



*SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS*

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL
(ATENOLOL-MONTMORILLONITA): PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN
MODIFICADA DE FÁRMACOS**



Autor:

JOHN DEIVER BONILLA JAIMES

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA ESTRUCTURAL (GIQUE)
BUCARAMANGA
2012**



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL
(ATENOLOL-MONTMORILLONITA): PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN
MODIFICADA DE FÁRMACOS

JOHN DEIVER BONILLA JAIMES

Trabajo de grado para optar al título de
Químico

Director

JOSÉ ANTONIO HENAO MARTÍNEZ

Químico, Ph.D.

Codirector

MARIO ALBERTO MACÍAS LÓPEZ

Químico, M.Sc.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA ESTRUCTURAL (GIQUE)
BUCARAMANGA

2012



DEDICATORIA

*A Dios por acompañarme en todo momento y
por darme fuerzas cuando más lo necesitaba.*

*A la memoria de mi abuela María Meneses
por inculcarme excelentes valores.*

*A mi Madre Blanca Irene Jaimes por su esfuerzo,
colaboración, amor y cariño.*

*A mi esposa Andrea Gimena Landinez por brindarme
siempre su amor y su apoyo incondicional.*

*A mi familia en general por su compañía
y por tantos momentos alegres que hemos compartido.*



AGRADECIMIENTOS

Al Doctor José Antonio Henao Martínez por su dirección, enseñanzas y apoyo durante la realización de este proyecto.

A mi amigo y codirector Mario Alberto Macías López por sus enseñanzas y consejos durante la realización de este proyecto.

A las profesoras Ángela Montaña y Martha Niño por sus aportes, sugerencias y evaluación de esta investigación.

Al los profesores Rafael Cabanzo y Enrique Mejía Ospino por su colaboración en la realización de las pruebas de espectroscopia de plasma inducido por laser.

Al Centro de Desarrollo Productivo de Joyería CDP de joyería por su colaboración en la realización de las pruebas de fluorescencia de rayos-X de energía dispersiva.

A todos los integrantes del Grupo de Investigación de Química Estructural (GIQUE) de la UIS por su incondicional apoyo en el tiempo de realización de esta tesis de grado, especialmente a Jesús Andelfo Pinilla, Hernando Camargo y José Luis Pinto.



TABLA DE CONTENIDO

		pág.
	INTRODUCCIÓN	19
1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivo General	22
2.2	Objetivos Específicos	22
3	MARCO DE REFERENCIA	23
3.1	Estado del Arte	23
3.2	Marco Teórico	24
3.2.1	Los fármacos	24
3.2.1.1	El atenolol como fármaco	26
3.2.2	Los minerales arcillosos	26
3.2.2.1	Capacidad de intercambio catiónico	29
3.2.2.2	Selectividad en los minerales arcillosos	30
3.2.2.3	Arcillas y minerales arcillosos como medicamentos	30
3.2.3	Sistemas de liberación modificada (SLM)	31
3.2.3.1	Clasificación de los sistemas de liberación modificada	31
3.2.3.2	Ventajas teóricas de los sistemas de liberación modificada	33
3.2.4	Técnicas analíticas	34



*SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS*

3.2.4.1	Difracción de rayos-X de muestras policristalinas (DRXP)	34
3.2.4.1.1	El método Rietveld	35
3.2.4.2	Fluorescencia de rayos-X de energía dispersiva (EDXRF)	37
3.2.4.3	Espectroscopía de plasma inducido por laser (LIBS)	39
3.2.4.4	Espectroscopía infrarroja (IR)	40
3.2.4.5	Termogravimetría diferencial (TGA)	41
3.2.4.6	Ultravioleta-visible	43
4	PARTE EXPERIMENTAL	45
4.1	Cálculo del coeficiente de absortividad a del atenolol	45
4.2	Caracterización del mineral arcilloso	45
4.2.1	Caracterización estructural	45
4.2.2	Determinación de la distancia interlaminar en ausencia de humedad	46
4.2.3	Determinación del catión interlaminar	46
4.3	Síntesis del complejo organomineral atenolol-montmorillonita a pH 5 y a pH 7	47
4.4	Determinación del espaciado interlaminar del complejo obtenido.	48
4.5	Determinación de la cantidad de atenolol y cationes de calcio en el complejo organomineral	48
4.6	Estudio de la liberación del atenolol presente en el complejo	49
4.7	Condiciones empleadas durante los análisis instrumentales	49
4.7.1	Difracción de rayos-x de muestras policristalinas (DRXP)	49



*SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS*

4.7.1.1	Preparación de las muestras	49
4.7.1.2	Toma de datos	49
4.7.2	Fluorescencia de rayos-x de energía dispersiva (EDXRF)	50
4.7.2.1	Preparación de las muestras	50
4.7.2.2	Toma de datos	51
4.7.3	Espectroscopía de plasma inducido por laser (LIBS)	52
4.7.3.1	Preparación de las muestras	52
4.7.3.2	Toma de datos	53
4.7.4	Espectroscopía infrarroja (IR)	54
4.7.5	Análisis termogravimétrico (TGA)	54
4.7.6	Análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM)	54
4.7.7	Espectrofotometría UV-Visible	54
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
5.1	Coefficiente de absortividad a del atenolol en agua ultrapura	55
5.2	Caracterización del mineral arcilloso	57
5.2.1	Caracterización estructural	57
5.2.2	Determinación de la distancia interlaminar en ausencia de humedad	59
5.2.3	Determinación del catión interlaminar de la montmorillonita	61
5.3	Caracterización del complejo obtenido luego de la intercalación de atenolol en el espacio interlaminar de la montmorillonita.	64



*SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS*

5.3.1	Difracción de rayo-X de muestras policristalinas (DRXP)	64
5.3.2	Espectroscopía de plasma inducido por laser (LIBS)	66
5.3.3	Espectroscopía infrarroja (IR)	68
5.3.4	Análisis termogravimétrico (TGA)	73
5.3.5	Análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM)	75
5.4	Determinación de la cantidad de atenolol y cationes de calcio en los complejos organominerales obtenidos a pH 5 y a pH 7.	77
5.5	Estudios de la liberación del atenolol intercalado en el espaciado interlaminar de la montmorillonita	79
6	CONCLUSIONES	82
7	RECOMENDACIONES	83
8	REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA	84
9	ANEXOS	93



LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Estructura del atenolol.	26
Figura 2. Modelos de las estructuras laminares tipo 1:1 a), y 2:1 b).	27
Figura 3. Estructura general de la montmorillonita.	28
Figura 4. Equilibrio de intercambio catiónico de iones monovalentes a), y divalentes b).	29
Figura 5. Imágenes de la formación de plasma en un gas a), un líquido b), la superficie de un líquido c) y sobre berilio.	40
Figura 6. Principales tipos de curvas termogravimétricas. Curva tipo (I) a), tipo (II) b), tipo (III) c), tipo (IV) d), tipo (V) e), tipo (VI) f) y tipo (VII) g).	42
Figura 7. Montaje para la síntesis de los complejos organominerales a pH5 y pH7.	47
Figura 8. Montaje utilizado para el análisis de las muestras mediante EDXRF.	51
Figura 9. Compactación de las muestras para el análisis mediante LIBS.	52
Figura 10. Montaje experimental para la toma de datos mediante espectroscopía de plasma inducido por laser.	53
Figura 11. Espectro UV-Visible de una solución patrón de atenolol en H ₂ O ultra pura; b = 1 cm, c = 13.5 ppm.	56
Figura 12. Representación de la ley de Beer para el atenolol en solución acuosa.	57
Figura 13. Resultados del refinamiento de Rietveld, donde se muestra el perfil observado (línea punteada), el perfil calculado (línea sólida) y la diferencia (línea del fondo). Las líneas verticales representan las reflexiones de cada fase.	58



Figura 14.	Representación estructural de la <i>montmorillonita</i> empleada en este trabajo.	59
Figura 15.	Adsorción superficial de agua en las arcillas.	60
Figura 16.	Perfiles de difracción de la <i>montmorillonita</i> en ausencia de humedad a), y <i>montmorillonita</i> sin tratamiento térmico b).	61
Figura 17.	Espectro de fluorescencia de rayos-X de energía dispersiva de la <i>montmorillonita</i> .	62
Figura 18.	Espectros obtenidos mediante EDXRF de la <i>montmorillonita</i> a) y el complejo obtenido (Mnt-NH ₄ Cl) luego de la intercalación con iones NH ₄ ⁺ b).	63
Figura 19.	Perfiles de difracción de la <i>montmorillonita</i> en ausencia de humedad a), y el complejo Mnt-NH ₄ Cl b).	65
Figura 20.	Perfiles de difracción de la <i>montmorillonita</i> en ausencia de humedad a), y los complejos obtenidos a pH5 y a pH7 respectivamente b) y c).	65
Figura 21.	Perfiles de difracción del atenolol a), <i>montmorillonita</i> en ausencia de humedad b), complejo obtenido a pH 5 c) y el complejo obtenido a pH 7 d).	66
Figura 22.	Espectros típicos mediante LIBS (análisis de carbono); a) <i>Montmorillonita</i> sin tratamiento, b) atenolol, c) complejo obtenido a pH5, d) complejo obtenido a pH7.	67
Figura 23.	Espectros típicos mediante LIBS (análisis de nitrógeno); a) <i>Montmorillonita</i> sin tratamiento, b) atenolol, c) complejo obtenido a pH5, d) complejo obtenido a pH7.	67
Figura 24.	Espectro infrarrojo de la <i>montmorillonita</i> .	68
Figura 25.	Espectro infrarrojo del atenolol.	70
Figura 26.	Espectro infrarrojo de los complejos 1 y 2 obtenidos a pH 5 y pH 7. Las bandas identificadas con color rojo y color azul corresponden a la <i>montmorillonita</i> y al atenolol respectivamente.	71
Figura 27.	Termograma de la <i>montmorillonita</i> .	73



Figura 28.	Termograma del atenolol.	75
Figura 29.	Termogramas del complejo montmorillonita-atenolol obtenido a pH5 a), complejo montmorillonita-atenolol obtenido a pH7 b).	75
Figura 30.	Imágenes mediante SEM. a) Montmorillonita sin modificar, b) atenolol, c) Complejo a pH 5, d) Complejo a pH 7.	76
Figura 31.	Espectros obtenidos mediante EDXRF de la montmorillonita a), el complejo obtenido a pH5 b), y el complejo obtenido a pH 7 c).	78
Figura 32.	Estudio de liberación del atenolol presente en el complejo organomineral obtenido a pH 5 a), y a pH 7 b).	79
Figura 33.	Orden y turbostraticidad en las láminas de las esmectitas particularmente montmorillonita.	80
Figura 34.	Efectos de turbostraticidad en el complejo obtenido a pH 7 a); a pH 5 b); y en la montmorillonita c).	81



LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1.	Parámetros o condiciones de trabajo para la toma de datos por difracción de rayos-X.	50
Tabla 2.	Parámetros o condiciones de trabajo para la toma de datos por EDXRF.	51
Tabla 3.	Datos de absorción en el ultravioleta para el atenolol en H ₂ O ultrapura.	56
Tabla 4.	Composición elemental de la montmorillonita.	62
Tabla 5.	Análisis del espectro infrarrojo de la montmorillonita.	68
Tabla 6.	Análisis del espectro infrarrojo del atenolol.	70
Tabla 7.	Análisis del espectro infrarrojo de los complejos obtenidos a pH 5 y pH 7.	71
Tabla 8.	Cantidad de atenolol contenido en los complejos organominerales.	77
Tabla 9.	Cantidad de iones de calcio presentes en el espaciado interlaminaar.	78
Tabla 10.	Datos de liberación del atenolol en una solución Buffer de fosfato de pH 6.8.	80



LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Espectro UV-Visible de una solución patrón de atenolol en H ₂ O ultra pura; b = 1 cm, c = 13.5 ppm.	93
Anexo B. Espectro UV-Visible de una alícuota resultante de la liberación del atenolol del complejo organomineral obtenido a pH 5 (t = 50 minutos); b = 1 cm.	94
Anexo C. Espectro UV-Visible de una alícuota resultante de la liberación del atenolol del complejo organomineral obtenido a pH 7 (t = 5 minutos); b = 1 cm.	95



LISTA DE ABREVIATURAS

DRXP	Difracción de rayos-X de muestras Policristalinas.
EDXRF	Energy-Dispersive X-ray Fluorescence.
LIBS	Laser-Induced Breakdown Spectroscopy.
TGA	Thermogravimetry Analysis.
SEM	Scanning Electron Microscopy
UV-Visible	Ultravioleta Visible
IR	Infrarrojo
CIC	Capacidad de intercambio catiónico.
SLM	Sistemas de Liberación Modificada.
FIR	Función Instrumental.
PF	Parámetros Fundamentales
C_{\max}	Concentración máxima.
C_{\min}	Concentración mínima.



RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA): PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS*

AUTOR: BONILLA JAIMES, John Deiver**

PALABRAS CLAVES: Montmorillonita, atenolol, complejos órgano-minerales, difracción de rayos-X de muestras policristalinas, caracterización estructural, liberación modificada.

DESCRIPCIÓN

La *montmorillonita* es un aluminosilicato cristalino cuya estructura laminar está formada por dos capas tetraédricas y una octaédrica (tipo 2:1). Este tipo de estructuras presentan cargas residuales negativas, las cuales retienen diferentes tipos de cationes (Ca^{+2} , Mg^{+2} , K^+ , Na^+) en la zona interlamina, acompañados de moléculas de agua, los cuales pueden ser sustituidos por moléculas orgánicas, originando en la mayoría de los casos una expansión del espaciado interlamina d_{001} . El atenolol es un bloqueante β_1 -adrenérgico cardioselectivo, de acción antihipertensiva, antiarrítmica, y cardioprotectora que puede interactuar con las cargas residuales de la *montmorillonita* vía intercambio catiónico mediante interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno o mecanismos de puentes de agua que pueden ocurrir a diferentes valores de pH, generando de esta forma complejos organo-minerales, los cuales, han sido objeto de gran interés en años recientes debido a su capacidad de modificar la velocidad o el lugar de liberación del principio activo transportado. Además, la buena biocompatibilidad y ausencia de toxicidad de los aluminosilicatos, los hacen una buena alternativa como medio de soporte para estos sistemas de liberación.

El presente trabajo se desarrolló mediante la síntesis del complejo órgano-mineral atenolol-*montmorillonita*, preparado y caracterizado a diferentes valores de pH. La presencia del fármaco en el espaciado interlamina se determinó mediante difracción de rayos-x de muestras policristalinas y diferentes técnicas analíticas complementarias. Los resultados obtenidos muestran una mayor intercalación del atenolol a pH 5 en contraposición a los valores obtenidos a pH 7, lo cual se debe a una disminución de la cantidad de moléculas de atenolol protonadas en el último caso. Posteriormente, se realizó el estudio de la liberación del atenolol in vitro utilizando como medio de liberación una solución Buffer de fosfato (pH 6.8). Los resultados muestran que los complejos formados presentan un sistema de liberación modificada de tipo acción prolongada.

*Trabajo de Grado

**Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Director: HENAO MARTÍNEZ José Antonio, Codirector: MACÍAS LOPEZ Mario Alberto.



ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF ORGANO-MINERAL COMPLEX (ATENOLOL-MONTMORILLONITE): PROJECTION TO DRUG MODIFIED DELIVERY SYSTEM.

AUTHOR: BONILLA JAIMES, John Deiver**

KEYWORDS: Montmorillonite, atenolol, organic-mineral complexes, X-ray powder diffraction, structural characterization, modified release.

DESCRIPTION

Montmorillonite is a crystalline aluminosilicate formed by 2 tetrahedral layers and 1 octahedral layer (2:1 type). Such structures have residual negative charges, which hold different types of cations in the interlayer zone (Ca^{+2} , Mg^{+2} , K^{+} , Na^{+}) accompanied by water molecules which may be substituted by organic molecules, resulting in most cases in the expansion of the interlaminar spacing d_{001} . Alternatively, atenolol is a β_1 -adrenergic blocker cardioselective, antihypertensive, antiarrhythmic, and cardioprotective that can interact with the residual charges of the montmorillonite by mean of cation exchange via electrostatic interactions, hydrogen bridges or water bridges which may occur at different pH values, thereby generating organic-mineral complexes. These systems have been subject of great interest in recent years due to its ability to modify both velocity and place of active substances transported. Moreover, good biocompatibility and absence of toxicity of aluminosilicates, makes of them a good choice as support medium for these delivery systems.

In this work we developed the synthesis of the organic-mineral complex *atenolol-montmorillonite*, prepared and characterized at different pH values. The presence of active substances in the interlaminar spacing was determined by X-ray powder diffraction, in addition to other analytical techniques. The results show a greater intercalation of atenolol at pH 5 as opposed to the values obtained at pH 7, which is due to a decrease in the amount of protonated molecules of atenolol in the latter case. Additionally, was subsequently carried out a study of in vitro release using a phosphate buffer solution (pH 6.8) as release medium. The results showed that the complexes formed have a behavior type long-acting drug-delivery.

*Degree Work

**Faculty of Sciences, School of Chemistry, Director: HENAO MARTÍNEZ José Antonio, Codirector: MACÍAS LOPEZ Mario Alberto.



INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas de liberación modificada, son aquellas diseñadas de tal manera que es posible modificar la velocidad o el lugar de liberación del principio activo en contraposición con las formas farmacéuticas de liberación inmediata. Esta liberación modificada puede ser de dos tipos: retardada o controlada. En las formas de liberación retardada el principio activo es liberado en un momento distinto al de la administración. Por su parte, en las formas de liberación controlada el principio activo se libera escalonadamente en el tiempo ^{1,2}.

En las formas de liberación modificada el uso de minerales arcillosos es una buena alternativa como medio de transporte de fármacos, debido a que a diferencia de los materiales zeolíticos, en los cuales la adsorción se limita al tamaño de los poros, los minerales arcillosos poseen una estructura de tipo laminar, fácilmente expansible. Lo anterior facilita el acceso de determinadas moléculas orgánicas a todo el volumen interno, permitiéndose incluso, la adaptación de los intersticios interlaminares a las dimensiones de las moléculas entrantes. Adicionalmente, la ausencia de toxicidad y una buena biocompatibilidad en condiciones *in vivo* hacen de estos minerales una buena alternativa en estos métodos ³.

Uno de los minerales arcillosos con excelentes propiedades de expansión es la *montmorillonita*, un aluminosilicato hidratado de tipo esmectítico, el cual es potencialmente considerado para ser usado en farmacia como sistema de transporte de fármacos ⁴. Este mineral posee carga residual negativa en la zona interlaminar y en su estado natural se encuentra estabilizado por cationes acompañados de moléculas de agua. Estos cationes, en medios acuosos y condiciones apropiadas, pueden ser reemplazados por moléculas orgánicas con capacidad de hacer interacciones de tipo iónico y/o de puentes de hidrógeno para así formar complejos de tipo organo-mineral ⁵.



*SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS*

En este trabajo, los fármacos de interés son aquellos que requieren un sistema de liberación modificada que garantice concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad, debido a que sus propiedades farmacocinéticas afectan el correcto uso terapéutico. Entre muchos fármacos que requieren este tipo de aplicaciones se encuentra el atenolol, un bloqueante β -adrenérgico cardiosselectivo, de acción antihipertensiva, antiarrítmica, y cardioprotectora⁶.



1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para que un determinado fármaco pueda ejercer su acción farmacológica eficientemente, es necesario que éste alcance una concentración óptima en la sangre, la cual debe estar comprendida dentro de un intervalo conocido como concentración eficaz. El desarrollo de una gran cantidad de fármacos con un bajo o alto índice lipofílico e hidrofóbico trae consigo un gran problema de biodisponibilidad asociada al proceso de absorción, ya que estos últimos se absorben muy rápidamente aumentando de forma casi exponencial su concentración en la sangre, disminuyendo de esta forma el tiempo de respuesta biológico y en algunos casos sobrepasando la concentración eficaz generando niveles tóxicos para el organismo ⁷.

Con el fin de obtener una óptima concentración del principio activo en la sangre, se han desarrollado diversas formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada que permiten ajustar la liberación y absorción del fármaco al proceso de biotransformación y eliminación en el organismo, permitiendo de este modo disminuir en cierto grado los efectos adversos. Los fármacos de absorción rápida, pero no completa como el atenolol, han sido utilizados en sistemas de liberación prolongada permitiendo de esta forma obtener concentraciones terapéuticamente adecuadas. No obstante, a pesar de los diversos métodos que actualmente son empleados en la liberación modificada del atenolol, los cuales se basan en polímeros, no existen reportes donde se utilicen minerales arcillosos como transportadores de atenolol. De esta manera, se torna interesante evaluar el uso de *montmorillonita* en este sistema, lo cual daría información que permita mejorar las características de interacción y entrega del fármaco. Con base en lo anterior, se pretende ampliar el conjunto de recursos o mecanismos terapéuticos en la administración de principios activos, mediante la formación de complejos organominerales encaminados hacia la obtención de sistemas de liberación modificada de fármacos.



2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Sintetizar y caracterizar el complejo órgano-mineral atenolol-*montmorillonita*, a diferentes valores de pH.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar el complejo órgano-mineral atenolol-*montmorillonita* a valores de pH 5 y 7.
- Realizar la caracterización de los precursores y el complejo órgano-mineral obtenido.
- Determinar la cantidad de fármaco que fue incorporado en el espaciado interlaminar de la *montmorillonita* empleada.
- Realizar un análisis preliminar de la cinética de liberación de los fármacos.



3. MARCO DE REFERENCIA

3.1 Estado del Arte.

La necesidad de implementar nuevos sistemas de transporte de fármacos con efectividad terapéutica en principios activos de absorción rápida, ha llevado al diseño de nuevas estrategias, entre las cuales se encuentran el uso de arcillas como medio de transporte. De esta forma, recientemente se han estudiado las interacciones fármaco-arcilla como posibles mecanismos de liberación modificada, basados en su gran capacidad de retención de moléculas orgánicas ⁸.

Los minerales arcillosos están incluidos en formulaciones para el cuidado de la salud ⁸. Este tipo de funciones es posible gracias a la disposición especial de las partículas cuando se dispersan en solventes polares, originando valores elevados de área superficial. Un ejemplo del uso de estos minerales se encuentra en la adsorción de ácido 5-aminosalicílico, usado como agente antiinflamatorio, en *halloysita*, un polimorfo mesoporoso de *caolinita*, identificada como una sustancia de nanotubos con diámetros inferiores a 100 nm ⁹.

De manera aplicativa, se ha comprobado que la adsorción superficial de maleato de timolol en *sepiolita*^{*} no depende de la concentración inicial de fármaco, ni del tiempo de contacto o la temperatura previa de desecación de la arcilla, de tal forma que la síntesis de este tipo de complejos podría realizarse empleando tiempos cortos, lo cual podría ser importante en una aplicación a nivel industrial ¹⁰. No obstante, la adsorción del principio activo al interior de los canales zeolíticos no se pudo detectar, debido a que las dimensiones del canal no permitieron la entrada del fármaco, con dimensiones superiores a las calculadas para este tipo de canales.

^{*}Sepiolita: Es un filosilicato de fórmula $\text{Si}_{12}\text{O}_{30}\text{Mg}_8(\text{OH})_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, con una morfología tal que a 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 de dimensiones aproximadas de $3.7 \times 10.6 \text{ \AA}$ ¹⁷



En este tipo de sistemas, el maleato de timolol es adsorbido en la superficie externa de la *sepiolita*, lo cual es producido por la atracción electrostática del grupo -NHR (que se encuentra protonado en solución acuosa) y la superficie del mineral que está cargada negativamente¹⁰.

El estudio de muestras minerales ricas en esmectitas, principalmente *montmorillonita*, ha demostrado que este mineral puede ser efectivo cuando se emplea en aplicaciones farmacéuticas⁴. De allí, se ha encontrado que los cationes mono o divalentes presentes en la interlámina de la *montmorillonita* pueden ser reemplazados por moléculas de glicina $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NH}_2$ ⁵. La capacidad de este aminoácido para formar el catión amonio NH_3^+ en solución acuosa facilita la interacción con el mineral.

De manera alternativa, estudios realizados con el Propranolol, un bloqueante β -adrenoceptor utilizado para el tratamiento de la hipertensión, deja en manifiesto la posible intercalación del atenolol en el espaciado basal d_{001} de la *montmorillonita* debido a sus similitudes estructurales. De manera análoga, se plantea que las interacciones entre el atenolol y las cargas residuales de la *montmorillonita* permitirán que estos complejos puedan ser utilizados como sistemas de liberación modificada de fármacos¹¹.

3.2 Marco teórico.

3.2.1 Los fármacos.

Un fármaco o principio activo es una sustancia pura, químicamente definida, dotado de una acción biológica, extraída de fuentes naturales o sintetizadas en el laboratorio. También se conoce como una sustancia bioactiva de origen endogénico o exogénico utilizado en el tratamiento, cura o prevención de



enfermedades o procesos fisiológicos no deseados. La acción de un fármaco consiste en dos fases generales; el transporte del principio activo hacia el lugar de acción y/o eliminación denominado farmacocinética, y el ligamiento del fármaco con un sitio específico de la diana (receptor ó target) denominado farmacodinámica. Durante las fases de la acción de un fármaco, este se encuentra con diversas barreras como lo son el tracto gastrointestinal (cuya absorción está condicionada por la solubilidad, el carácter acido/base, la lipofilia y la permeabilidad), barreras del torrente sanguíneo, barreras del hígado, barreras del riñón y barreras sangre-cerebro que disminuyen su concentración en el sitio de acción de la diana desfavoreciendo a su vez la actividad farmacológica ¹².

Como se menciona anteriormente, numerosos principios activos, pueden presentar importantes limitaciones para su utilización clínica, las cuales se deben a sus características biofarmacéuticas y farmacocinéticas, especialmente por su baja biodisponibilidad. Esto se puede resumir en 5 parámetros que definen una respuesta terapéutica: 1. magnitud del efecto terapéutico con el tiempo; 2. probabilidad de obtener una respuesta clínica significativa; 3. probabilidad de distribución del tiempo de iniciación del efecto; 4. probabilidad de distribución de la supresión del efecto; y 5. probabilidad de distribución de la duración del efecto.

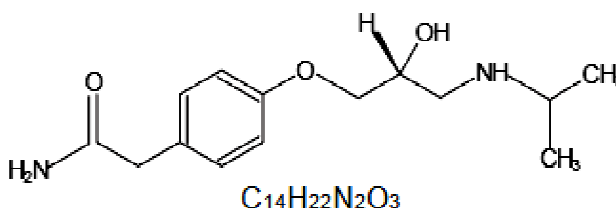
Para mejorar la biodisponibilidad de los principios activos, puede recurrirse a diferentes estrategias de acuerdo al factor limitante: disolución o permeabilidad. Es así, que es posible realizar modificaciones sobre algunas características fisicoquímicas del principio activo, además de realizar optimizaciones en la formulación mediante la aplicación de la Tecnología Farmacéutica, donde es posible emplear diversos sistemas de encapsulación o de protección del fármaco, controlando de esta forma su liberación. Esto podría aumentar el intervalo de dosificación cuando el sistema corresponda a un método de liberación controlada, lo cual, además de proteger al paciente de las fluctuaciones en la concentración sérica del principio activo (C_{max}/C_{min}), permitirá una mejor adhesión al tratamiento, incrementando de esta forma su efectividad terapéutica¹³.



3.2.1.1 El atenolol como fármaco.

El atenolol, (R,S)-4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil) amino] propoxi]-benzenoacetamida (figura 1), es un bloqueante β_1 -adrenérgico cardiselectivo de acción antihipertensiva, antiarrítmica y cardioprotectora, el cual es suministrado en forma oral. La absorción de una dosis del atenolol es rápida pero no completa; un 50% se absorbe en el tracto gastrointestinal y el resto se elimina principalmente en la orina y en las heces. La metabolización hepática del atenolol es baja y su vida media es de 6 a 7 horas¹⁴. La molécula de atenolol presenta un centro quiral que da lugar a los enantiómeros R y S, sin embargo, es comercializado como mezcla racémica^{15, 16}.

Figura 1. Estructura del atenolol.



Fuente (17)

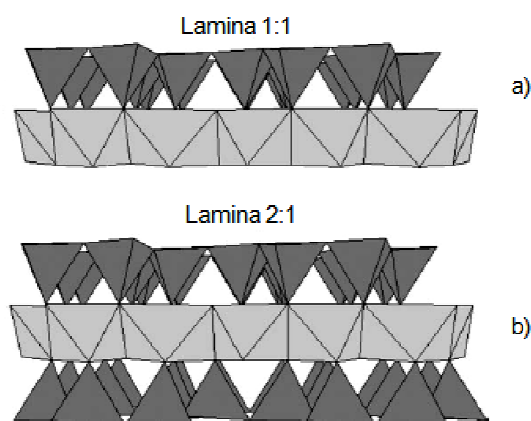
3.2.2 Los minerales arcillosos.

Los minerales arcillosos son minerales naturales constituidos por aluminosilicatos cristalinos y otros silicatos. Actualmente existen muchos minerales arcillosos, pero todos se diferencian entre sí por su simetría de red, su carga residual y distancia interláminar entre otros. Se clasifican en filosilicatos bilaminares 1:1 (una capa tetraédrica y otra octaédrica) figura 2.a, filosilicatos trilaminares 2:1 (una capa tetraédrica y dos capas octaédricas) figura 2.b, y Cloritas. Se caracterizan por



poseer ciertas propiedades incluyendo sus estructuras laminares, anisotropía en las laminas o partículas, por presentar diferentes tipos de superficies, su facilidad de ser modificados (adsorción, intercambio iónico), su plasticidad y su endurecimiento luego de un calentamiento (no todos aplican). Estos materiales pueden interactuar con diversas sustancias como el agua, polímeros, hierro, moléculas orgánicas e inorgánicas aumentando o disminuyendo en algunos casos el espaciado interlaminar. Estas interacciones son influenciadas por muchos factores, tales como el carácter acido-base, (pH y fuerzas iónicas) y ciertas condiciones termodinámicas (presión y temperatura) del medio circundante ¹⁸.

Figura 2. Modelos de las estructuras laminares tipo 1:1 a), y 2:1 b).



Fuente (19)

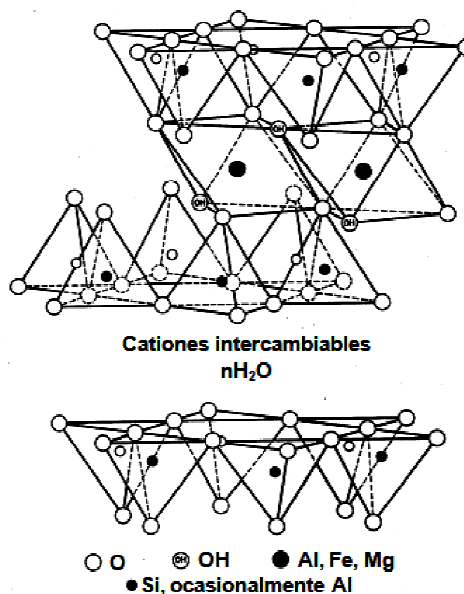
La carga laminar de los minerales arcillosos se genera cuando las capas tetraédricas y octaédricas se unen en una sola lamina, la estructura resultante puede tener una carga eléctrica neutra o puede estar cargada negativamente. Se genera una carga neutra si (i) las capas octaédricas contienen cationes trivalentes (R^{3+}) en dos sitios octaédricos (generalmente Al^{3+} y Fe^{3+}) con una vacancia en el tercer octaedro (\square) [$R_2^{3+}(OH)_6$]; (ii) si cationes divalentes (R^{2+} , generalmente Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+}) ocupan todos los sitios octaédricos [$R_3^{+2}(OH)_6$]; y (iii) si las capas



tetraédricas contienen cationes de Si^{4+} en todos los tetraedros. Las láminas cargadas negativamente se presentan a partir de (i) sustituciones de Al^{3+} por Si^{4+} en sitios tetraédricos; (ii) sustitución de Al^{3+} o Mg^{2+} por cationes con menor carga en sitios octaédricos y (iii) la presencia de vacancias. Esta variabilidad de carga, es una de las características más importantes de los filosilicatos de tipo 2:1, ya que esto induce la presencia de cationes intercambiables en el espaciado interlaminar ¹⁹.

Uno de los minerales arcillosos con excelentes propiedades de expansión es la *montmorillonita* (figura 3), un aluminosilicato hidratado de tipo esmectítico, de formula general $(M_y^+ x nH_2O)(Al_{2-y}^{+3}Mg_y^{+2})Si_4^{+4}O_{10}(OH)_2$ (x y y se relacionan con la carga laminar resultante) ¹⁹, cuyos cationes interlaminares más comunes son Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} y Cs^+ ²⁰.

Figura 3. Estructura general de la montmorillonita.



Fuente (20)



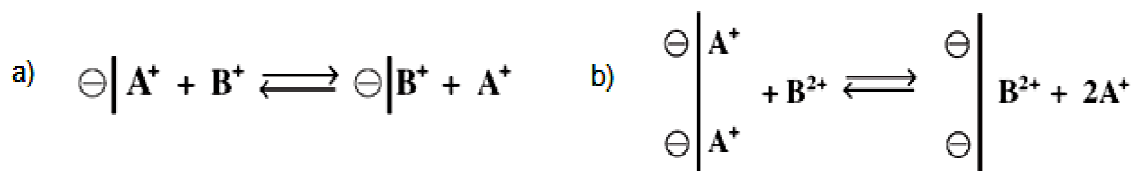
Este mineral posee carga residual negativa en la zona interláminar y en su estado natural, se encuentra estabilizado por cationes mono o divalentes, acompañados por moléculas de agua. Estos cationes, en medios acuosos, pueden ser reemplazados por moléculas orgánicas con capacidad de hacer interacciones de puente de hidrógeno (como en el caso de los grupos amino), para así formar complejos de tipo órgano-mineral ⁵.

Cabe mencionar que la montmorillonita ha sido usada en sistemas de liberación de fármacos entre los cuales se encuentran el salbutanol, la anfetamina, la glicina y el propranolol entre otros, obteniendo resultados positivos en cuanto a la formación de los complejos órgano-minerales ^{8,11}.

3.2.2.1 Capacidad de intercambio catiónico.

La capacidad de intercambio catiónico (CIC) es una propiedad fundamental de las esmectitas y consiste en la capacidad de intercambiar fácilmente los iones interlaminares por otros existentes en una solución acuosa circundante. Este equilibrio es un proceso rápido y reversible. En la figura 4, se encuentran los equilibrios de intercambio catiónico para iones monovalentes y divalentes ²¹.

Figura 4. Equilibrio de intercambio catiónico de iones monovalentes a), y divalentes b).



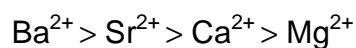
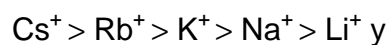
Fuente (21)



La CIC de los minerales arcillosos es influenciada por varios factores como son la naturaleza del catión intercambiable, el tamaño de partícula, la temperatura y las condiciones de fase (soluciones acuosas concentradas o diluidas, solventes orgánicos, reacciones en estado sólido) y puede ser determinada por diferentes métodos, tal como el método de cloruro de amonio, del acetato de amonio a pH 7, o métodos de intercambio con iones metálicos, entre otros ^{21, 22}.

3.2.2.2 Selectividad en los minerales arcillosos.

La selectividad corresponde a la preferencia que una especie mineral puede mostrar por determinados cationes. Los minerales arcillosos tienen una mayor preferencia hacia los cationes que presentan un mayor tamaño atómico siendo mayoritario cuando la carga laminar aumenta. Para las esmectitas, esta preferencia sigue el orden:



Esta particularidad es causada por diferentes efectos, entre los cuales se encuentra la hidratación de los cationes, interacciones entre cationes y las interacciones entre moléculas y la superficie del mineral (bordes de las laminas) ²¹.

3.2.2.3 Arcillas y minerales arcillosos como medicamentos

Las metodologías terapéuticas con arcillas, se basan en la capacidad que tienen los minerales arcillosos para adsorber y retener sustancias nocivas y tóxicas. Los efectos benéficos de estos materiales en la salud humana, en particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, han sido practicados y reconocidos desde la antigüedad en todo el mundo. Entre la gran variedad de minerales



arcillosos utilizados se encuentran aquellos de tipo expansible, tal como las *bentonitas*, especialmente la *montmorillonita*. Investigaciones recientes, han confirmado que las arcillas y los minerales arcillosos poseen en general propiedades curativas, siendo mayoritariamente su campo de acción los trastornos gastrointestinales ^{23, 24}.

Las propiedades de adsorción de los minerales arcillosos son la base para su uso terapéutico. Estos pueden adsorber diferentes toxinas como la estricnina, micotoxinas, aflatoxinas, enterotoxinas, toxinas producidas por *Vibrio Cholerae*, *Escherichia Coli* y *Yersinia Pseudotuberculosis* causantes de la hipersecreción de agua, diarreas, adenocarcinomas del colon etc. Es así, que de manera aplicativa se ha demostrado que la *montmorillonita* y la *caolinita* actúan de manera eficiente en el tratamiento de trastornos de la mucosa gastrointestinal producidos por diversos microorganismos al adsorberlos y eliminarlos de forma rápida ²⁴.

3.2.3 Sistemas de liberación modificada (SLM).

La liberación constituye la salida del medicamento de la forma farmacéutica que lo transporta, de manera que se pueda realizar la disolución del medicamento en algún medio corporal. El término liberación modificada, se refiere a las especialidades farmacéuticas diseñadas con el objetivo de modificar el lugar o la velocidad con la que se libera el principio activo ¹. Estas nuevas formulaciones se conocen como “*formas Retard*” o mas técnicamente como preparados de liberación modificada.

3.2.3.1 Clasificación de los sistemas de liberación modificada

Estos sistemas pueden ser clasificados como formas de liberación retardada ó formas de liberación controlada:



1) Formas de liberación retardada

El medicamento es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico, es decir, no hay cambios en ningún otro parámetro farmacocinético. Son las formas gastroresistentes enterosolubles puras, en las que el principio activo es liberado en un lugar concreto del intestino delgado. Un ejemplo de ello son las cubiertas sensibles al pH, conocidas como cubiertas entéricas, en las cuales la formulación consta de un polímero cuya solubilidad es dependiente del pH²⁵.

2) Formas de liberación controlada

El principio activo es liberado escalonadamente en el tiempo (la velocidad de liberación es limitante en el proceso de absorción), prolongando el efecto terapéutico. Esta forma de liberación se clasifica a su vez en:

a) Formas de acción sostenidas o continuadas

Son las formas ideales desde el punto de vista terapéutico. La velocidad de liberación del medicamento es constante, con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir la fluctuación de los niveles plasmáticos^{1, 25}.

b) Formas de acción prolongada

Son las formas más empleadas. El principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para alcanzar su acción, y posteriormente, se libera de forma lenta a una velocidad no siempre igual a la de eliminación. De esta manera, se



mantiene la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata. Algunos ejemplos son:

- Matrices inertes, lipídicas o hidrofílicas: son dispersiones moleculares o particulares del medicamento en un sistema generalmente polimérico que resiste la disgregación y regula la liberación^{1, 25}.
- Microcápsulas, minigránulos, pellets o microesferas: consiste en la aplicación de una fina cubierta de gelatina u otros materiales de naturaleza polimérica sobre pequeñas partículas que contienen uno o varios principios activos (microencapsulación). La permeabilidad de la cubierta condiciona la velocidad de la liberación^{1, 25}.
- Formas obtenidas por modificación farmacéutica: La velocidad de liberación del medicamento se reduce, bien sea aumentando el tamaño de la partícula o modificando la cristalización^{1, 25}.

Los casos en los que se requiere el uso de formas de liberación modificada, son aquellos fármacos de absorción rápida, en los que los efectos adversos están directamente relacionados con aumentos de su concentración plasmática en tiempos cortos. Así mismo, en aquellos fármacos con duración de acción corta (inferior a 6 horas), los cuales necesitan varias administraciones diarias para evitar la caída de la concentración plasmática a niveles subterapéuticos.

3.2.3.2 Ventajas teóricas de los sistemas de liberación modificada ²⁵.

- Minimizar efectos secundarios indeseables.
- Aumentar la eficacia del principio activo.



- Reducción de la frecuencia de la dosificación para mejorar la adaptación del paciente al tratamiento.
- Reducciones de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas.
- Control del sitio de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal.

3.2.4 Técnicas analíticas.

3.2.4.1 Difracción de rayos-X de muestras policristalinas (DRXP).

La difracción de rayos-X de muestras policristalinas (DRXP) fue puesta de manifiesto en sus inicios en Alemania por P. Debye y P. Scherrer (1916) y casi simultáneamente por A. W. Hull en los Estados Unidos. El descubrimiento del fenómeno se convierte rápidamente en técnica experimental de uso extendido, dados los numerosos campos de aplicación en el estudio de los sólidos cristalinos. Esta técnica presenta características muy interesantes para su utilización, ya que, es el único procedimiento que en cierta medida, permite abordar el estudio cristalográfico de las especies que no presentan o no es posible obtener en forma de monocristales. El estado habitual de estas especies es el agregado o polvo cristalino, la cual predomina en una amplia gama de sustancias que van desde los metales y aleaciones, hasta una gran número de minerales y compuestos inorgánicos y orgánicos. Uno de los campos de aplicación de la técnica corresponde a la identificación de fases cristalinas. Este tipo de análisis puede ser realizado empleando métodos de preparación de muestras sencillos, permitiendo que la técnica tenga una aceptación amplia entre las técnicas analíticas ²⁶.

La difracción de rayos-X es una de las técnicas principales utilizadas para la caracterización de diversos materiales de interés industrial; entre ellos, los



minerales arcillosos y moléculas de uso farmacológico, pueden ser estudiadas estructuralmente, dando con ello una perspectiva de aplicación a nivel terapéutico. Para lograr estos resultados, los datos de difracción obtenidos pueden ser analizados mediante diversos procedimientos, entre los cuales el método Rietveld²⁷ corresponde a la metodología que ha sido empleada con mayor frecuencia. El análisis mediante DRXP puede llevar al analista a calcular el valor de los espacios interlaminares de las *esmeclitas*, lo cual representa una fuente de información muy importante para comprobar el aumento o la disminución del espaciado interlaminar cuando se ha logrado intercalar moléculas de tamaños considerables, al observar un corrimiento en los picos de difracción que corresponden a la dirección (00*l*).

3.2.4.1.1 El Método Rietveld.

El método de Rietveld²⁷ es una técnica de refinamiento de estructuras cristalinas que tiene la capacidad de determinar con buena precisión parámetros estructurales, a partir de la construcción de un modelo teórico que se ajusta al patrón de difracción experimental, mediante el método de mínimos cuadrados. En el modelo teórico se incluyen aspectos estructurales (estructura cristalina, grupo espacial, posición de los átomos en la celda unitaria, factores térmicos, etc.), microestructurales (tamaño de cristal y microdeformaciones), e instrumentales (anchura a la altura media del pico de difracción causada por el instrumento). La función que se minimiza, definida como S_y , se calcula según la ecuación 1²⁸.

$$S_y = \sum_i W_i [y_i(\text{obs}) - y_i(\text{cal})]^2 \quad (\text{Ecuación 1})$$



En esta función, y_i (obs) y y_i (cal) son las intensidades experimentales y calculadas en el punto i del patrón de difracción, respectivamente. W_i es el valor ponderado dado a estas intensidades.

El refinamiento consiste en encontrar los valores óptimos de todos estos parámetros de manera que S_y adopte el valor mínimo posible²⁸. Para poder usar el método de refinamiento Rietveld se deben tener en cuenta ciertos requisitos como son:

- Tener una muestra policristalina.
- Identificar las fases cristalinas presentes en la muestra.
- Contar con un programa (software) para realizar el refinamiento.
- Contar con los datos cristalográficos de cada una de las fases presentes en el material (grupo espacial, posición de los átomos, tipo de estructura cristalina, parámetros de red, etc.).
- Realizar una medición lenta de la muestra (tamaño de paso de 0.02 con un tiempo en cada paso de 2 a 9 segundos dependiendo de la cristalinidad de la muestra y del tipo de detector que se encuentre a disposición).
- Contar con la función instrumental (FIR) del Difractómetro de rayos-X²⁹.

Desafortunadamente, una condición inherente al método de Mínimos Cuadrados es que si los valores de partida $(x_1, \dots, x_m)_0$ no son próximos a los valores finales, el proceso de refinamiento puede converger hacia un mínimo relativo, o directamente no converger en absoluto. Esta condición impide el estudio de ciertas estructuras por este mecanismo, ya que la necesidad de partir de un conjunto de parámetros estructurales cercanos a los finales conlleva a la utilización de un modelo



estructural adecuado, y por lo tanto, requiere haber resuelto al menos parcialmente la estructura.

Generalmente, el procedimiento práctico utilizado para ajustar el modelo a los datos y evitar falsos mínimos exige trabajar con modelos parciales cada vez más complejos donde una serie de valores razonables $(x_1, \dots, x_{m-n})_0$ de los parámetros iniciales se dejan fijos, permitiendo al subconjunto (x_{m-n+1}, \dots, x_m) variar hasta alcanzar el mínimo. El modelo se va ampliando a medida que el ajuste va mejorando y la función de minimización se va acercando al mínimo absoluto hasta lograr, en forma razonable, que todos los parámetros del modelo puedan ser libres de variar simultáneamente de forma estable. La selección de los distintos modelos estructurales de las respectivas fases a refinar por el método de Rietveld, pueden ser tomados a partir de las diferentes bases de datos de estructuras cristalinas, tales como la *ICSD (Inorganic Crystal Structure Database)* (ver: <http://icsd.ill.eu/icsd/index.html>) o la base de datos *CSD (Cambridge Structural Database)* (ver: www.ccdc.cam.ac.uk), además de la base datos estructurales para minerales (ver: http://www.minsocam.org/MSA/Crystal_Database.html)³⁰.

3.2.4.2 Fluorescencia de rayos-X de energía dispersiva (EDXRF).

La fluorescencia de rayos-X de energía dispersiva (EDXRF de sus siglas en inglés Energy-Dispersive X-ray fluorescence) es una técnica de ensayo no destructiva que permite determinar cualitativa y cuantitativamente de forma simultánea la composición elemental de diferentes tipos de muestras (minerales, soluciones, aleaciones metálicas etc.) desde concentraciones de partes por millón (ppm) hasta porcentajes en peso. Para los análisis cuantitativos, el método de parámetros fundamentales (PF) ha demostrado ser muy útil, convirtiéndose en un método ampliamente utilizado, ya que no requiere el empleo de materiales de referencia. Este método asume que la muestra es homogénea y se basa en el cálculo preciso de las intensidades netas de las líneas características en el espectro. El método



de parámetros fundamentales no considera a la radiación incidente como monocromática, sino que utiliza su distribución espectral para una muestra dada y un determinado voltaje de operación. Los efectos de matriz son considerados y la composición se calcula por iteración. La ventaja de este método es que no se necesitan estándares ni coeficientes empíricos ^{31, 32}. En la ecuación 2 se puede observar la relación entre la intensidad y la concentración obtenida mediante PF ^{31, 32}.

$$C_i = \frac{I(ip)}{\frac{\Omega}{4\pi} \int_{\lambda_{min}}^{\lambda_{max}} \frac{I_0(\lambda)\tau_i(\lambda)\omega_{ip}\Gamma_{ip}\kappa_{ip}}{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_M(\lambda) + \left(\frac{\mu}{\rho}\right)(ip)\frac{\cos\phi_1}{\cos\phi_2}} d\lambda} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde:

C_i es la concentración del elemento i en la muestra.

$I(ip)$ es la intensidad del elemento i en la muestra.

Ω es el ángulo sólido efectivo subtendido por el detector.

ϕ_1 es el ángulo formado por el haz de radiación incidente y la dirección normal al plano de la muestra.

ϕ_2 es el ángulo formado por haz de radiación emergente y la dirección normal al plano de la muestra.

λ es la longitud de onda de la radiación monocromática incidente.

λ_{min} es la menor longitud de onda presente en el haz policromático incidente.

λ_{max} es la mayor longitud de onda presente en el haz policromático incidente.



$\mu_{i/p}(\lambda)$ es el coeficiente de absorción total del elemento i para una longitud de onda λ .

i_p es la línea p excitada del elemento .

$\mu_M/p(\lambda) = \sum_i \mu_{i/p}(\lambda)C_i$ es el coeficiente de absorción total para la muestra multicomponente para la longitud de onda λ .

$\tau_i(\lambda)$ es el coeficiente de absorción fotoeléctrico del elemento i para la longitud de onda λ ; es decir, la probabilidad de que los fotones incidentes produzcan vacancias.

ω_{ip} es el coeficiente de producción de fluorescencia de la línea p del elemento i ; es decir, la probabilidad de emisión de fotones fluorescentes.

κ_{ip} es la proporción de fotones absorbidos únicamente en la capa considerada.

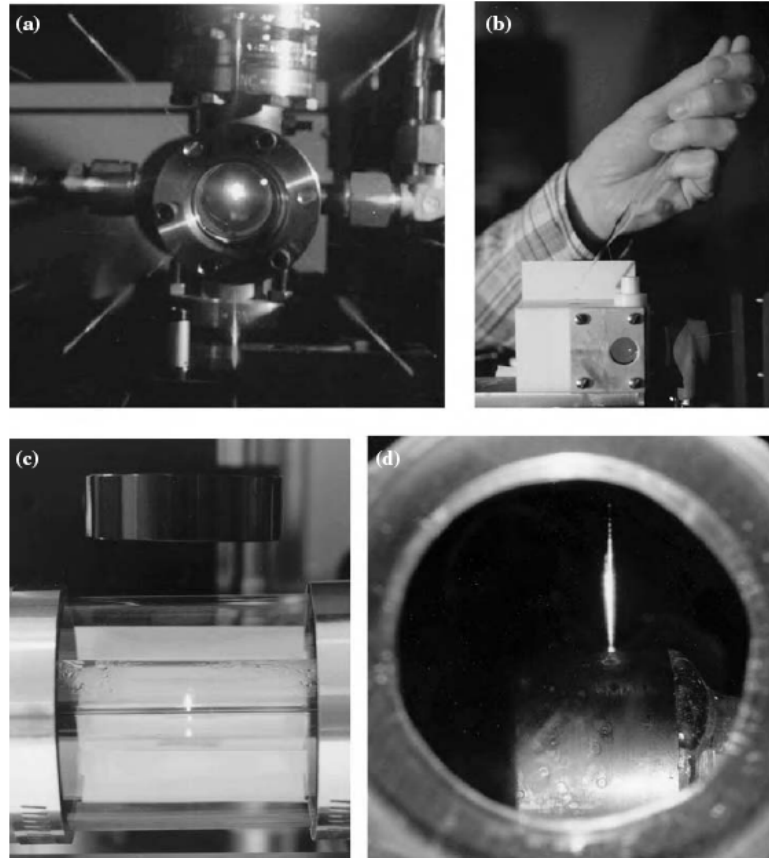
Γ_{ip} es la fracción de intensidad que corresponde sólo a la línea considerada en la capa, ya que la emisión característica de cada capa está formada por varias sub líneas (como las $K\alpha$ y $K\beta$ en el caso de la capa K).

3.2.4.3 Espectroscopía de plasma inducido por laser (LIBS).

La espectroscopía de plasma inducido por laser (LIBS de sus siglas en ingles *Laser-Induced Breakdown Spectroscopy*) es un método analítico que se basa en la formación de un plasma sobre la superficie de las muestras a analizar, mediante pulsos de un laser de baja energía y una lente focalizadora. Una parte de la luz emitida del plasma, luego de un determinado tiempo de retardo, es recogida para ser posteriormente analizada. LIBS es una técnica utilizada generalmente para el análisis elemental debido su facilidad en la adquisición de datos y la variedad de muestras que pueden ser analizadas (figura 5)³³.



Figura 5. Imágenes de la formación de plasma en un gas a), un líquido b), la superficie de un líquido c) y sobre berilio.



Fuente (33)

3.2.4.4 Espectroscopía infrarroja (IR).

La espectroscopía infrarroja (IR) es una técnica basada en las vibraciones de los átomos en una molécula. Es una técnica versátil y poderosa, que ofrece selectividad y especificidad. Por ello, se ha convertido en una herramienta muy útil para el análisis de innumerables sustancias, la cual adicionalmente, no requiere la realización de tratamientos complejos para la preparación de la muestra ³⁴.



La absorción de la radiación infrarroja en minerales arcillosos depende fundamentalmente de la masa atómica, de la resistencia y de las constantes de fuerza de los enlaces interatómicos en las estructuras de estos minerales. El espectro IR de un filosilicato es sensible a su composición química, sustituciones isomórficas y al apilamiento laminar, además, se pueden distinguir los hidróxidos estructurales, las vibraciones producidas por el agua molecular y las impurezas cristalinas y amorfas presentes ³⁵. El uso de la espectroscopía vibracional en aplicaciones farmacéuticas es muy diversa, tradicionalmente esta técnica se utiliza para la caracterización molecular del fármaco, incluyendo la elucidación de grupos funcionales y el estudio del polimorfismo ³⁶.

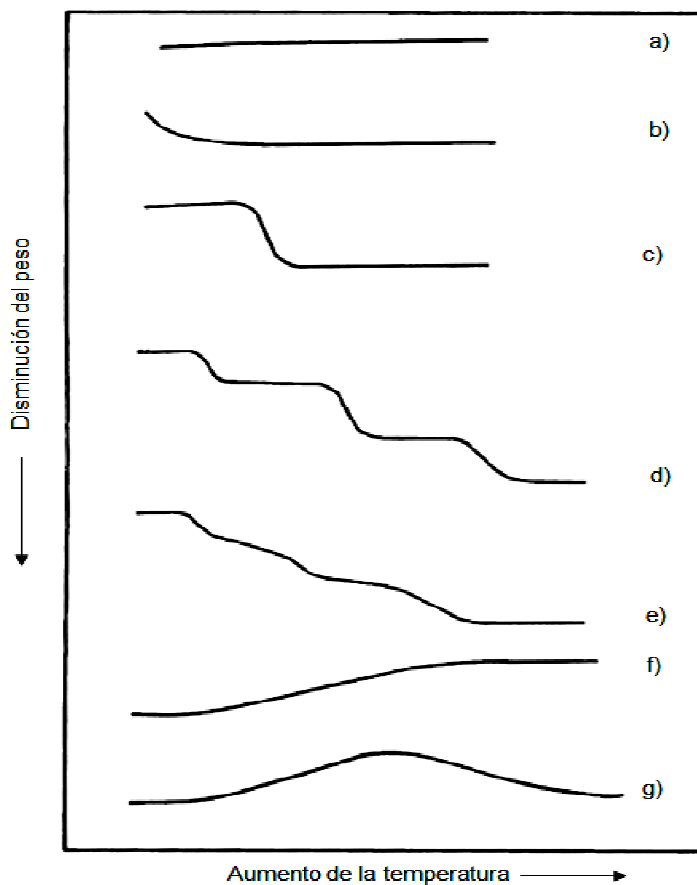
3.2.4.5 Termogravimetría diferencial (TGA de sus siglas en ingles *thermogravimetry analysis*).

Los análisis térmicos de los compuestos farmacéuticos son métodos rutinarios utilizados para la detección de las interacciones entre el excipiente y el principio activo. Cuando el excipiente es un mineral arcilloso, las pérdidas de peso están relacionadas básicamente con el contenido de agua presente tanto en la superficie del mineral como en el espaciado interlaminar.

Las mediciones de los cambios de masa con la temperatura, se realizan con una termobalanza llamada también analizador termogravimétrico. Una termobalanza es una combinación de una microbalanza electrónica adecuada con un horno, un programador de temperatura y un controlador computacional que recoge información respecto a las pérdidas obtenidas de una muestra a una temperatura y tiempos dados. Como se observa en la figura 6, las curvas termogravimétricas obtenidas pueden ser clasificadas en diferentes tipos ³⁷:



Figura 6. Principales tipos de curvas termogravimétricas. Curva tipo (I) a), tipo (II) b), tipo (III) c), tipo (IV) d), tipo (V) e), tipo (VI) f) y tipo (VII) g).



Fuente (37)

- a) Curvas tipo (I): La muestra no sufre pérdidas de descomposición de productos volátiles.
- b) Curvas tipo (II): Se observa una rápida pérdida de peso característica del secado de la muestra.
- c) Curvas tipo (III): Representa la descomposición de la muestra en un solo estado. La curva puede ser utilizada para definir los límites de estabilidad de las sustancias.



- d) Curvas tipo (IV): Indica múltiples estados o fases de descomposición con etapas intermedias estables.
- e) Curvas tipo (V): También representa múltiples estados de descomposición, pero en este ejemplo, no hay formación de etapas intermedias estables. Con pequeños intervalos de calentamiento, una curva tipo V puede ser de tipo IV.
- f) Curvas tipo (VI): Muestran un aumento en el peso producido por la reacción de la muestra con la atmosfera. Un ejemplo típico es la oxidación de una muestra metálica.
- g) Curvas tipo (VII): No se encuentran comúnmente. Son el producto de una reacción de oxidación que se descompone a temperaturas más altas.

3.2.4.6 Ultravioleta-Visible.

La absorción de la radiación electromagnética de longitudes de onda entre 200 y 800 nm por moléculas que tienen electrones π o átomos que poseen pares de electrones desapareados, puede ser empleada para el análisis cualitativo y cuantitativo de muestras con concentraciones dentro un rango específico. Esta técnica es utilizada en análisis farmacéuticos, ya que una gran variedad de fármacos absorben radiación en las regiones ultravioleta (200 – 380 nm) y visible (380 – 800 nm) del espectro electromagnético.

La relación entre la concentración del analito y la intensidad de la luz absorbida es la base de las aplicaciones cuantitativas en espectrofotometría. Además, las características de los espectros de absorción como la absorptividad molar, la posición espectral, la forma y el ancho de la banda de absorción, están relacionadas con la estructura molecular y su medio de disolución.

La ley de Lambert y Beer relaciona la absorbancia de un analito con su concentración:

$$A = \varepsilon \cdot C \cdot d \quad \text{(Ecuación 3)}$$



*SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS*

Donde A es la absorbancia, ϵ es la absortividad molar (L.mol/cm), C es la concentración y d es la longitud de paso de luz interna (cm). Esta ley generalmente se aplica en la longitud de onda máxima de absorción y es la clave para la determinación de concentraciones desconocidas de un solo compuesto o de múltiples sustancias mediante el cálculo inicial de la absortividad molar de soluciones patrón de baja concentración³⁸.



4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 CÁLCULO DEL COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD a DEL ATENOLOL.

En esta etapa del procedimiento se preparó una solución patrón de atenolol de concentración 1350 ppm. Posteriormente, se tomaron alícuotas de esta solución y se diluyeron con agua (H_2O) ultrapura hasta obtener disoluciones de concentraciones 6.75, 13.5, 20, 27 y 30 ppm. A partir de cada solución preparada se tomaron alícuotas y se adicionaron, por separado, en una cubeta (longitud: 1 cm de paso de luz) para su posterior medición mediante la técnica UV-Visible.

Posteriormente se determinó la absorbancia de cada disolución y se construyó una curva de calibración (absorbancia vs. concentración) para el cálculo del coeficiente de absorptividad ³⁸ teniendo en cuenta la ley de Beer y el máximo de absorción del atenolol ³⁹ ($\lambda_{max} = 224$ nm) en H_2O ultrapura, el cual fue determinado previamente en un rango de longitud de onda (λ) de 200nm a 400nm. El espectro obtenido se puede observar en la figura 12 y el anexo 1.

4.2 CARACTERIZACIÓN DEL MINERAL ARCILLOSO.

Para los experimentos se utilizó el aluminosilicato *montmorillonita* (SAz-1) proveniente de Apache Country, Arizona, USA, facilitado por el laboratorio de difracción de rayos-X de la Universidad Industrial de Santander.

4.2.1 Caracterización estructural

La caracterización estructural de la *montmorillonita* se realizó mediante la toma de datos de difracción del material sin tratamiento y posterior análisis mediante el método de Rietveld ²⁷. Para ello, se empleó el programa de refinamiento de



estructuras cristalinas MAUD (*Materials Analysis Using Diffraction*)⁴⁰. Durante los refinamientos, se empleó una forma de perfil tipo pseudo-Voigt, adoptando un procedimiento iterativo mediante mínimos cuadrados hasta alcanzar valores de parámetros residuales aceptables: R_{wp} (*weighted residual error*), R_B (*Bragg factor*), R_{exp} (*expected error*), y $\chi^2 = R_{wp} / R_{exp}$. De manera complementaria, la forma de los picos fue ajustada empleando la aproximación anisotrópica para la microestructura de Popa⁴¹.

4.2.2 Determinación de la distancia interlaminar en ausencia de humedad.

De acuerdo a la importancia de conocer el valor de la distancia interlaminar en ausencia de humedad (lo cual dará una idea de la distancia que ocuparán las moléculas orgánicas), se adicionaron 1.22 g de *montmorillonita* en un crisol, el cual fue llevado a calcinación a una temperatura de 500 °C durante 2 horas para eliminar el contenido de agua presente en el aluminosilicato⁵. La *montmorillonita* calcinada se almacenó en un desecador hasta alcanzar la temperatura ambiente. Posteriormente, se adquirieron los respectivos datos de difracción, a partir de los cuales se realizó la determinación del valor en Å de la distancia d_{001} .

4.2.3 Determinación del catión interlaminar.

Para la determinación del catión interlaminar presente en el aluminosilicato se siguió el método del cloruro de amonio (NH_4Cl), utilizado normalmente en el estudio de la capacidad de intercambio catiónico (CIC) en suelos²². Para ello, se pesaron 0.5 g de *montmorillonita* en un vaso de precipitado y posteriormente se adicionaron 3.1 mL de solución de NH_4Cl de concentración 0.2N, manteniendo una agitación constante en la mezcla durante 4 minutos. El complejo formado fue filtrado, lavado con 3.1 mL de solución de NH_4Cl y secado por 8 horas¹¹ a 50°C



para el posterior análisis mediante las técnicas de fluorescencia de rayos-X de energía dispersiva y difracción de rayos-X de muestras policristalinas.

4.3 SÍNTESIS DEL COMPLEJO ORGANOMINERAL ATENOLOL-MONTMORILLONITA A pH 5 Y A pH 7.

Se prepararon 40 mL de una suspensión de concentración 4% P/V de *montmorillonita* con agitación constante de 500 rpm durante un lapso de 20 minutos. Posteriormente, se adicionaron 40 mL de una solución saturada de atenolol de concentración 1.35% P/V, manteniendo una velocidad constante de agitación de 400 rpm durante 24 horas a 37 °C y un valor de pH 5 y 7 para los complejos 1 y 2 respectivamente (Figura 7) ¹¹.

Los complejos formados se filtraron, se lavaron con 3 porciones de 20 mL de agua (H₂O) ultrapura y se secaron a 50 °C por 8 horas previo a los análisis de caracterización. Los valores de pH utilizados durante la síntesis de los complejos fueron ajustados adicionando pequeñas cantidades de ácido clorhídrico (HCl) e hidróxido de sodio (NaOH) de concentraciones 1 N ¹¹.

Figura 7. Montaje para la síntesis de los complejos organominerales a pH5 y pH7.



Fuente (Autor)



4.4 DETERMINACIÓN DEL ESPACIADO INTERLAMINAR DEL COMPLEJO OBTENIDO.

Una vez los complejos fueron preparados, se realizó el cálculo de la distancia interlaminar, lo cual permitió estimar la distancia ocupada por las moléculas orgánicas. Para ello, se tomaron los datos de difracción de cada complejo y se realizaron las determinaciones de los valores en Å de las reflexiones d_{001} en cada caso. De esta manera, se realizó la respectiva corrección de los datos: alisamiento del perfil, eliminación del ruido de fondo, eliminación de las líneas de difracción producidas por $K\alpha_2$ y finalmente se determinaron las posiciones de los máximos de difracción⁴², por medio del programa POWDERX⁴³.

4.5 DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE ATENOLOL Y CATIONES DE CALCIO EN EL COMPLEJO ORGANOMINERAL.

Se tomaron alícuotas de 250 μL de los filtrados obtenidos a partir de la síntesis de los complejos órgano-minerales tanto a pH 5 como a pH 7, los cuales fueron adicionados por separado en un balón aforado de 50 mL para su posterior dilución y medición mediante la técnica UV-Visible.

Teniendo en cuenta la ley de Beer y el valor de la absorptividad del atenolol calculado previamente, se determinaron las concentraciones de dichas disoluciones³⁹ para poder calcular de esta forma, la cantidad de fármaco presente en el espaciado interlaminar de la *montmorillonita* mediante la diferencia de las concentraciones iniciales y finales de las soluciones de atenolol. Para la determinación de los cationes de calcio presentes en el espaciado interlaminar los complejos obtenidos fueron analizados mediante la técnica EDXRF.



4.6 ESTUDIO DE LA LIBERACIÓN DEL ATENOLOL PRESENTE EN EL COMPLEJO.

Para este propósito se pesaron 8 mg de los complejos obtenidos (pH5 y pH7) y se adicionaron en 50 mL de una solución Buffer de fosfato (pH 6.8)¹¹ manteniendo una velocidad constante de agitación de 100 rpm y una temperatura de 37 °C^{11,44}. Se tomaron alícuotas de 5 mL cada 2, 5, 10, 15, 20, 30, 50 y 80 minutos y se procedió a la medición de su absorbancia (λ_{max} del atenolol = 224nm) mediante la técnica UV-Visible.

4.7 CONDICIONES EMPLEADAS DURANTE LOS ANÁLISIS INSTRUMENTALES.

4.7.1 Difracción de rayos-x de muestras policristalinas (DRXP).

4.7.1.1 Preparación de las muestras.

Las muestras se pulverizaron y homogeneizaron en un mortero de ágata⁴⁵ hasta obtener un tamaño de partícula de aproximadamente 0.075 μm (tamiz malla N° 200). Posteriormente, fueron montadas en porta muestras apropiados mediante la técnica *zero-background*⁴⁶.

4.7.1.2 Toma de datos.

La toma de datos para la caracterización de la *montmorillonita* y el atenolol junto con el cálculo de la distancia interlaminar (reflexión d_{001} de los complejos), se realizó en un difractómetro marca BRUKER modelo FOCUS D8, el cual se



encuentra en el Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas. En la tabla 1 se encuentran los parámetros de difracción utilizados para la toma de datos de todas las muestras.

Tabla 1. Parámetros o condiciones de trabajo para la toma de datos por difracción de rayos-X.

PARAMETROS	DATOS
Radiación	CuK α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)
Voltaje	40 KV
Amperaje	30 mA
Rango de medición	2 - 70° (2θ)
Tiempo de muestreo / paso	2 s
Intervalo de muestreo	0.02° (2θ)
Filtro	Níquel
Tipo de detector	Lineal unidimensional

4.7.2 Fluorescencia de rayos-x de energía dispersiva (EDXRF).

4.7.2.1 Preparación de las muestras.

Las muestras se pulverizaron en un mortero de ágata para homogenización del material y disminución del tamaño de partícula ⁴⁵ hasta 0.075 μm (tamiz malla N° 200). Posteriormente se montaron en una celda provista de una membrana polimérica de polipropileno $\sim(\text{C}_3\text{H}_6)_n$ utilizada para el análisis mediante EDXRF (figura 8) ⁴⁷.



Figura 8. Montaje utilizado para el análisis de las muestras mediante EDXRF.



Fuente (Autor)

4.7.2.2 Toma de datos.

Los análisis de fluorescencia de rayos-X de energía dispersiva se realizaron en un espectrómetro marca Shimadzu modelo RAY NY EDX-800HS ubicado en el laboratorio de fluorescencia de rayos-X del Centro de Desarrollo Productivo de Joyería (CDP de Joyería). En la tabla 2 se encuentran los parámetros o condiciones de trabajo utilizados durante la toma de datos.

Tabla 2. Parámetros o condiciones de trabajo para la toma de datos por EDXRF.

PARAMETROS	DATOS
Método de cálculo	Parámetros Fundamentales
Rango elemental de Na-Sc	Voltaje = 15 KV Corriente = 100 μ A
Rango elemental de Ti-U	Voltaje = 50 KV Corriente = 100 μ A
Tubo de rayos-X	Rh



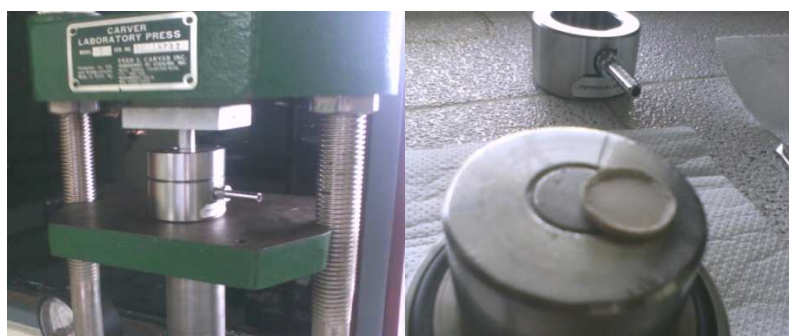
Colimador	10 mm
Detector	Si (Li)
Atmosfera	Vacio
Tiempo de medición por canal	100 s

4.7.3 Espectroscopía de plasma inducido por laser (LIBS).

4.7.3.1 Preparación de las muestras.

Una de las ventajas de LIBS es su capacidad de análisis sin tratamiento previo de las muestras. Sin embargo, para evitar problemas de homogeneidad las muestras fueron pulverizadas en un mortero de ágata y compactadas en una prensa (Marca Carver, ubicada en el laboratorio de química analítica de la escuela de química de la Universidad Industrial de Santander) obteniendo pastillas prensadas con una superficie plana (figura 9) ⁴⁸.

Figura 9. Compactación de las muestras para el análisis mediante LIBS.



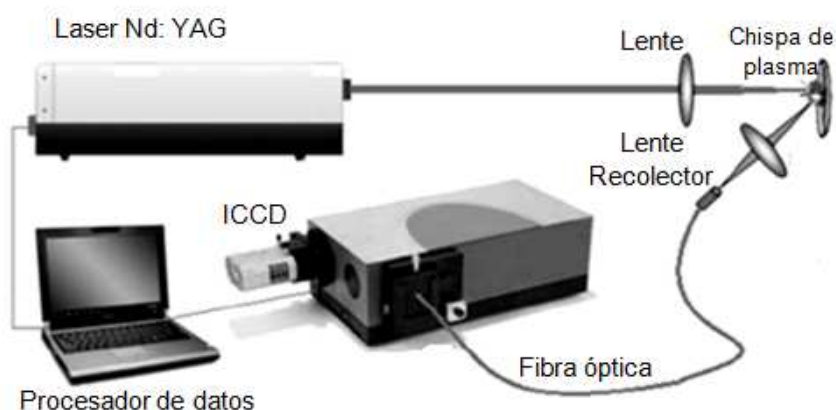
Fuente (Autor)



4.7.3.2 Toma de datos.

La toma de datos mediante LIBS se realizó con un laser de Neodimio YAG (Quanta serie Ray-INDI, $\lambda = 1064$ nm, ubicado en el laboratorio de Plasma de la escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander) enfocado a través de una lente de cuarzo con una longitud focal de 200 mm. Sobre la superficie de la muestra en la cámara de descarga se indujo la formación de una estela de plasma (Atmosfera de Ar para el análisis de Nitrógeno), cuya emisión se enfoca a través de una lente de cuarzo (longitud focal de 50 mm) y se recoge con una fibra óptica de cuarzo conectada a un espectrógrafo Czerny-Turner (Shamrock 500, Tecnología Andor). Aproximadamente 2400 rejillas/mm dispersaron el espectro de emisión el cual se proyectó sobre el plano de la imagen del espectrógrafo y se registró en un dispositivo o detector intensificador de carga acoplada (ICCD)⁴⁹. La energía del laser, el tiempo de retardo, el tiempo de integración o ancho del pulso y el número de repeticiones por muestra fueron 70mJ/pulso, 1 μ s, 10 μ s y 30 repeticiones respectivamente. En la figura 10 se muestra el montaje experimental durante la toma de datos.

Figura 10. Montaje experimental para la toma de datos mediante espectroscopia de plasma inducido por laser.



Fuente (49)



4.7.4 Espectroscopía infrarroja (IR).

Los análisis mediante espectroscopía infrarroja (IR) se realizaron en un espectrómetro infrarrojo con transformada de Fourier marca Bruker, modelo Tensor 27, ubicado en el laboratorio de química analítica de la escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander. La toma de datos se realizó en pastillas prensadas, las cuales contenían la muestra diluida en KBr.

4.7.5 Análisis termogravimétrico (TGA).

Los análisis térmicos se realizaron en una balanza termogravimétrica de marca TA Instruments modelo TGA 2050 que se encuentra ubicada en el laboratorio de Ingeniería Química de la Universidad Industrial de Santander. El equipo se operó utilizando una atmosfera de nitrógeno y una rampa de calentamiento de 20.00°C/min en un rango de temperatura de 25.0°C a 900°C.

4.7.6 Análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM)

Los análisis por SEM se realizaron con un microscopio electrónico de barrido marca FEI modelo quantaTM 650 ubicado en el edificio de investigaciones en la sede de Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

4.7.7 Espectrofotometría UV-Visible

Los ensayos mediante la técnica UV-Visible, se realizaron en un espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Modelo UV-2401 ubicado en el laboratorio de química analítica de la escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander.



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD a DEL ATENOLOL EN AGUA ULTRAPURA.

La influencia del solvente en el espectro de absorción juega un papel sustancial en la determinación de las posiciones espectrales ³⁸ y por ende en el valor del coeficiente de absorptividad a ³⁹. Inicialmente se determinó la longitud de onda máxima de absorción del atenolol en agua ultrapura (figura 11), obteniendo un valor de 224 nm, el cual al ser comparado con el $\lambda_{\text{máx}}$ en metanol ($\lambda_{\text{máx}} = 226 \text{ nm}$) ⁵⁰ presenta un pequeño desplazamiento hipsocrómico o desplazamiento al azul debido posiblemente a la variación del solvente*.

Esta longitud de onda fue escogida para los cálculos de absorptividad debido a que a este valor de $\lambda_{\text{máx}}$ se presenta la mayor sensibilidad instrumental. Adicionalmente, se encontró que la variación de la absorbancia para pequeños cambios de longitud de onda fue mínima, de manera que los errores en la fijación del selector de λ del instrumento no fueron causa de grandes fluctuaciones en la medida de la absorbancia ³⁹. Los datos obtenidos durante el experimento para el cálculo de la absorptividad se observan en la tabla 3.

* Es importante resaltar, que durante los ensayos de liberación del atenolol en los complejos no se presento ningún corrimiento en el $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción (Anexo 2 y 3).



Figura 11. Espectro UV-Visible de una solución patrón de atenolol en H₂O ultra pura; b = 1 cm, c = 13.5 ppm.

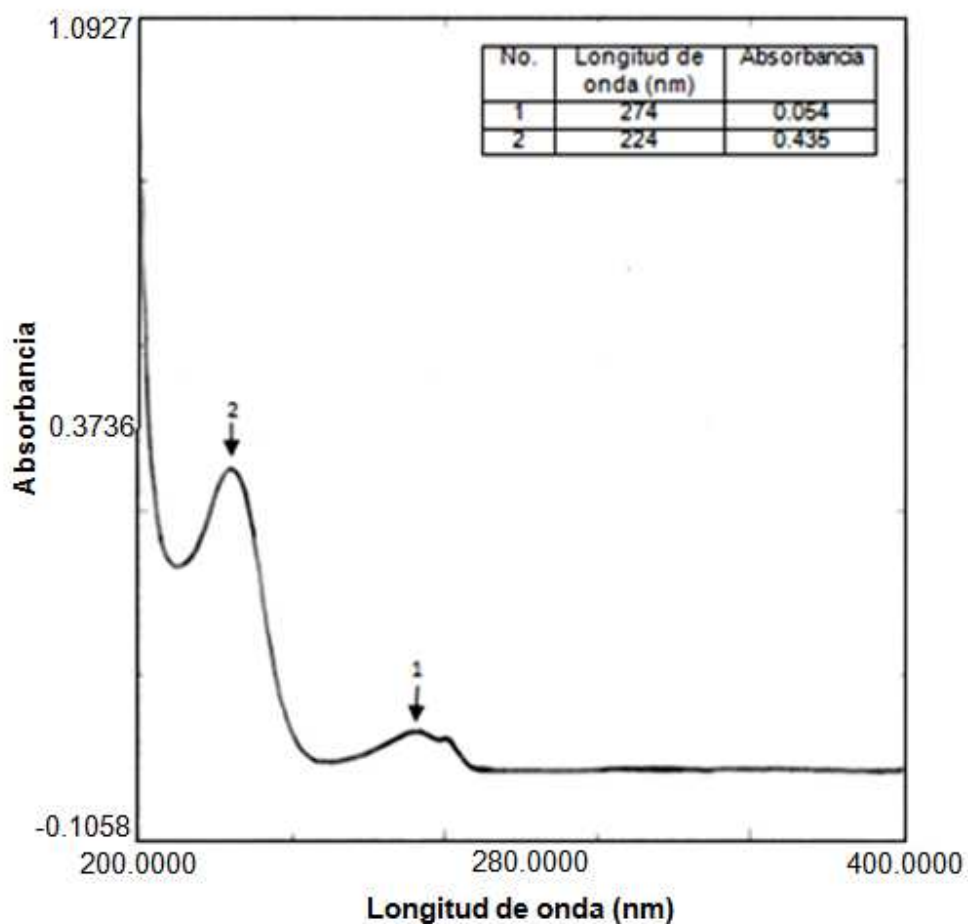


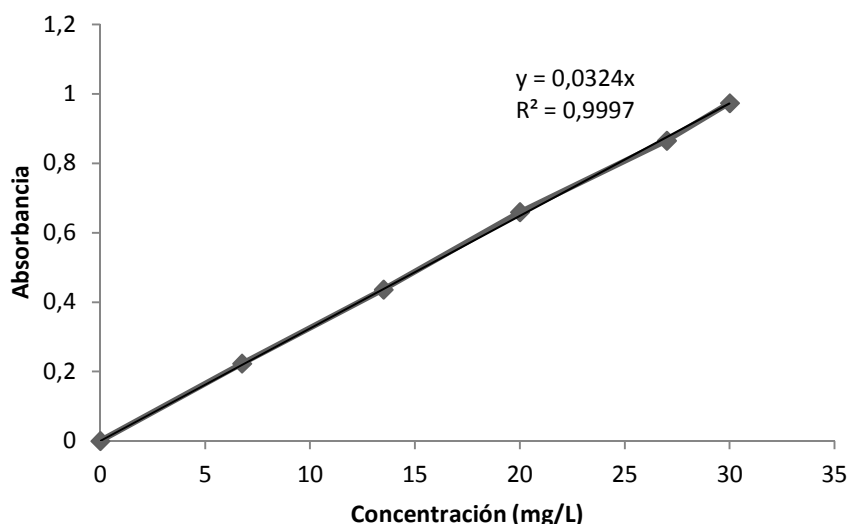
Tabla 3. Datos de absorción en el ultravioleta para el atenolol en H₂O ultrapura.

CONCENTRACIÓN (mg / L)	ABSORBANCIA ($\lambda_{\text{máx}} = 224 \text{ nm}$)
0.0	0.0
6.75	0.223
13.50	0.436
20	0.659
27	0.865
30	0.973



La figura 12 muestra la representación gráfica de los datos mostrados en la tabla 3, donde la expresión $a \cdot b$ está representada por la pendiente ($a \cdot b = m = 0.0324$) y como b es un valor constante de la longitud del paso de la luz interna ($b = 1 \text{ cm}$) la absorptividad del atenolol en agua ultrapura corresponde a $0.0324 \text{ L} \cdot \text{mg}/\text{cm}$. A partir de este valor y la ecuación de la ley de Beer (ecuación 1) es posible determinar la concentración de soluciones desconocidas del fármaco.

Figura 12. Representación de la ley de Beer para el atenolol en solución acuosa, los datos se tomaron de la tabla 3.



5.2 CARACTERIZACIÓN DEL MINERAL ARCILLOSO.

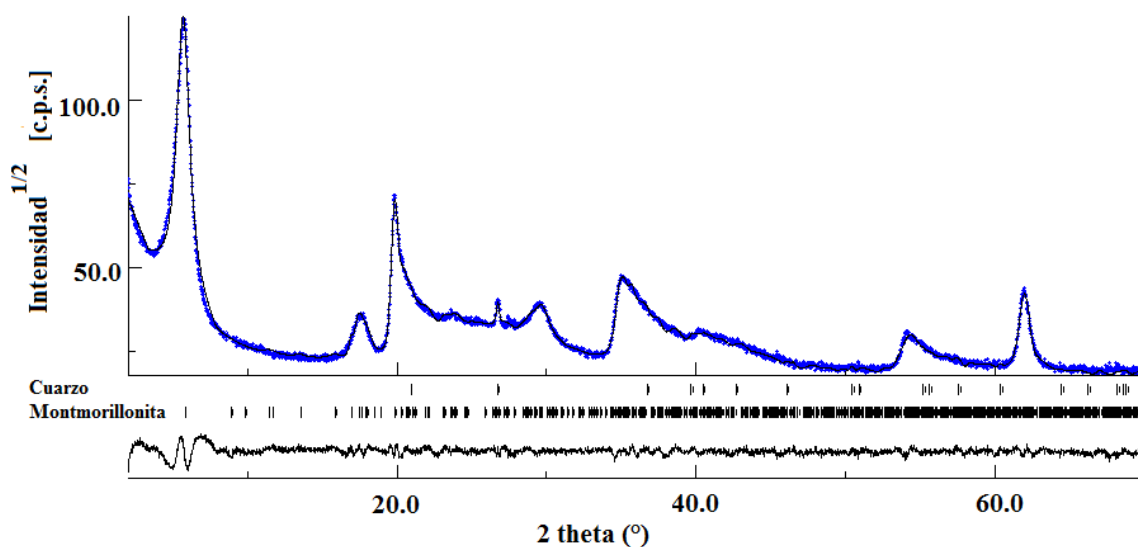
5.2.1 Caracterización estructural

La caracterización estructural inicial se realizó mediante una identificación de fases a través de la base de datos cristalográficos PDF-2, del ICDD (*International Centre for Diffraction Data*). A partir de allí, se encontró que el mineral puede ser



descrito mediante el modelo estructural reportado en la base de datos del ICSD (*Inorganic Crystal Structure Database*) con número de tarjeta ICSD-51636. Esta información fue verificada mediante el empleo del método de Rietveld, donde se encontró que además de la fase de interés (*montmorillonita*: 96.6(9) % en peso), la muestra presenta una pequeña cantidad de cuarzo (3.4(3) % en peso). La figura 13 muestra gráficamente el resultado del refinamiento, donde se observa un buen ajuste entre el perfil observado y el calculado $R_{wp} = 6.71$, $R_B = 5.19$, $R_{exp} = 2.87$, y $\chi^2 = 2.34$.

Figura 13. Resultado del refinamiento de Rietveld, donde se muestra el perfil observado (línea punteada), el perfil calculado (línea sólida) y la diferencia (línea del fondo). Las líneas verticales representan las reflexiones de cada fase.

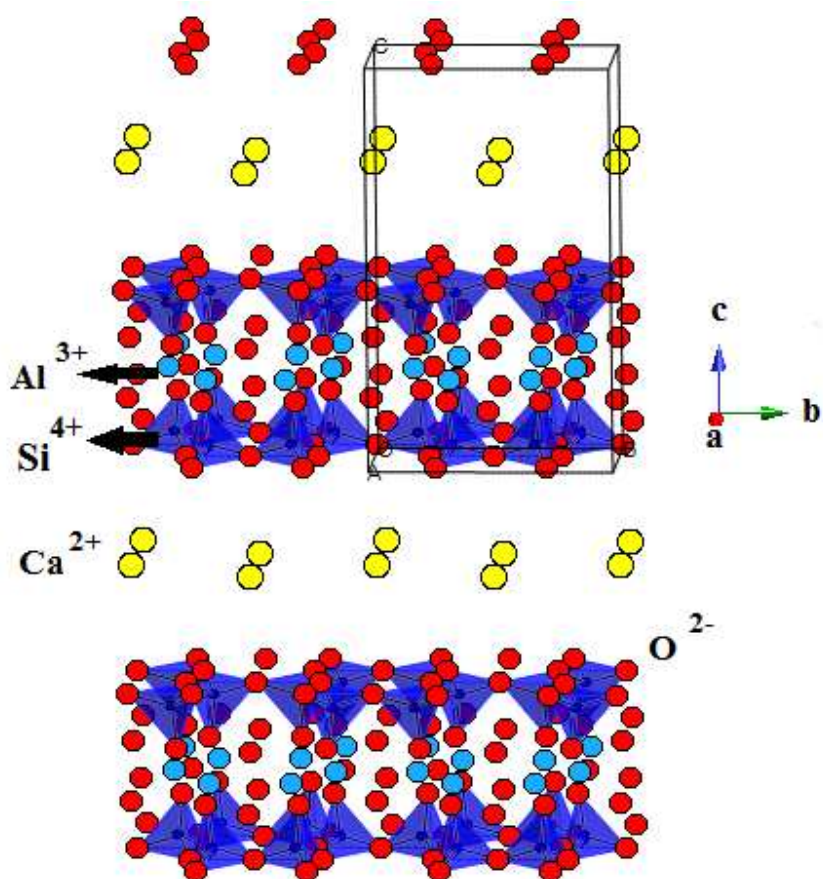


A partir del análisis de Rietveld, se determinó que la *montmorillonita* cristaliza en una estructura triclinica, con parámetros de red a (Å) = 5.188(6), b (Å) = 8.954(9), c (Å) = 15.016(3) y $\alpha = \beta = \delta = 90^\circ$, con grupo espacial P1 (ITA No. 1). La figura 14



muestra una representación estructural de la *montmorillonita* empleada en este trabajo.

Figura 14. Representación estructural de la *montmorillonita* empleada en este trabajo.



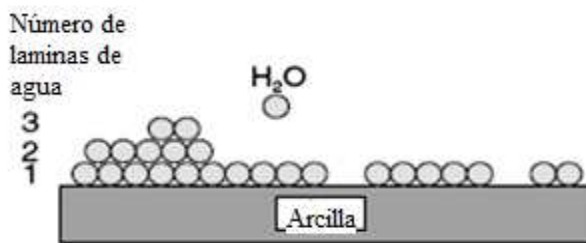
5.2.2 Determinación de la distancia interlaminar en ausencia de humedad.

Algunos de los minerales de tipo laminar que pertenecen a la familia de los aluminosilicatos, poseen una capacidad baja de adsorción de especies químicas en su interlámina, realizando procesos de adsorción principalmente en su



superficie (figura 15). En este caso, no se genera una variación del espaciado d_{001} , lo cual es común en minerales como las serpentinas, las micas o el talco ⁵¹. De manera alternativa, la *montmorillonita* posee la capacidad de adsorber especies químicas en los espacios interlaminares, lo cual se hace evidente mediante el incremento del valor de la distancia d_{001} en un perfil de difracción. De manera natural, este mineral posee en su interlámina, no solo cationes mono- o divalentes, sino también moléculas de agua interactuando en esta zona estructural.

Figura 15. Adsorción superficial de agua en las arcillas.



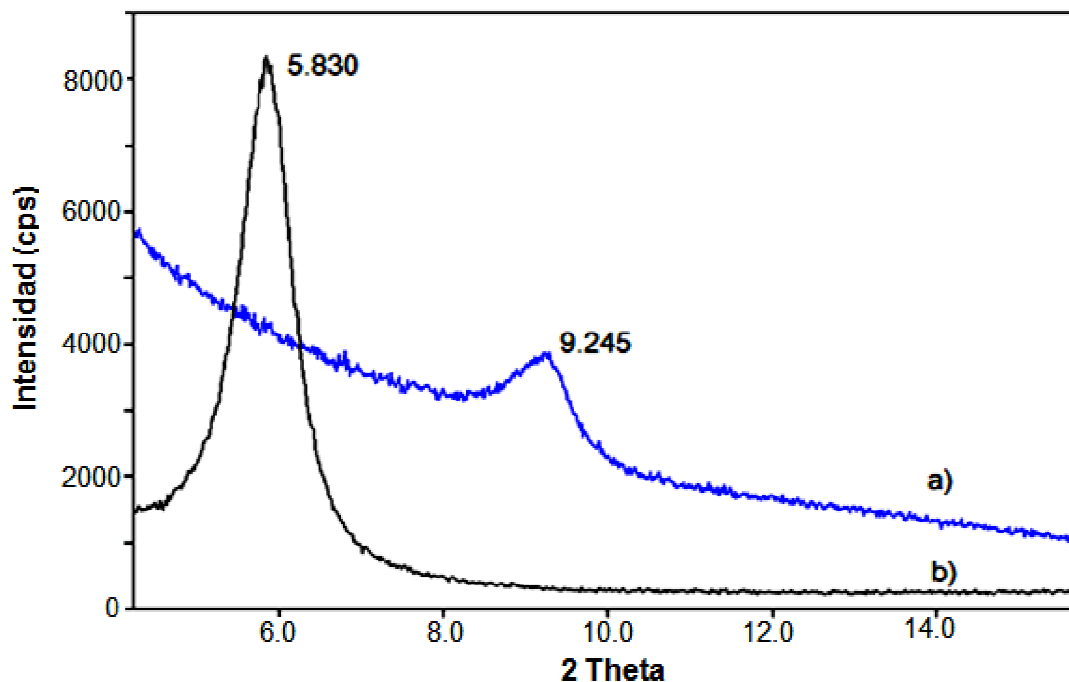
Fuente (51)

Como se observa en la figura 16, al calcinar la *montmorillonita* original a 500 °C el espaciado basal d_{001} disminuye de 15.1468 Å (5.830 2 *theta*) a 9.5580 Å (9.245 2 *theta*), cuyo último valor corresponde a la distancia interlaminar en ausencia de humedad ⁵.

La diferencia de 5.5 Å entre estos dos espaciados es generada por la presencia de 2 capas de moléculas de agua presentes en la distancia interlaminar de la *montmorillonita* sin tratamiento térmico, la cual en ciertos casos puede poseer un estado máximo de hidratación de 3 capas de agua cuando sus cationes interlaminares son de Ca⁺², Mg⁺² y Ba⁺², 2 capas de agua con cationes de K⁺¹ y solo una capa con otros cationes interlaminares ⁵¹.



Figura 16. Perfiles de difracción de la montmorillonita en ausencia de humedad a), y montmorillonita sin tratamiento térmico b).



5.2.3 Determinación del catión interlaminar de la montmorillonita.

En este caso, se realizó el análisis elemental de la *montmorillonita* (figura 17 y tabla 4) mediante la técnica EDXRF con el fin de identificar el catión presente en la interlámina. Esto se realizó mediante comparación de la concentración de los cationes identificados, antes y después de la obtención del complejo (Mnt – NH_4Cl), luego de la intercalación con iones NH_4^+ .



Figura 17. Espectro de fluorescencia de rayos-X de energía dispersiva de la montmorillonita.

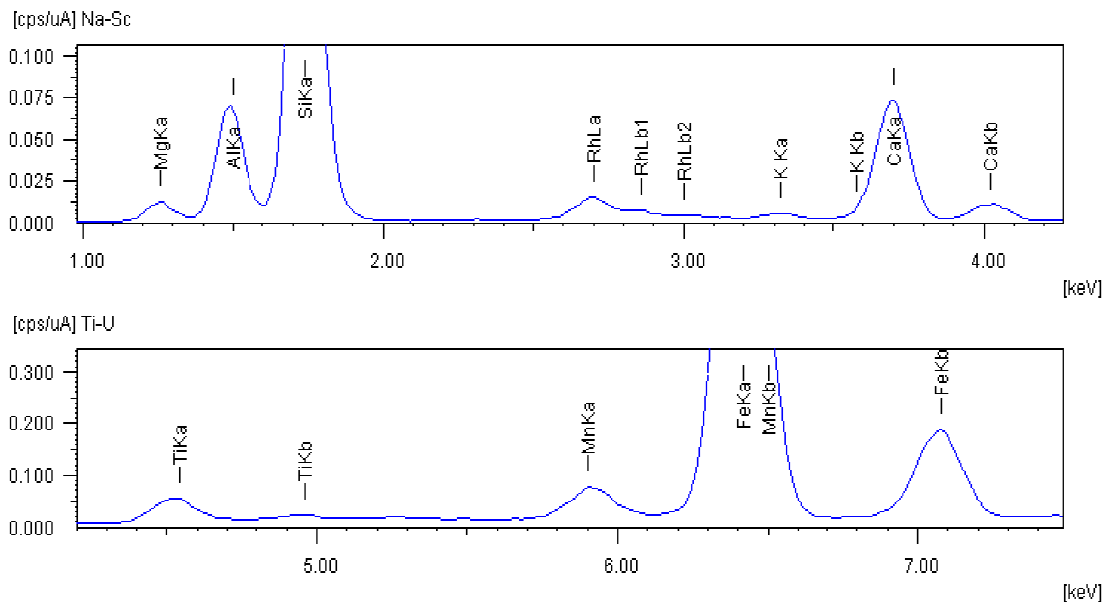


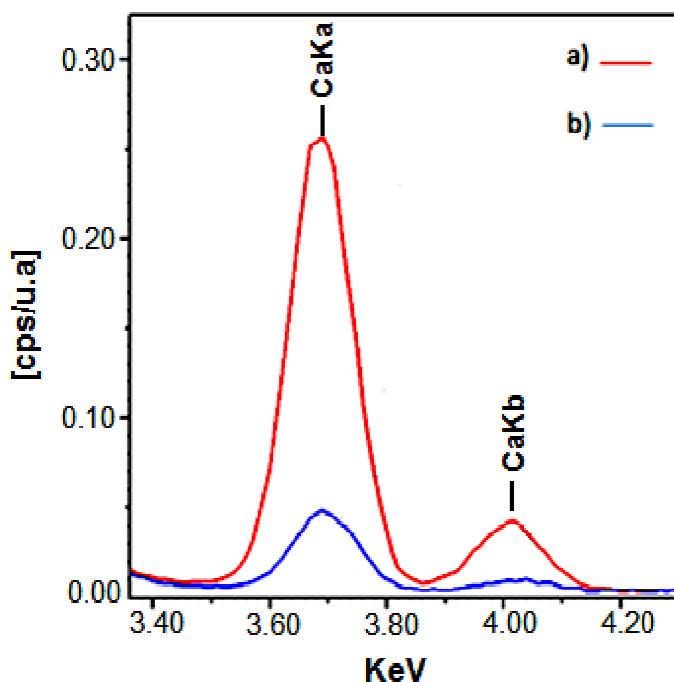
Tabla 4. Composición elemental de la montmorillonita.

Nombre	Analito	Resultado (%)	Des. Estándar
Silicio	Si	32.5	0.2
Aluminio	Al	8.79	0.06
Magnesio	Mg	4.27	0.03
Calcio	Ca	2.38	0.07
Hierro	Fe	1.77	0.04
Titanio	Ti	0.242	0.006
Potasio	K	0.168	0.011
Manganeso	Mn	0.137	0.005
	O	Balance	---

Una vez realizado el método de ensayo de intercambio catiónico con cloruro de amonio (método utilizado para la determinación de la capacidad de intercambio catiónico CIC) ²² se puede observar en la figura 18 una disminución en la concentración de los cationes de Ca^{+2} de 2.38% a 0.51% dando lugar a un 79% de intercambio de dichos cationes respecto a la concentración inicial.



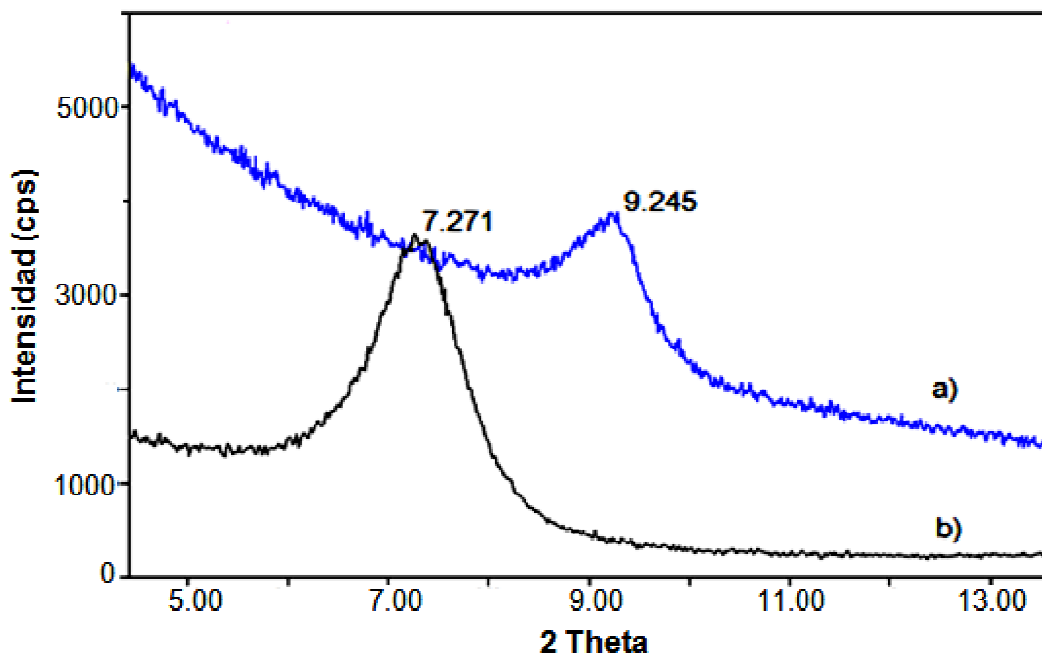
Figura 18. Espectros obtenidos mediante EDXRF de la montmorillonita a) y el complejo obtenido (Mnt-NH₄Cl) luego de la intercalación con iones NH₄⁺ b).



Luego de la intercalación con NH₄Cl el espaciado basal d_{001} aumento de 9.5580 Å (9.245 2 θ) a 12.1478 Å (7.271 2 θ). La entrada del ion amonio en el espaciado generó un aumento de la distancia interlamina de 2.59 Å (figura 19), sin embargo este incremento no sólo es producido por la presencia del ion NH₄⁺, ya que generalmente las moléculas de agua (solvente) son co-adsorbidas en el espacio interlamina⁵².



Figura 19. Perfiles de difracción de la montmorillonita en ausencia de humedad a), y el complejo Mnt-NH₄Cl b).



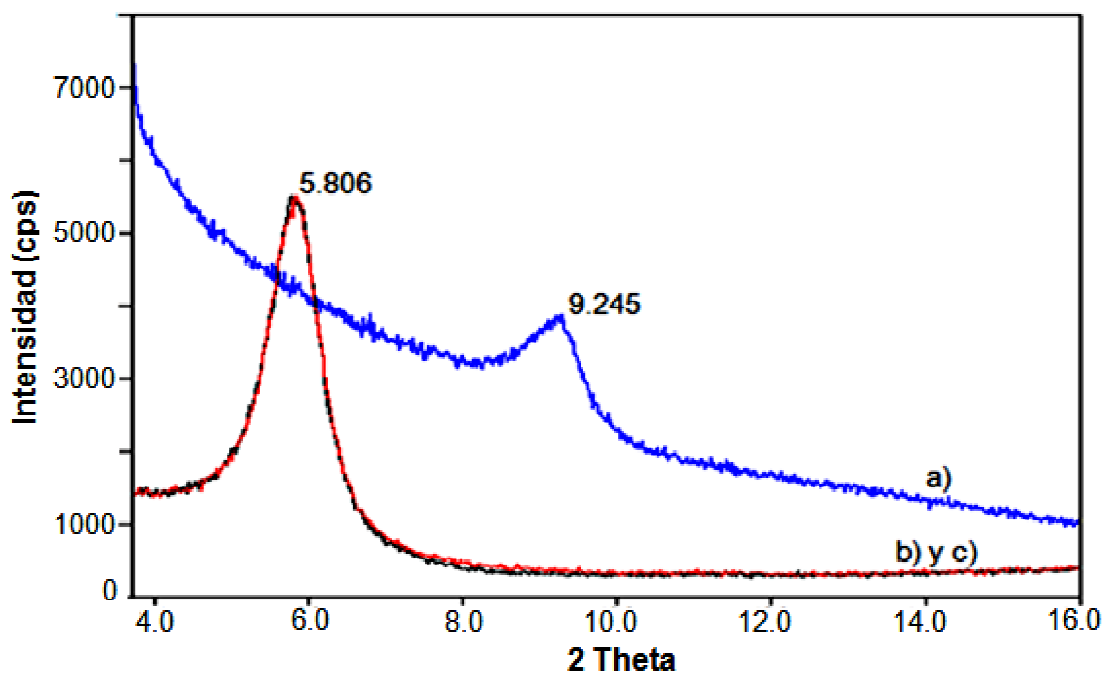
5.3 CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO OBTENIDO LUEGO DE LA INTERCALACIÓN DE ATENOLOL EN EL ESPACIO INTERLAMINAR DE LA MONTMORILLONITA.

5.3.1 Difracción de rayos-X de muestras policristalinas (DRXP).

Como se puede observar en la figura 20 los complejos obtenidos tanto a pH5 como a pH7 presentaron un desplazamiento de los picos de difracción con índices (001) hacia ángulos más bajos con respecto a la *montmorillonita* en ausencia de humedad, lo que indica un aumento del espaciado interlaminar de 9.5580Å (9.245 2 *theta*) a 15.2093 (5.806 2 *theta*) Å, que es lo que se espera al intercambiar cationes de Ca⁺² por moléculas de atenolol cargadas positivamente.



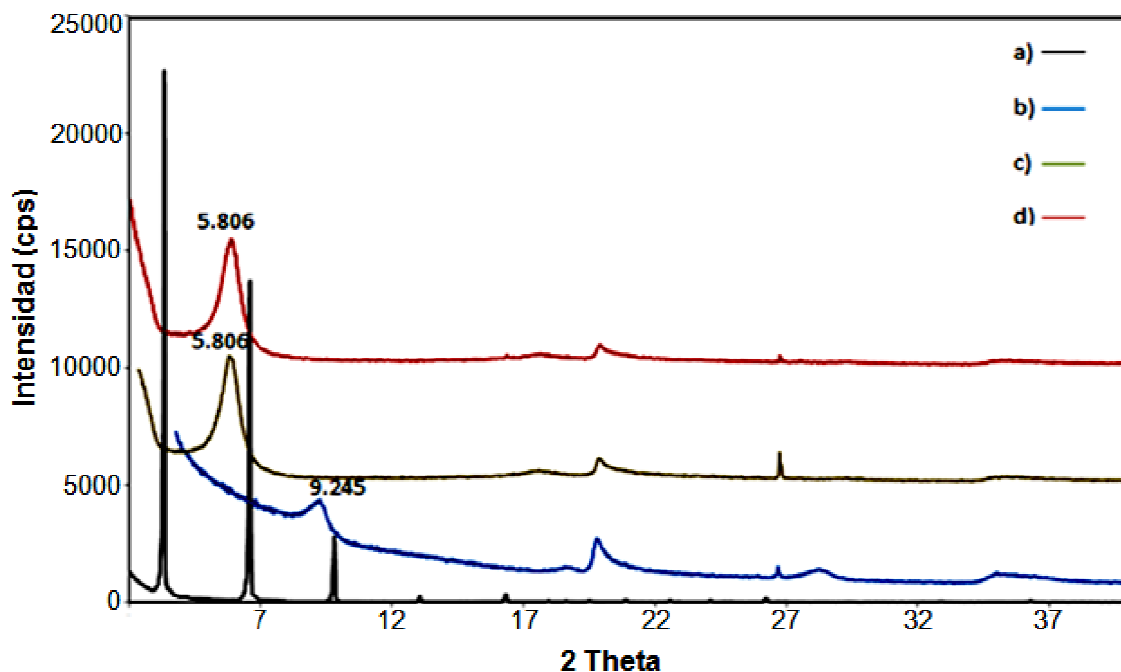
Figura 20. Perfiles de difracción de la montmorillonita en ausencia de humedad a), y los complejos obtenidos a pH5 y a pH7 respectivamente b) y c).



Como se observa en la figura 21, el perfil de difracción del atenolol desaparece completamente en los complejos organominerales, lo que indica que el atenolol no se encuentra en la muestra en forma de mezcla mecánica, reafirmando la presencia del principio activo en el espaciado interlaminar de la *montmorillonita*.



Figura 21. Perfiles de difracción del atenolol a), montmorillonita en ausencia de humedad b), complejo obtenido a pH 5 c) y el complejo obtenido a pH 7 d).



5.3.2 Espectroscopía de plasma inducido por laser (LIBS).

Los análisis mediante espectroscopía de plasma inducido por laser, demuestran la presencia del atenolol en los complejos. En la figura 22 se puede observar que a diferencia de la *montmorillonita* en los complejos obtenidos a pH5 y pH7 se obtiene una línea de emisión analítica a 248.3 nm, lo cual es característico de la presencia de átomos de carbono ⁴⁸. De igual forma, en la figura 23 se observan tres líneas a 742.7, 744.6 y 747.2 nm típicas para el átomo de nitrógeno.



Figura 22. Espectros típicos mediante LIBS (análisis de carbono); a) Montmorillonita sin tratamiento, b) atenolol, c) complejo obtenido a pH5, d) complejo obtenido a pH7.

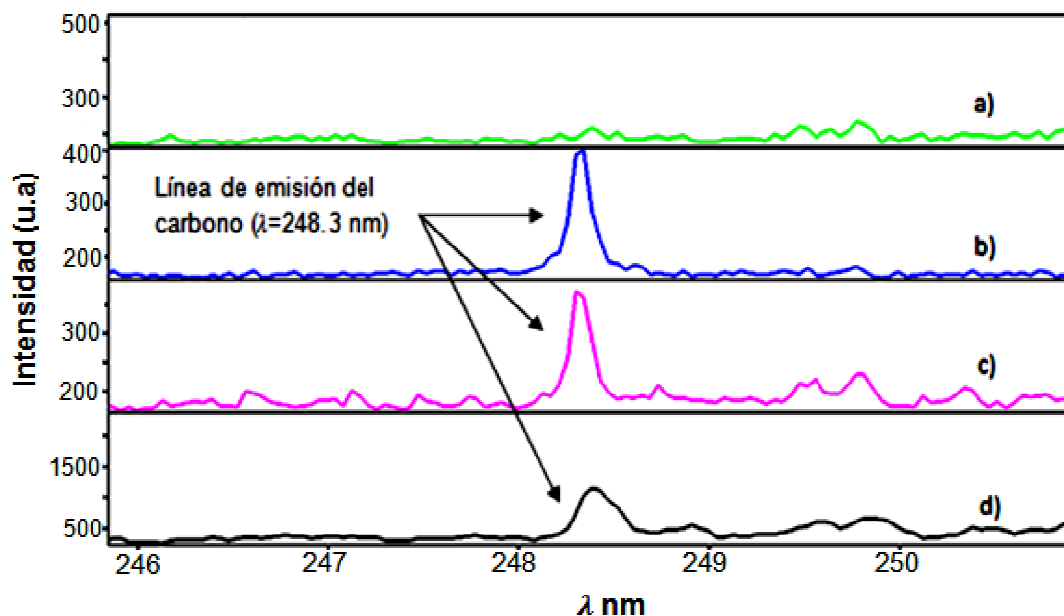
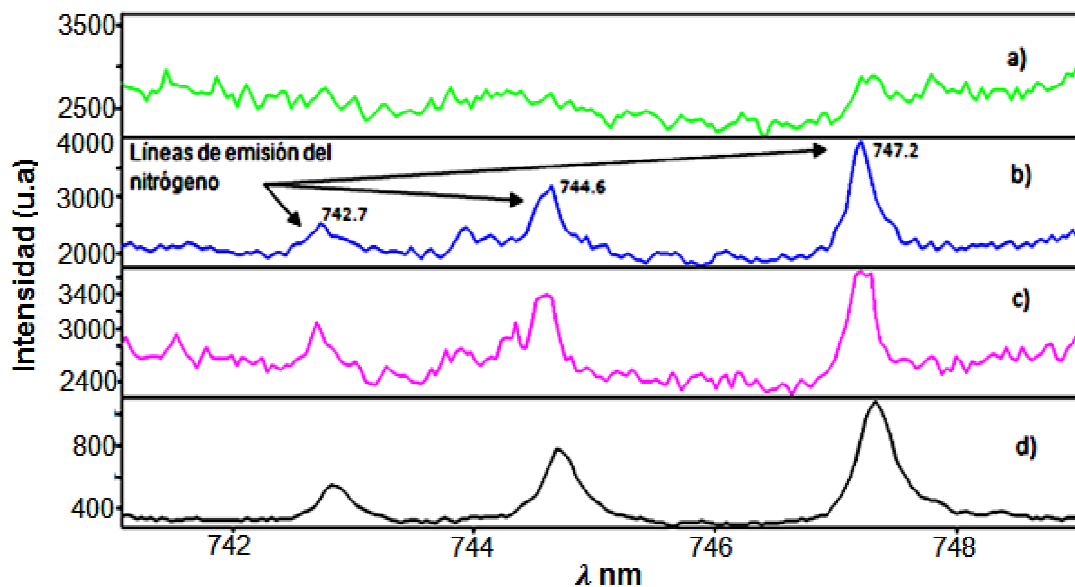


Figura 23. Espectros típicos mediante LIBS (análisis de nitrógeno); a) Montmorillonita sin tratamiento, b) atenolol, c) complejo obtenido a pH5, d) complejo obtenido a pH7.





5.3.3 Espectroscopía infrarroja (IR).

La espectroscopía infrarroja también demuestra la presencia del atenolol de los complejos; las bandas vibracionales de la montmorillonita, el atenolol y los complejos obtenidos a pH 5 y pH 7, se pueden observar en las figuras 24, 25, 26 y en las tablas 5, 6 y 7 respectivamente.

Figura 24. Espectro infrarrojo de la montmorillonita.

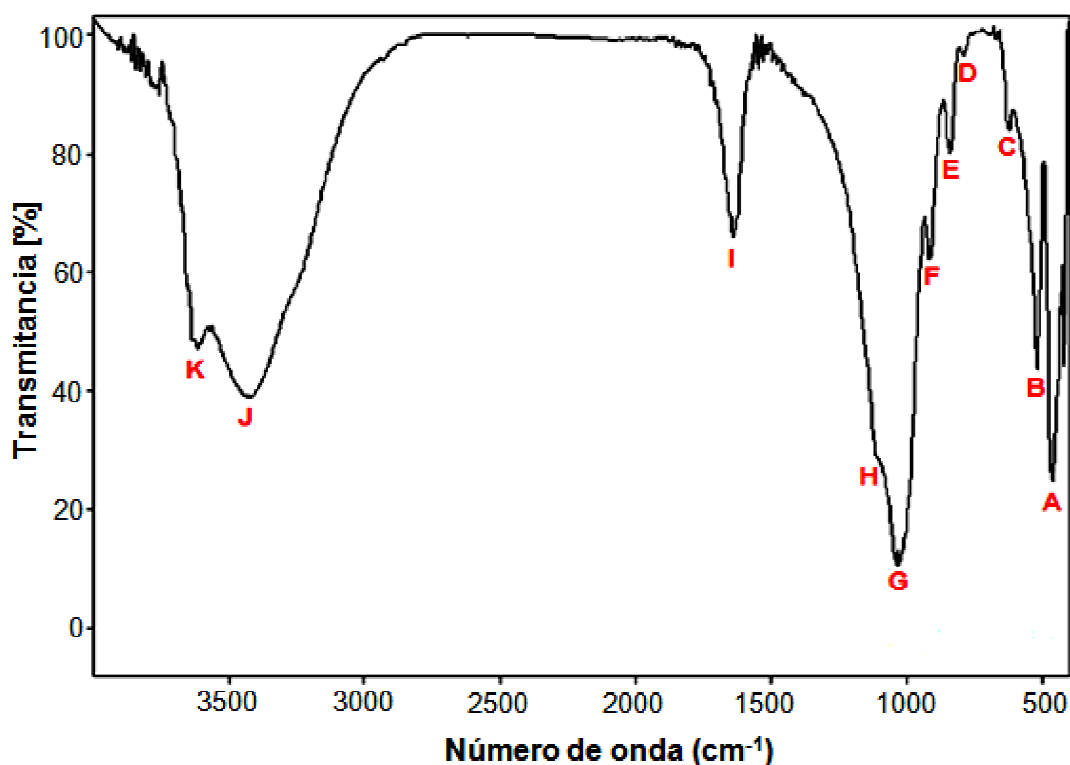


Tabla 5. Análisis del espectro infrarrojo de la montmorillonita ^{20, 53, 54,55, 56}.

IDENTIFICACIÓN	VIBRACIÓN	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)
A	Vibración de los enlaces Si-O en la capa tetraédrica.	465
B	Vibración de los enlaces Si-O-Al en la capa octaédrica.	519



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS

C	Vibración de alargamiento de Si-O-Al.	633
D	Vibración Si-O característica de sílice en cualquier forma alotrópica.	788
E	Vibración de flexión del grupo OH coordinado a los cationes Al-Mg-OH.	841
F	Vibración de flexión del grupo OH coordinado a los cationes Al-Al-OH.	914
G	Vibraciones de alargamiento ó tensiones de los enlaces Si-O-Si.	1032
H	Hombro producido por la vibración de los Al ⁺³ que se encuentran sustituyendo al Si en la capa tetraédrica.	1111
I	Vibración de los OH contenidos en el agua adsorbida de hidratación de la montmorillonita.	1643
J	Vibración correspondiente a los grupos hidroxilo que participan en los enlaces por puentes de hidrogeno.	3423
K	Vibración de alargamiento de los OH enlazados a los cationes de la capa octaédrica fundamentalmente Al ⁺³ .	3622



Figura 25. Espectro infrarrojo del atenolol.

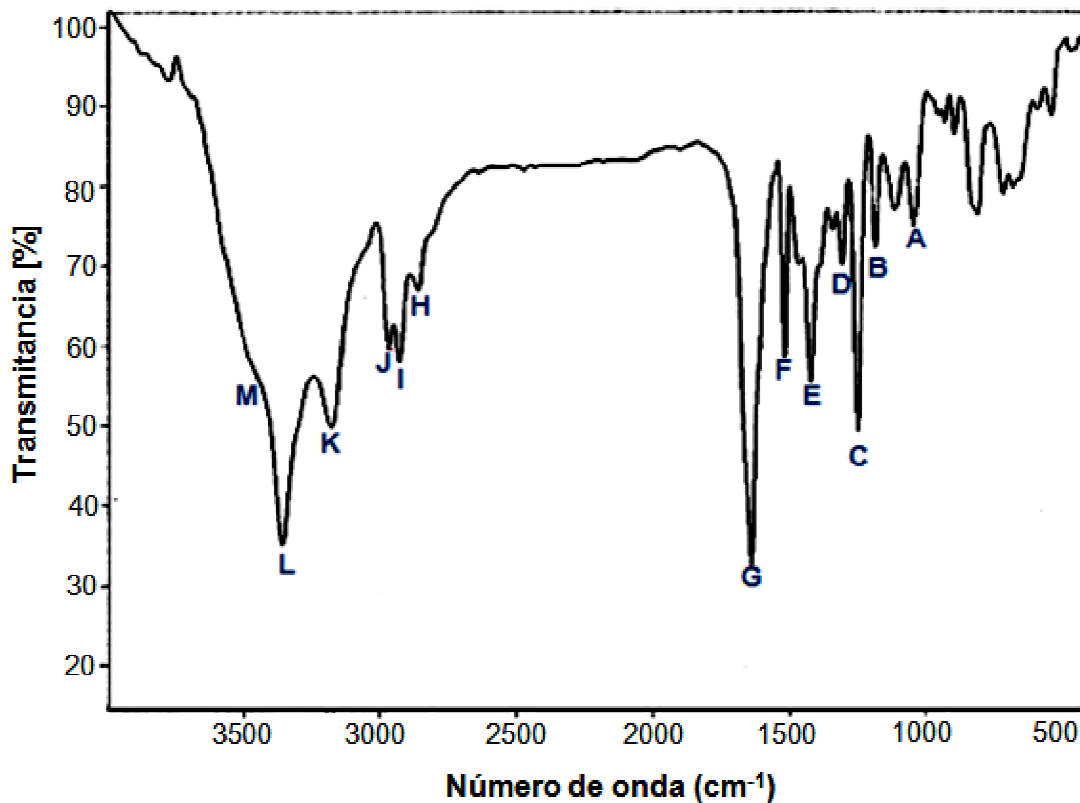


Tabla 6. Análisis del espectro infrarrojo del atenolol⁵⁷.

IDENTIFICACIÓN	VIBRACIÓN	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)
A	$\nu(\text{C-O}) + \rho(\text{CH}_3) + \delta(\text{CH del anillo})$	1037
B	$\nu(\text{CC}) + \delta(\text{CCC del anillo}) + \omega(\text{CH}_2)$	1178
C	$\omega(\text{CH}_2)$	1243
D	$\delta(\text{OCNH}_2) + \delta(\text{CCC del anillo})$	1300
E	$\delta(\text{COH}) + \omega(\text{CH}_2)$	1416
F	$\nu(\text{CC del anillo}) + \delta(\text{CH del anillo}) + \delta(\text{CH}_2)$	1516
G	$\nu(\text{CO de la amida})$	1640
H	$\nu(\text{CH})$	2856
I	$\nu_a(\text{CH}_2)$	2924
J	$\nu_a(\text{CH}_3)$	2964
K	$\nu_s(\text{NH}_2)$	3175



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA): PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS

L	$\nu_a(\text{NH}_2)$	3357
M	$\nu(\text{OH})$	3500

Figura 26. Espectro infrarrojo de los complejos 1 y 2 obtenidos a pH 5 y pH 7. Las bandas identificadas con color rojo y color azul corresponden a la montmorillonita y al atenolol respectivamente.

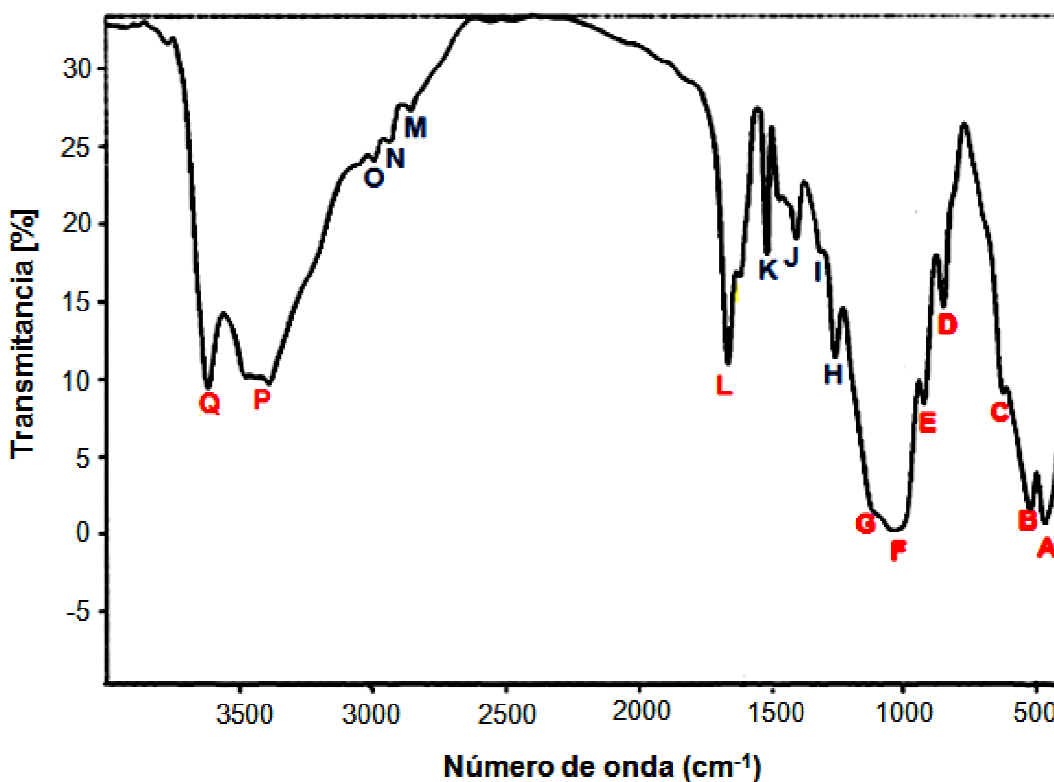


Tabla 7. Análisis del espectro infrarrojo de los complejos obtenidos a pH 5 y pH 7.

IDENTIFICACIÓN	VIBRACIÓN	NÚMERO DE ONDA (cm^{-1})
A	Vibración de los enlaces Si-O en la capa tetraédrica.	465
B	Vibración de los enlaces Si-O-Al en la capa octaédrica.	520
C	Vibración de alargamiento de Si-O-Al.	620
D	Vibración de flexión del grupo OH coordinado a los cationes AlMgOH .	839



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS

E	Vibración de flexión del grupo OH coordinado a los cationes Al_2OH .	915
F	Vibraciones de alargamiento ó tensiones de los enlaces Si-O-Si.	1034
G	Hombro producido por la vibración de los Al^{+3} que se encuentran sustituyendo al Si en la capa tetraédrica.	1106
H	$\omega(CH_2)$	1245
I	$\delta(OCNH_2) + \delta(CCC \text{ del anillo})$	1303
J	$\delta(COH) + \omega(CH_2)$	1398
K	$\nu(CC \text{ del anillo}) + \delta(CH \text{ del anillo}) + \delta(CH_2)$	1514
L	Vibración de los OH contenidos en el agua adsorbida de hidratación de la montmorillonita.	1664
M	$\nu(CH)$	2853
N	$\nu_a(CH_2)$	2939
O	$\nu_a(CH_3)$	2992
P	Vibraciones de alargamiento o tensiones del grupo OH del fármaco e Hidroxilos que participan en los enlaces por puentes de hidrogeno del aluminosilicato.	3388
Q	Vibración de alargamiento de los OH enlazados a los cationes de la capa octaédrica fundamentalmente Al^{+3}	3621

Como se puede observar en la figura 26 y en la tabla 7, la presencia del atenolol en los complejos es evidenciada por las bandas vibracionales con máximos en 1244.75, 1303, 1398.43 y 1514.16 cm^{-1} , entre otras. Las bandas de mayor intensidad del atenolol no se pueden observar debido al solapamiento producido por las vibraciones en la estructura de la montmorillonita y el agua de hidratación presente en esta.



5.3.4 Análisis termogravimétrico (TGA).

Mediante los análisis térmicos podemos observar los distintos comportamientos de la montmorillonita antes y después de la intercalación de las moléculas de atenolol. Como se observa en la figura 27, las pérdidas de peso de la montmorillonita por debajo de 160°C corresponden a las pérdidas de agua superficial (54°C) y agua interlamina (136 °C). Además, la deshidroxilación irreversible de la *montmorillonita* o colapso de la estructura laminar, ocurre a los 627°C^{58, 59}.

Figura 27. Termograma de la montmorillonita.



En la figura 28 se puede observar que en el rango de temperatura comprendido entre 215°C y 490°C se presenta la descomposición oxidativa, paso a paso, del atenolol mediante una curva termogravimétrica tipo (V) donde la muestra se descompone en múltiples estados^{37, 59}.



Comparando estos resultados con los obtenidos en la figura 29, podemos observar la presencia del atenolol en los complejos a pH5 y a pH7, donde se genera un aumento en el rango de la temperatura de descomposición del atenolol, producido probablemente por interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno o mecanismos de puentes de agua que pueden ocurrir a diferentes valores de pH entre el atenolol y las interlaminas de la montmorillonita ^{11,52}, demostrando la presencia del fármaco en el espaciado interlaminar. Las pérdidas en peso por debajo de 160°C corresponden nuevamente a las pérdidas de agua superficial e interlaminar de la montmorillonita, ocurriendo a 627°C la deshidroxilación irreversible.

Figura 28. Termograma del atenolol.

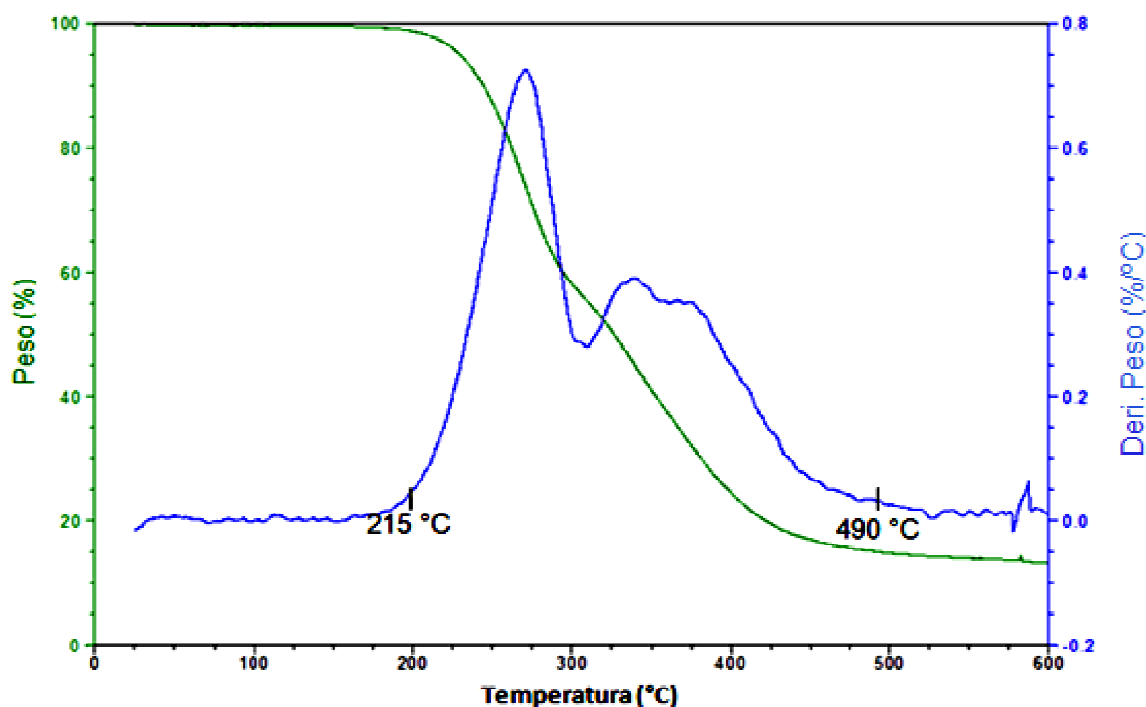
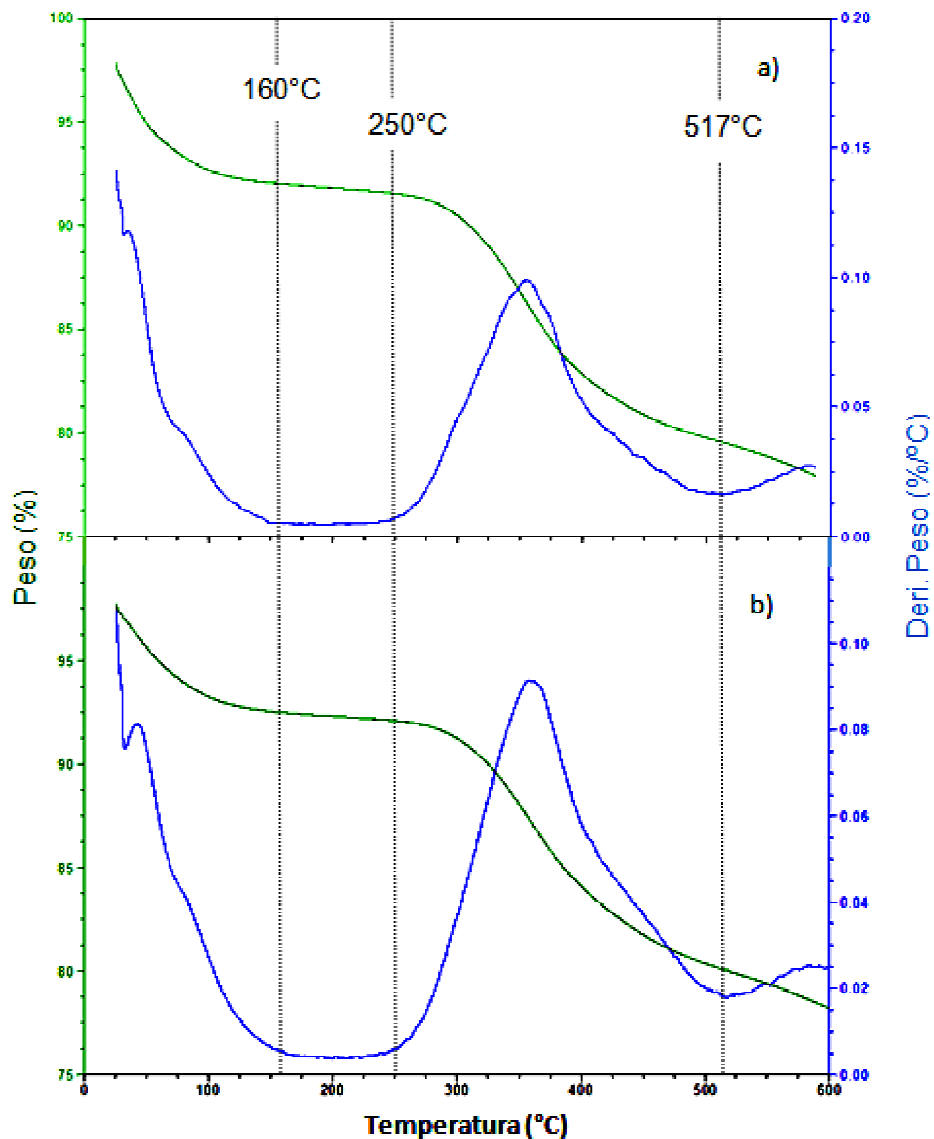




Figura 29. Termogramas del complejo montmorillonita-atenolol obtenido a pH5 a), complejo montmorillonita-atenolol obtenido a pH7 b).



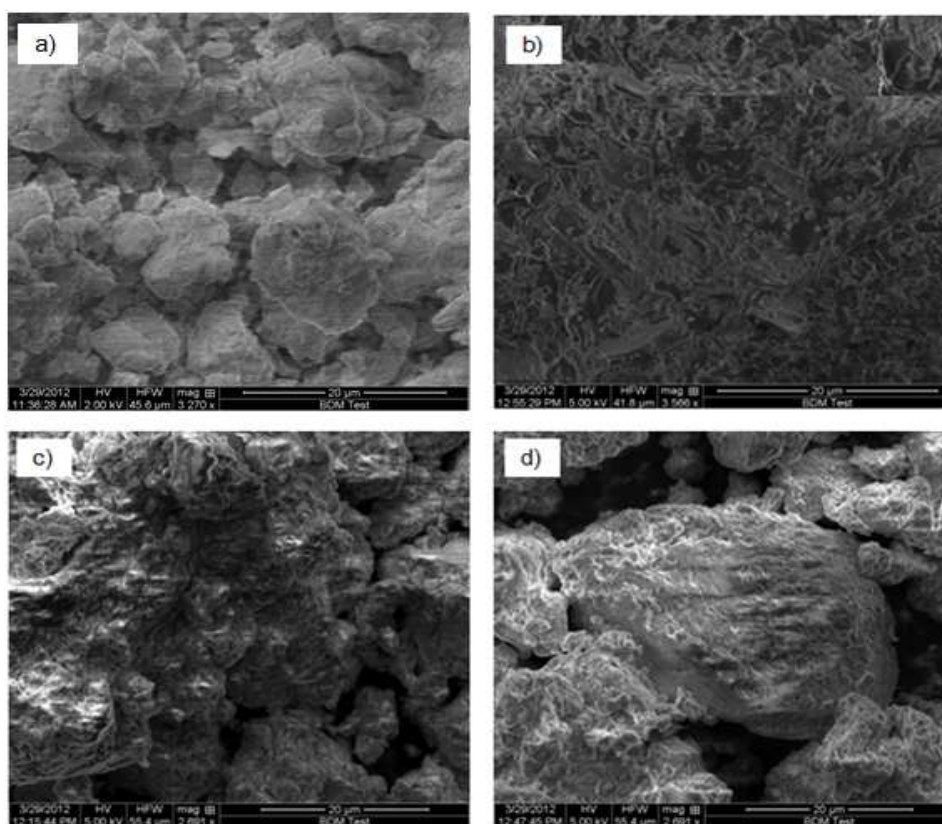
5.3.5 Análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM).

Los resultados por SEM suministran información importante sobre la morfología de la montmorillonita antes y después de la intercalación de las moléculas orgánicas.



En la figura 30.a, se pueden observar granos similares en forma de esferas con superficies onduladas y franjas reticulares que sugieren una estructura laminar típica de la montmorillonita ⁶⁰. Como se puede observar en la figura 30.c y 30.d, después de la intercalación con atenolol tanto a pH 5 como a pH 7, la apariencia física de las partículas arcillosas se presentó de manera diferente debido a la generación de una mayor aglomeración. Este cambio nos puede indicar que no se presentaron procesos de adsorción superficial (las partículas arcillosas en forma de esferas son reemplazadas por escamas de diferente radio ⁶⁰), sino una intercalación interlaminar, tal como se observó previamente en los análisis obtenidos por difracción de rayos-X.

Figura 30. Imágenes mediante SEM. a) Montmorillonita sin modificar, b) atenolol, c) Complejo a pH 5, d) Complejo a pH 7.





5.4 DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE ATENOLOL Y CATIONES DE CALCIO EN LOS COMPLEJOS ORGANO-MINERALES OBTENIDOS A pH 5 Y A pH 7.

Las concentraciones de los filtrados obtenidos luego de la síntesis del complejo órgano-mineral, tanto a pH 5 como a pH 7, fueron determinadas mediante la técnica espectrofotométrica Ultravioleta-visible; y empleando la diferencia de concentraciones (Concentración inicial de atenolol – Concentración final de atenolol en el filtrado), fue calculada la cantidad del principio activo intercalado. Como se puede observar en la tabla 8, la mayor cantidad de fármaco presente en el espaciado interlamilar de la *montmorillonita* se obtuvo a pH 5 con un porcentaje de intercalación respecto a su concentración inicial del 34%. En el complejo a pH 7 solo se intercaló un 17% debido probablemente a que en estos valores de pH es menor el porcentaje de atenolol protonado ($pK_a = 9.6$), lo que dificulta su interacción con la carga residual negativa de la *montmorillonita* ¹¹. Durante el trabajo no se utilizaron valores de pH superiores a 7 ya que la solubilidad decae considerablemente por encima de este valor ⁶¹. De manera aplicativa y considerando la cantidad de atenolol presente en los comprimidos de uso farmacéutico (dosis de 25 mg, 50 mg y 100 mg de atenolol) ¹⁴, además de la cantidad del principio activo intercalado en el complejo a pH 5 (mayor intercalación), podrían utilizarse tabletas de aproximadamente 435 mg del complejo para una dosis de 50 mg de atenolol.

Tabla 8. Cantidad de atenolol contenido en los complejos órgano-minerales.

Condición de preparación	Cantidad inicial de atenolol (mg)	Cantidad de atenolol en el filtrado (mg)	Cantidad de atenolol contenido en el complejo (mg/1.6 g de muestra)
pH5	540	356.16	183.84
pH7	540	450.24	89.76

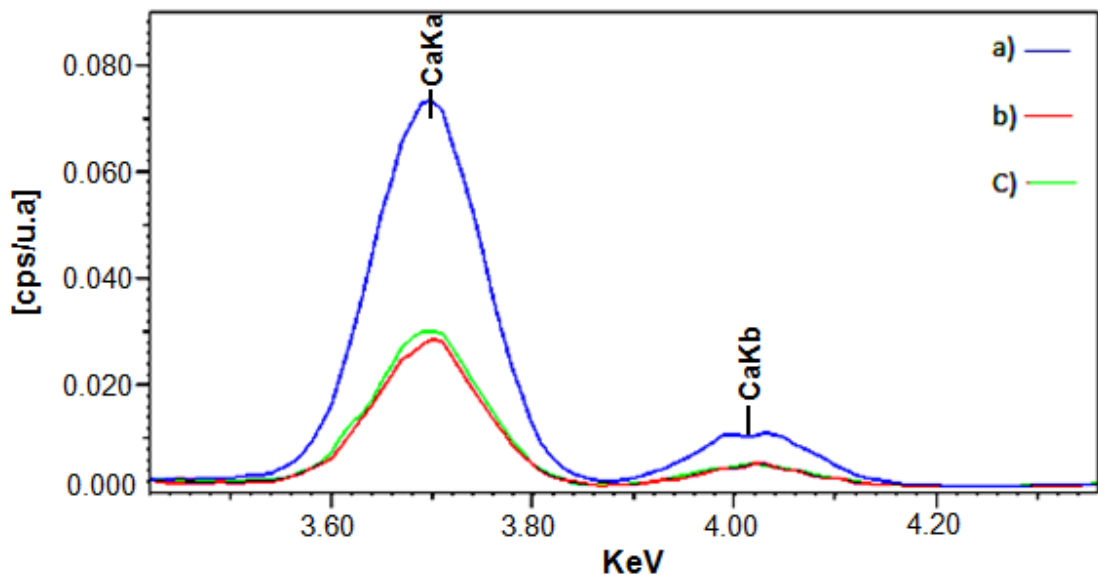


Como se observa en la tabla 9 y en la figura 31 en los complejos obtenidos tanto a pH 5 como a pH 7 disminuyó la cantidad de cationes de calcio en un 60% y un 56% respectivamente. Esto se debe al intercambio de Ca^{+2} por moléculas de atenolol en el espacio interlaminar.

Tabla 9. Cantidad de iones de calcio presentes en el espaciado interlaminar.

Muestra	Analito	Resultado (%)	Des. Estándar
Montmorillonita sin modificar	Ca	2.38	0.07
Complejo a pH 5	Ca	0.96	0.05
Complejo a pH 7	Ca	1.04	0.02

Figura 31. Espectros obtenidos mediante EDXRF de la montmorillonita a), el complejo obtenido a pH 5 b), y el complejo obtenido a pH 7 c).

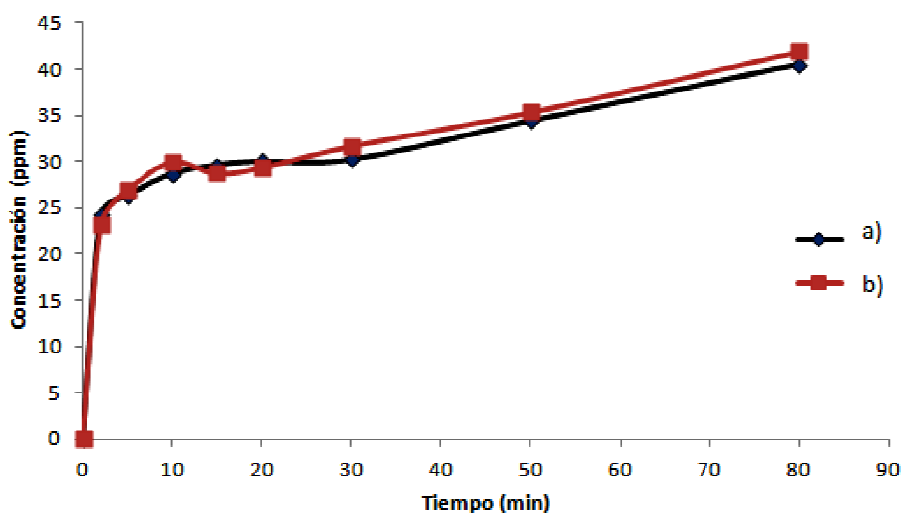




5.5 ESTUDIOS DE LA LIBERACIÓN DEL ATENOLOL INTERCALADO EN EL ESPACIADO INTERLAMINAR DE LA MONTMORILLONITA.

Como se puede observar en la figura 32 y tabla 10, cuando las partículas de los complejos obtenidos son expuestas al medio de disolución (solución Buffer de fosfato pH 6.8), el proceso de penetración e intercambio ocurren rápidamente¹¹, lo que conduce inicialmente a una liberación casi espontánea del principio activo (atenolol liberado durante los primeros 5 minutos) ubicado posiblemente en zonas con menor interacción entre el fármaco y las cargas residuales negativas de las interláminas, lo cual es generado por efectos de turbostraticidad (apilamiento de las laminas con rotaciones aleatorias, figura 33)⁵¹.

Figura 32. Estudio de liberación del atenolol presente en el complejo organomineral obtenido a pH 5 a), y a pH 7 b).



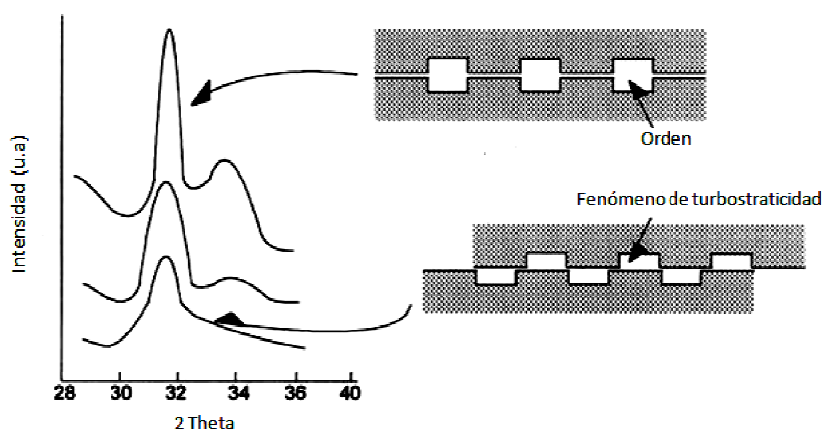
Posteriormente el principio activo es liberado lentamente a una velocidad casi constante; indicando de esta forma, que los complejos órgano-minerales formados presentan un sistema de liberación modificada de tipo acción prolongada^{1, 25}. Esta etapa de liberación, representa el fármaco liberado y difundido en el espaciado interlaminar de la *montmorillonita*¹¹.



Tabla 10. Datos de liberación del atenolol en una solución Buffer de fosfato de pH 6.8

Tiempo (minutos)	Complejo a pH 5		Complejo a pH 7	
	Absorbancia	Concentración (ppm)	Absorbancia	Concentración (ppm)
0	0	0	0	0
2	0.785	24	0.751	23
5	0.854	26	0.874	27
10	0.930	29	0.972	30
15	0.961	30	0.932	29
20	0.974	30	0.953	29
30	0.980	30	1.028	32
50	1.115	34	1.147	35
80	1.314	41	1.360	42

Figura 33. Orden y turbostraticidad en las láminas de las esmeclitas particularmente montmorillonita.

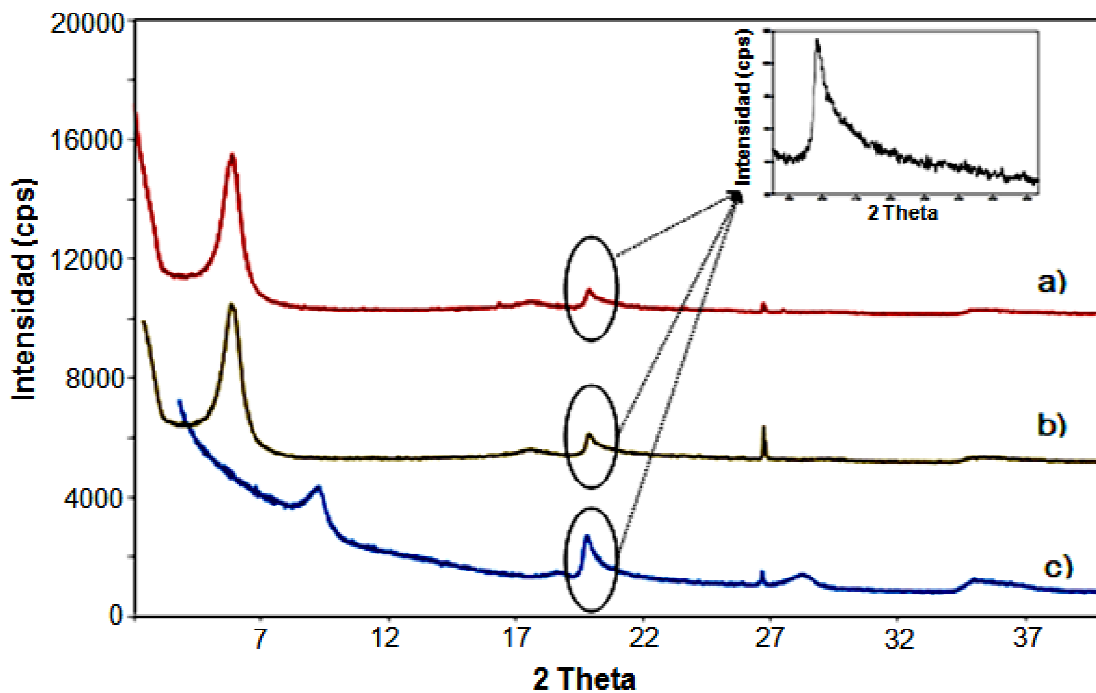


Fuente (51)

Los efectos de turbostraticidad en la montmorillonita y los complejos son evidenciados en los perfiles de difracción, ya que las reflexiones presentan colas asimétricas hacia ángulos altos (figura 34) ⁵¹.



Figura 34. Efectos de turbostraticidad en el complejo obtenido a pH 7 a); a pH 5 b); y en la montmorillonita c).



Estudios anteriores han demostrado que la liberación del principio activo en complejos fármaco-arcillosos depende de las propiedades del fármaco intercalado, como lo es su peso molecular, su estructura química y su organización en el mineral arcilloso. De ahí, la importancia de saber cómo están organizadas estas moléculas en los espaciados interlaminares lo que conduce a la necesidad de realizar estudios de química computacional.



6. CONCLUSIONES

- La intercalación del principio activo atenolol en el espaciado interlaminar de la *montmorillonita* cálcica se produce de manera satisfactoria, dependiendo en gran medida del pH en el medio de reacción.
- La formación del complejo entre el atenolol y la *montmorillonita* cálcica se realizó a través de un intercambio catiónico, puentes de hidrógeno e incorporación de moléculas de agua en la interlámina, lo cual fue evidenciado a través de la observación del incremento en el espaciado interláminar d_{001} .
- Los resultados *in-vitro* de la liberación del principio activo en los complejos órgano-minerales *montmorillonita* – atenolol demostraron un comportamiento característico de un sistema de liberación modificada de tipo acción prolongada.



7. RECOMENDACIONES

Realizar más estudios que permitan establecer con mayor precisión una relación entre la cinética de liberación y los requerimientos farmacocinéticos en este tipo de sistemas. Adicionalmente y dada la importancia que genera la forma de interacción entre el fármaco y el mineral, se recomienda realizar estudios de química computacional para determinar la manera estructural en la cual se está llevando a cabo la intercalación.



8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA. Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada. Volumen 1-Nº 11 **(2002)** 41-44.
2. BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE NAVARRA. Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada y Estereoisómeros, nuevos principios activos autorizados en el año 2003. Volumen 13- Nº 1**(2005)** 1-10.
3. VALLET REGÍ MARÍA, DOADRIO VILLAREJO LUIS ANTONIO. Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: Avances y perspectivas. Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia, Monografía XIX, Impreso en Realigraf, S. A., 26.
4. VISERAS IBORRA CÉSAR, CULTRONE G., CEREZO P., AGUZZI C., BASCHINI M.T., VALLÉS J., LÓPEZ-GALINDO A. Characterisation of northern Patagonian bentonites for pharmaceutical uses; Applied Clay Science 31**(2006)** 272-281.
5. MACÍAS LÓPEZ MARIO ALBERTO, PINILLA JESÚS ANDELFO, HENAO MARTINEZ JOSÉ ANTONIO, CEREZO M., AGUZZI CAROLA, IBORRA CESAR. Caracterización del sistema montmorillonita-glicina para su empleo en liberación controlada. Macla Nº 9 **(2008)** 149-150.
6. LUNDGREN BO, CARLSSON ENAR, HERRMANN IRENE. β -Adrenoceptor blockade by atenolol, metoprolol and propranolol in the anaesthetized cat. European Journal of Pharmacology 55 (3) **(1979)** 263-268.



7. D. PALMA SANTIAGO, ALLEMANDI, A. Sistemas de liberación pulsátil de fármacos. Nuestra farmacia, Farmacotecnia **(2004)** 16-21.
8. AGUZZI C., CEREZO P., VISERAS C., CAMELA C. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. Applied Clay Science 36 **(2007)** 22-36.
9. VISERAS M.T., AGUZZI C., CEREZO P., VICERAS C., VALENZUELA C. Equilibrium and kinetics of 5-aminosalicylic acid adsorption by halloysite. Microporous and Mesoporous Materials **(2007)** 1-5.
10. CEREZO P., AGUZZI C., VICERAS C., 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)**.
11. ROJTANATANYA SARASIT, PONGJANYAKUL THANED. Propranolol–magnesium aluminum silicate complex dispersions and particles: Characterization and factors influencing drug release. International Journal of Pharmaceutics 383 **(2010)** 106-115.
12. V. CASTELL JOSÉ. El metabolismo de fármacos, generación de metabolitos reactivos y su papel en el origen de las reacciones inmunológicas a fármacos, Capítulo 3, 95 – 108.
13. A. DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, A. MARTÍN SUÁREZ; Avances en Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica; Universidad de Salamanca, Capítulo 3, 68-80.



14. GRECO OLGA N. Atenolol gador, atenolol gador 50, atenolol gador 25, comprimidos ranurados. Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud y ambiente. Certificado N°38.137.
15. R. A. ESTEVES DE CASTRO, JOAO CANOTILHO, RUI M. BARBOSA, M. RAMOS SILVA, A. MATOS BEJA, J. A. PAIXAO, J. SIMOES REDINHA. Conformational Isomorphism of Organic Crystals: Racemic and Homochiral Atenolol. *Crystal Growth & Design*, Vol. 7 N° 3 (2007) 496-500.
16. BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPEUTICA DE LA COMARCA, Formas farmacéuticas de liberación modificada, estereoisómeros. Volumen 11 N° 8 (2003) 37-40.
17. JAN KRZEK JAN, KWIECIEN ANNA, ZYLEWSKI MAREK. Stability of Atenolol, Acebutolol and Propranolol in Acidic Environment Depending on its Diversified Polarity. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11 (2006) 409–416.
18. F. BERGAYA, G. LAGALY. General introduction: clays, clay minerals, and clay science. *Handbook of Clay Science*, Chapter 1. Developments in Clay Science, Vol. 1 Editorial Elsevier (2006) 1-12.
19. M.F. BRIGATTI, E. GALAN, B.K.G. THENG. Structures and mineralogy of clay minerals; *Handbook of Clay Science*, Chapter 2. Developments in Clay Science, Vol. 1; Editorial Elsevier (2006) 19-44.
20. ROZALÉN ASTUDILLO MARÍA LUISA. Mecanismo y velocidad de disolución de montmorillonita en soluciones de electrolitos inertes. Influencia del pH y la temperatura. Consejo superior de investigaciones



Científicas. Tesis para optar al grado de doctor, Universidad de Granada
(2006).

21.F. BERGAYA, G. LAGALY, M. VAYER; Cation and anion exchange. Handbook of Clay Science, Chapter 12.10. Developments in Clay Science, Vol. 1; Editorial Elsevier **(2006)** 979-995.

22.RODRÍGUEZ O., RODRÍGUEZ A. Comparación de la CIC en dos suelos, utilizando Acetato de Amonio, Acetato de Sodio y Cloruro de Amonio. Rev. Fac. Agron. Volumen 19 **(2002)** 253-263.

23.GOMES CELSO DE SOUSA FIGUEIREDO, PEREIRA SILVA JOÃO BAPTISTA. Minerals and clay minerals in medical geology. Clay Science Vol. 36 **(2007)** 4–21.

24.M.T. DROY-LEFAIX, TATEO F. Clays and clay minerals as drugs; Handbook of Clay Science; Chapter 11.6; Developments in Clay Science, Vol. 1; Editorial Elsevier **(2006)** 743-748.

25.GERVÁS SASTRE ISABEL. Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada: ¿Una estrategia encubierta para prolongar la vida de la patente?; Farmacia de atención primaria. Volumen 1 N° 2 **(2003)** 50-57.

26.PINILLA J., Implementación de los métodos RIR y Rietveld para análisis cuantitativo de fases cristalinas con y sin presencia de material amorfo por difracción de rayos-X de muestras policristalinas. Tesis de grado, Universidad Industrial de Santander **(2005)** 1-76.

27.Young RA. editor. The Rietveld Method. Oxford: IUCr, Oxford University Press **(1993)**.



28. RAMÓN GARCÍA MARIA LUISA. Introducción al método Rietveld, Centro de Investigación en energía. Universidad Nacional Autónoma de México **(2007)** 5-24.
29. LUTTEROTTI LUCA. MAUD Tutorial- Instrumental Broadening Determination, Departamento de ingeniería de materiales. Universidad de Trento **(2006)** 1-18.
30. GOMEZ JAVIER, Síntesis de hidróxidos doble laminares de Mg – Al, intercalación del anión salicilato y estudio preliminar de los factores microestructurales que influyen en su liberación. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander **(2009)** 3-81.
31. VALENTINUZZI MARIA CECILIA. Análisis por fluorescencia de rayos x: implementación de guías de haces en reflexión total. Resisi para optar al grado de Doctora en Física. Universidad nacional de Córdoba **(2008)** 15-32.
32. P. VAN ESPEN, P. LEMBERGE. ED-XRF spectrum evaluation and quantitative analysis using multivariate and nonlinear techniques; JCPDS-International Centre for Diffraction Data. Advances in X-ray Analysis. Vol.43; **(2000)** 560-569.
33. CREMERS DAVID A., LEON J. RADZIEMSKI LEON J. Handbook of Laser-Induced Breakdown Spectroscopy; Chapter 1.2. **(2006)** 1-49.
34. AYALA CARLOS, BRUNETTI MARIA DEL ROSARIO, OVALLES FERNANDO, GALLIGNANI M{AXIOM. Determination of atenolol in pharmaceutical dosages by Fourier Transform Infrared Spectrometry (FTIR). Rev. Téc. Ing. Univ. Zulia. Vol. 32 N° 3 **(2009)** 238 – 248.



35. S. PETIT. Fourier Transform Infrared Spectroscopy. Handbook of Clay Science, Chapter 12.6. Developments in Clay Science; Vol. 1; Editorial Elsevier **(2006)** 909-915.
36. BUGAY DAVID E., FINDLAY W. PAUL. Vibrational Spectroscopy. Handbook of Pharmaceutical Analysis; Chapter 11 **(2002)** 1-15.
37. DUVAL C. Inorganic Thermogravimetric Analysis. Elsevier, Amsterdam, 2^{da} Ed., **(1963)**.
38. MIYAWA JOHN H., SCHULMAN STEPHEN G. Ultraviolet-Visible Spectrophotometry. Handbook of Pharmaceutical Analysis, Chapter 5 (2002) 1-38.
39. CONNORS K.A. Curso de análisis farmacéutico. Editorial Reverté, 2^{da} Edición, **(1981)** 195-224.
40. LUTTEROTTI L. Material Analysis using Diffraction - MAUD: Computer code JAVA. Trento: University of Trento. Available from: <http://www.ing.unitn.it/~maud/> **(1997-2009)**.
41. POPA NC. The (hkl) Dependence of Diffraction-Line Broadening Caused by Strain and Size for all Laue Groups in Rietveld Refinement. Journal of Applied Crystallography 31 **(1998)** 176-180.
42. JENKINS, R., SNYDER, R. L. X-ray powder diffractometry, John Wiley & Sons, Inc. New York, Vol. 138 **(1996)** 246-254.
43. DONG, C. "PowderX windows-95- based program for X-ray diffraction data processing". J. Appl. Cryst. 32 **(1998)** 838.



44. CORNEJO-BRAVO JOSÉ MANUEL, LICEA-CLAVERIE ÁNGEL, VELÁZQUEZ MIGUEL ÁNGEL. Aplicación de poli(metacrilatos de carboxialquilo) en sistemas de liberación de propranolol por intercambio iónico. Rev. Soc. Quím. Méx. 48 **(2004)** 124-129.
45. BUHRKE VICTOR E., JENKINS RON, SMITH DEANE K. A practical guide for the preparation of specimens for X-ray fluorescence and X-ray diffraction analysis; Editorial Wiley-VCH **(1998)**.
46. McMURDIE, H.F., MORRIS, M.C., EVANS, E.H., PARETZKIN, B., WONG-NG W. Methods of producing standard X-ray diffraction patterns. Powder Diffr. 1, **(1982)**.
47. MANUAL INSTRUCTION SHIMADZU, Energy Dispersion Fluorescence X-Ray Spectrometer Rayny Series EDX-700HS/800HS/900HS; Analytical & measuring instruments division Kyoto, Japan; Chapter 2; seccion 2-10.
48. ANDRZEJ W. MIZIOLEK, VINCENZO PALLESCHI, ISRAEL SCHECHTER. Laser-Induced breakdown spectroscopy (LIBS) Fundamentals and applications; Cambridge University Press, New York; Chapter 1 **(2006)** 20-23.
49. TARAZONA JOSÉ L., GUERRERO JÁDER, CABANZO RAFAEL, OSPINO E. MEJÍA. Construction of a predictive model for concentration of nickel and vanadium in vacuum residues of crude oils using artificial neural networks and LIBS. Optical Society of America, Applied optics , Volumen 51 N° 7 **(2012)** 108-113.
50. RAMÍREZ MAISULS, ENRIQUE; SARNO, MARÍA DEL C.; DELFINO, MARIO R. Método espectrofotométrico para la determinación de atenolol en



formulaciones farmacéuticas. Universidad Nacional del Nordeste, Secretaria General de Ciencia y Técnica; Comunicaciones Científicas y Tecnológicas **(2008)** 1.

51. MEUNIER ALAIN. Clays. University of Poitiers, Francia; Springer-Verlag Berlin Heidelberg **(2005)** 1-224.

52. LAGALY G., OGAWA M., DEKANYC I. Clay mineral organic interactions, Handbook of Clay Science, Developments in Clay Science, Chapter 7.3, Editorial Elsevier; Vol. 1 **(2006)** 309-335.

53. TUESTA ERIKA G., MAGALI VIVAS, SUN ROSARIO, GUTARRA ABEL; Modificación química de arcillas y su aplicación en la retención de colorantes. Rev. Soc. Quím. Perú, 71 N° 1 **(2005)** 26-36.

54. RADOJEVIĆ ZAGORKA, MITROVI ALEKSANDRA. Study of montmorillonite and cationic activators system rheological characteristic change mechanism. Journal of the European Ceramic Society, 27 **(2007)** 1691–1695.

55. Vargas-Rodríguez Yolanda Marina, Gómez-Vidales Virginia, Vázquez-Labastida Eloy, García-Bórquez Arturo, Aguilar-Sahagún Guillermo, Murrieta-Sánchez Héctor, Salmón Manuel. Caracterización espectroscópica, química y morfológica y propiedades superficiales de una montmorillonita mexicana. Revista Mexicana de Ciencias Geológicas, Volumen 25 N° 1 **(2008)** 135-144.

56. GHANSHYAM V. JOSHI, BHAVESH D. KEVADIYA, HASMUKH A. PATEL, HARI C. BAJAJ, RAKSH V. JASRA. Montmorillonite as a drug delivery



system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate. International Journal of Pharmaceutics 374 (2009) 53–57.

57.O. COZAR L. SZABÓ, I.B. COZAR, N. LEOPOLD, L. DAVID, C. CAÑINAP, V. CHIS. Spectroscopic and DFT study of atenolol and metoprolol and their copper complexes. Journal of Molecular Structure 993 (2011) 357–366.

58.KANG SONG, GISELLE SANDI, Characterization of montmorillonite surfaces after modification by organosilane. Clays and Clay Minerals, Vol. 49 N° 2 (2001) 119-125.

59.MORSY M. ABOU-SEKKINA, M.A. EL-REIS, F.A. ALY, A.A. WASSEL. γ -promotion of thermal stability and radiolysis mechanism of atenolol β -blocker. Elsevier termochimica, Acta 383 (2002) 37-44.

60.NIHAL SARIER, EMEL ONDER, SABRI ERSOY. The modification of Na-montmorillonite by salts of fatty acids: An easy intercalation process. Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 371 (2010) 40–49.

61.Base de datos Scifinder Scholar, <https://scifinder.cas.org/scifinder/login.jsf>, CAS 29122-68-7.



9. ANEXOS

Anexo A. Espectro UV-Visible de una solución patrón de atenolol en H₂O ultra pura; b = 1 cm, c = 13.5 ppm.

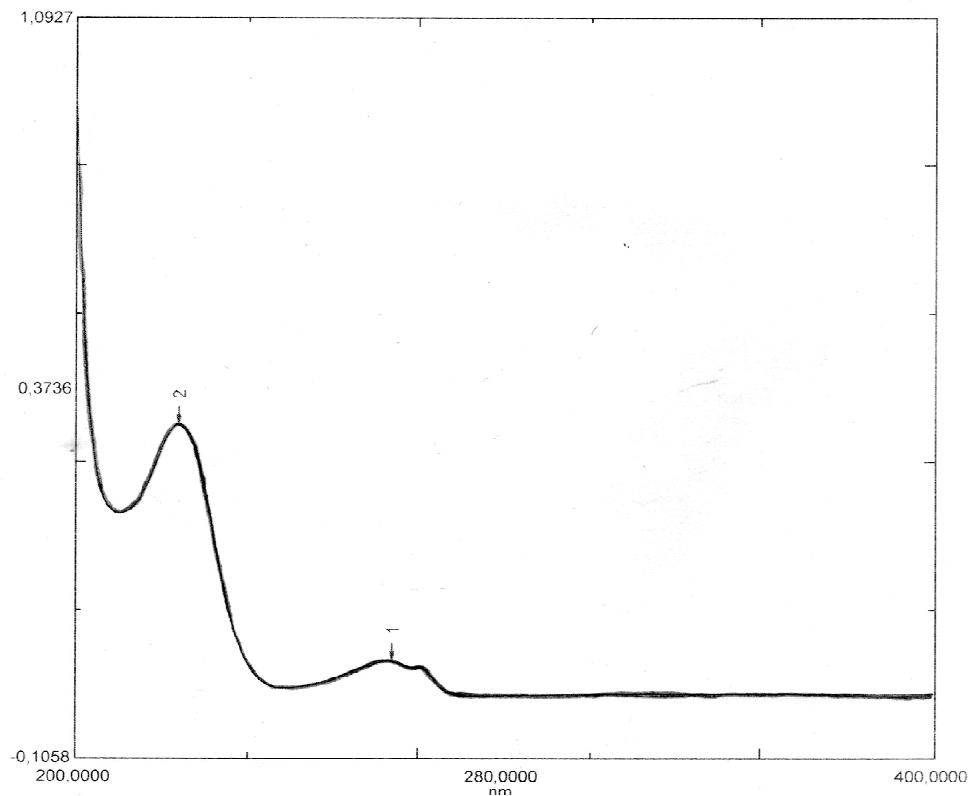
Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.0000 to 400.0000
Speed: Medium
Sampling Interval: 0.5
Sampling Interval: Disabled
Mode: Auto

Sample Preparation Properties
Height:
Name:
Position:
Length:
Additional Information:

Instrument Properties
Instrument Type: UV-2400PC Series
Measuring Mode: Absorbance
Width: 1.0 nm
Wavelength Source Change Wavelength: 360.0 nm
Exchange: Normal

Measurement Properties
Measurement: None

No.	P/V	Wavelength	Abs.	D
1	⊕	274.0000	0.0539	
2	⊕	224.0000	0.4346	
3	⊖	347.0000	-0.0039	
4	⊖	292.0000	-0.0060	
5	⊕	248.0000	0.0068	
6	⊖	210.0000	0.2896	





**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS**

Anexo B. Espectro UV-Visible de una alícuota resultante de la liberación del atenolol del complejo organomineral obtenido a pH 5 (t = 50 minutos); b = 1 cm.

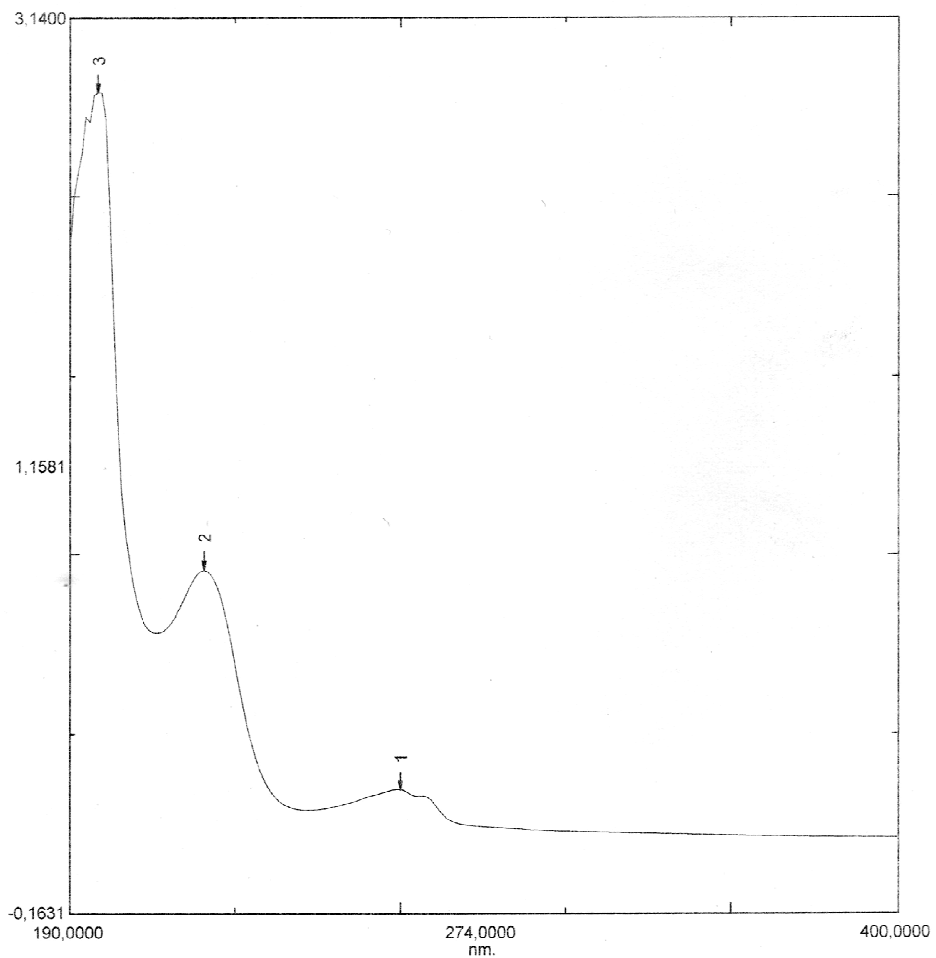
Measurement Properties
 Wavelength Range (nm.): 190,0000 to 400,0000
 Speed: Medium
 Scanning Interval: 1,0
 Sampling Interval: Disabled
 Mode: Auto

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Desc
1	☉	274,0000	0,2897	
2	☉	224,0000	1,1010	
3	☉	197,0000	2,8647	
4	☉	251,0000	0,2133	
5	☉	212,0000	0,8692	

Sample Preparation Properties
 Path Length: 1,0
 Name:
 Concentration:
 Wavelength:
 Additional Information:

Instrument Properties
 Instrument Type: UV-2400PC Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1,0 nm
 Source Change Wavelength: 360,0 nm
 Exchange: Normal

Measurement Properties
 Measurement: None





SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO ORGANO-MINERAL (ATENOLOL-MONTMORILLONITA):
PROYECCIÓN HACIA UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS

Anexo C. Espectro UV-Visible de una alícuota resultante de la liberación del atenolol del complejo organomineral obtenido a pH 7 (t = 5 minutos); b = 1 cm.

