

Caracterización del Sistema Montmorillonita-Glicina para su Empleo en Liberación Controlada

/ MARIO ALBERTO MACÍAS (1), JESÚS ANDELFO PINILLA (1), JOSÉ ANTONIO HENAO (1), M^a DEL PILAR CEREZO (2), CAROLA AGUZZI (2), CESAR VISERAS IBORRA (2,*)

(1) Grupo de Investigación en Química Estructural, Centro de Investigación en Biomoléculas "CIBIMOL", Escuela de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Industrial de Santander, A. A. 678. Bucaramanga (Colombia)

(2) Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada (España)

INTRODUCCIÓN.

Las arcillas son empleadas como excipientes farmacéuticos en el desarrollo de sistemas de liberación modificada de fármacos (Aguzzi et al., 2007). Un ejemplo de ello es la Montmorillonita (Mnt), un filosilicato 2:1 que ha sido usado para controlar la liberación de algunos principios activos (Aguzzi et al., 2007; Viseras et al., 2006). Este mineral, posee carga residual negativa en la interlámina, que se compensa por cationes metálicos mono o divalentes, hidratados. Estos cationes pueden ser reemplazados por moléculas orgánicas con carga neta positiva, por ejemplo, con grupos estructurales (-NH₃)⁺ (Brindley, 1980). La capacidad de intercambio catiónico de la Mnt depende del catión interlaminar de acuerdo con: Na⁺>K⁺>Mn²⁺>Zn²⁺>Cr³⁺>Ca²⁺>Fe³⁺ (Bernard y Saliha, 1978).

La glicina (HO₂CCH₂NH₂), es uno de los 20 aminoácidos que aparecen con frecuencia formando las proteínas animales. Actúa fisiológicamente como intermediario sintético y como neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. A pH inferior a su primer pKa (2,35), posee un grupo amonio (-NH₃)⁺ (Voet y Voet, 1995), lo que facilita su intercambio con los cationes interlaminares de la arcilla.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Para el experimento se usó una Mnt cálcica (SAZ-1) proveniente de Apache County, Arizona, USA. La muestra fue caracterizada mediante la obtención de agregados orientados a través del Método de Hannawalt utilizando la Base de Datos PDF-2 del *International Centre for Diffraction Data* (ICDD). Se tomó 0,5g de Mnt, la cual fue orientada en un portaobjetos y llevada a calcinación a 500,0 °C durante 2 horas (h) previa a la

medida de difracción, para estudiar la distancia interlaminar en ausencia de humedad. Otra cantidad, 0,5g de Mnt, fue activada calentando a 100 °C durante 1 hora y posteriormente se interpuso en una solución de glicina de concentración 0,4M, manteniéndola en agitación durante 2,5 horas, a pH 2 (usando HCl y CH₃COOH). El complejo formado fue filtrado y lavado con abundante agua y montado en un portaobjetos obteniendo agregados orientados para su análisis.

Para estudiar los efectos del medio ácido sobre la distancia interlaminar de la Mnt, se pesó igualmente 0,5g de mineral y se interpuso en una solución de HCl y CH₃COOH a pH 2, en agitación constante durante 2,5 horas, en ausencia de glicina.

Las condiciones de difracción fueron: Difractómetro Rigaku modelo D/MAX IIB, empleando una radiación de CuK α .1 ($\lambda=1,5406$ Å), mediante un barrido continuo a una velocidad de 1,2°/min y captura de datos cada 0,02° (2 θ). Para la caracterización estructural de la Mnt antes y después de la formación del complejo se realizó el tratamiento de los datos obtenidos, alisamiento, eliminación del background y K α 2 y determinación de las intensidades de los máximos de difracción usando el programa POWDERX (Dong, 1999). El sistema de cristalización y los parámetros de celda unidad se determinaron usando el programa DICVOL04 (Boultif y Louër, 2004). El refinamiento de las constantes de la celda unidad se obtuvieron con el programa NBS* AIDS83 (Mighell, et al., 1991).

El análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido se realizó en un calorímetro, modelo Q10 TA Instruments, trabajando bajo condiciones de (5,0 - 50,0) °C/min desde 25°C a 500,0 °C. El análisis de

Termogravimetría se realizó en un dispositivo TGA 2050, bajo las mismas condiciones que las del DSC.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Análisis por DRX.

En la fig. 1 se observa una comparación entre los patrones de difracción obtenidos para la Mnt sin intercambio catiónico, la glicina pura y el complejo de Mnt-glicina.

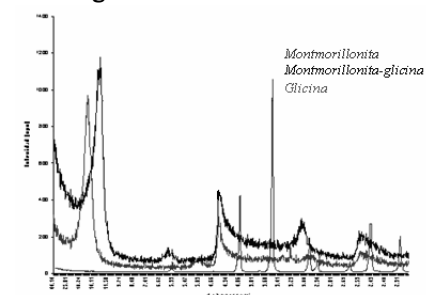


fig 1. Comparación de perfiles de difracción antes y después de la intercalación

Se aprecia un desplazamiento de la reflexión d₀₀₁ correspondiente a la Mnt de 15,44Å a 12,58Å, después de la interacción de la arcilla con la molécula orgánica. La entrada de la glicina en la interlámina no da lugar a un aumento del espaciado d₀₀₁, dado que, como se observa en nuestro caso, la sustitución de la glicina, la cual posee una carga positiva neta (+1) a pH 2, por los cationes Ca²⁺ altamente hidratados, logra la estabilización de la distancia, impidiendo una posterior rehidratación. Paralelamente, desaparecen en el difractograma del complejo los picos del aminoácido puro, como consecuencia de su interacción con la arcilla.

En la fig. 2 se aprecian las reflexiones d₀₀₁ correspondientes a la Mnt tratada en medio ácido sin glicina (a); Mnt original, es decir, sin tratamiento (b); y complejo Mnt - glicina (c).

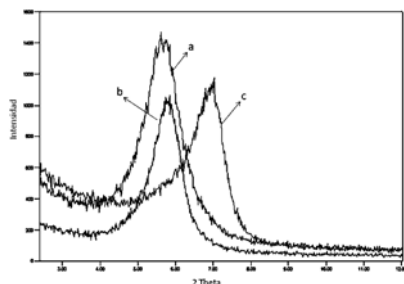


fig. 2. Comparación de la reflexión d_{001} de (a) Mnt tratada a pH 2 sin glicina, (b) Mnt sin tratamiento, (c) complejo Mnt-glicina.

Se aprecia que el tratamiento ácido, sin presencia de glicina, no afecta considerablemente la posición de la reflexión d_{001} . Por su parte, la presencia de glicina en el tratamiento, hace que la distancia interlamina disminuya.

La cantidad de Mnt sin interaccionar con ácido ni glicina, calcinada a $500,0^{\circ}\text{C}$ durante 2h, mostró tener un valor d_{001} de $9,75\text{\AA}$, siendo $2,83\text{\AA}$ para el espacio ocupado aproximadamente por la glicina. El valor de las dimensiones de la molécula de glicina se muestra en la fig. 3. Siendo las distancias a-b ($2,432\text{\AA}$), c-b ($2,960\text{\AA}$) y d-b ($3,773\text{\AA}$). Se considera que la interacción de la glicina con la arcilla tiene lugar a través de puentes de hidrógeno de los grupos -OH y $-\text{NH}_3^+$, y a través de atracciones electrostáticas entre el grupo amonio y la carga residual negativa de la interlámina.

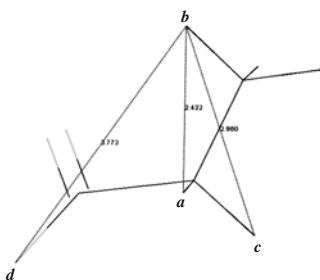


fig. 3. Dimensiones de la glicina

Parámetros	Mnt original	Mnt-glicina
a	5,1954 (5) Å	5,198 (1) Å
c	15,143 (3) Å	12,499 (7) Å
vol	354,1 (1) Å ³	292,5 (2) Å ³
α	90	90
β	90	90
γ	120	120
Grupo espacial	P6	P6
M (7)	97,5	85,9
F (7)	25,1 (0,0065; 43)	14,0 (0,0142; 35)

Tabla 1. Variación en los parámetros de celda para la Mnt antes y después de su interacción con la glicina.

En la Tabla 1 se aprecia el cambio en los parámetros de celda unidad de la Mnt, de sistema cristalino hexagonal, al formarse el complejo orgánico-mineral. El parámetro correspondiente al eje cristalográfico c cambia de $15,143(3)\text{\AA}$ a $12,500(7)\text{\AA}$ mostrando que el espacio interlamina ha disminuido, variando el volumen de la celda de $354,1(1)\text{\AA}^3$ a $292,5(2)\text{\AA}^3$.

Análisis térmicos.

La fig. 4 muestra el análisis DSC de la glicina pura. Aquí se observa el valor de la temperatura a la cual ocurre la fusión-descomposición del compuesto orgánico, determinado por la endoterma ubicada a $257,04^{\circ}\text{C}$.

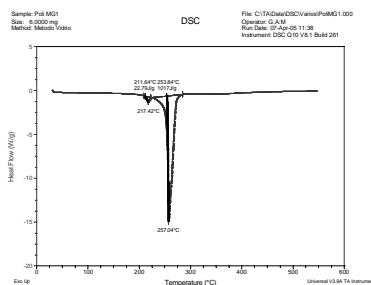


fig. 4. Análisis por DSC para la glicina pura

La endoterma ubicada a $217,42^{\circ}\text{C}$ se debe a la presencia de un polimorfo presente en poca proporción. En la fig. 5 se aprecia el análisis por DSC de la Mnt sin tratamiento de intercambio iónico. Las endotermas observadas, a $66,91$ y $135,18^{\circ}\text{C}$, se deben a la salida de agua superficial unida débilmente al mineral y a la salida de agua interlamina respectivamente.

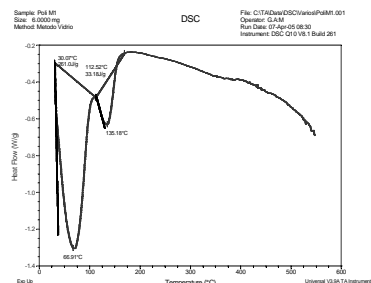


fig. 5. Análisis por DSC de la Mnt sin tratamiento

La presencia de la glicina en el complejo con Mnt se evidencia claramente en la fig. 6. Allí es posible observar la endoterma correspondiente a la fusión-descomposición de la glicina. Como se mencionó, la endoterma en $270,04^{\circ}\text{C}$ muestra la presencia de la glicina. Este valor es mayor al correspondiente a la

glicina pura, debido a la interacción intermolecular con la interlámina de la Mnt, lo cual evidencia aún más la interacción orgánico-mineral.

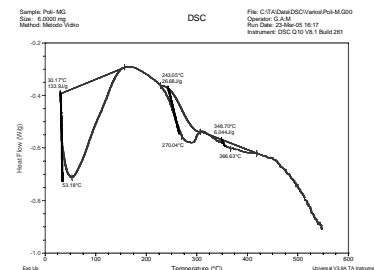


fig. 6. Análisis por DSC del complejo Mnt-glicina

La segunda endoterma observada en la fig. 5 no se observa en la fig. 6, debido a la salida del agua de solvatación de los cationes Ca^{2+} . En los análisis por TGA, se ha observado que alrededor de los 270°C se aprecia una pérdida de peso debida a la descomposición de la glicina en concordancia al análisis por DCS.

AGRADECIMIENTOS.

Los autores desean agradecer al laboratorio de difracción de Rayos-X de la Universidad Industrial de Santander por permitir la toma de datos de difracción.

REFERENCIAS.

Aguzzi, C., Cerezo, P., Viseras, C., Caramella, C. (2007): Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. *Applied Clay Science*. **36**, 22-36.

Bernard, S., Saliha, K. (1978): Contribution au Mecanisme d'Adsorption des ~Aminoacides la Montmorillonite. *Clay Minerals*. **13**, 255.

Brindley, G. W. (1980): *Estructures of Clay Minerals and their X-Ray Identification*. Mineralogical Society Monograph. **5**, 226-242.

Boultif, A., Louer, D. (2004): Indexing of powder difracción patterns for low symmetry lattices by successive dichotomy method. *J. Appl crystallogr.* **37**, 724-731.

Dong, C. (1999): "PowderX windows-95-based program for X-ray difracción data processing". *J. Appl. Cryst.* **32**, 838.

Mighell, A. D., Hubbard, C. R., Stalick, J. K. (1991): "NBS*AIDS83: A Fortran program for crystallographic data evaluation. National Bureau of standars (USA), Tech note 1141, (NBS*AID83 is a development of NBS*AIDS80).

Viseras, C., Cultrone, G., Cerezo, P., Aguzzi, C., Baschini, M.T, Vallés, J., López - Galindo, A. (2006): Characterisation of northern Patagonian bentonites for pharmaceutical uses. *Applied Clay Science*. **31**, 272-281.

Voet, D., Voet, J. (1995): *Biochemistry second edition*, John Wiley and Sons INC.