza la pérdida de agua en este intervalo, prolongándola hasta temperaturas superiores, en las que el mismo fármaco empieza a ser eliminado (nótese que el cambio de pendiente en la curva correspondiente al producto de interacción progresa más allá de los 200°C, mientras que en la mezcla física alcanzada esa temperatura empieza a perderse agua estructural). Por último, en el intervalo superior de temperaturas, las curvas del producto de interacción y la mezcla física corren paralelas, con pendientes algo mayores a la de la arcilla, como consecuencia de la presencia de fármaco en ambas.

Bibliografía

1. 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)
2. Cerezo, P., Viseras, C., Aguzzi, C. y Cerezo, A. Caracterización de complejos fármaco-arcilla (Timolol-sepiolita). I. Difracción de rayos X (DRX).VI Congreso de la Sociedad española de Farmacia Industrial y Galénica, Granada, 2003.
3. 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.
4. Mazzo, D. y Loper, A. (1987) Timolol Maleate. En: *Analytical Profiles of Drugs Substances*. Vol 16. G.H., Brittain. Academic Press. London. Pp. 641-692

Autor de contacto:

M^a 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