

COMPLEJOS DE AMINOÁCIDOS CON METALES EN SUPLEMENTOS NUTRICIONALES ORALES: ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN *IN-VITRO*

METAL COMPLEXES WITH AMINO ACIDS IN ORAL DIETARY SUPPLEMENTS: *IN-VITRO* DISSOLUTION STUDIES

ARTÍCULO CORTO

Julie F. BENAVIDES-AREVALO¹, Gloria E. TOBÓN-ZAPATA^{2*}

RESUMEN

Los complejos de metales con aminoácidos podrían ser una alternativa y una apropiada manera de introducir metales en el organismo, utilizando las vías metabólicas de los aminoácidos; los metales pueden ser fácilmente absorbidos, evitando las molestias gástricas propias de sales inorgánicas de los metales presentes en los suplementos nutricionales comerciales. Los ensayos de disolución *in-vitro* son una herramienta importante en el desarrollo de formas de dosificación orales; indican la variabilidad entre lotes y predicen la biodisponibilidad de los productos. En este trabajo se evalúa la solubilidad y la velocidad de disolución de complejos de glicina y asparagina con duplas de los cationes cobre-zinc y magnesio-manganeso, considerando en el estudio el efecto del tamaño, la morfología y las características superficiales de las partículas de los complejos.

Palabras clave: aminoácidos, metales, complejos, disolución, solubilidad.

ABSTRACT

Metal complexes with amino acids could be an alternative and better way for metals intake in the human body. Therefore, the amino acids metabolic pathways can be useful for the rapid and effective absorption of metals. In this way, the cumbersome gastric side effects of commercial nutritional supplements could be avoided. The *in-vitro* dissolution studies provides an important tool for the development of oral dosage forms, and gives an indication of lot-to-lot variability and predicts the bioavailability of these products. In this paper we evaluate the solubility and dissolution rate of glycine and asparagine complexes coupled with copper-zinc and magnesium-manganese. The effect of particle size, morphology and particle surface characteristics of these complexes were also assessed.

Keywords: Amino acids, metals, complexes, dissolution, solubility.

INTRODUCCIÓN

Los suplementos nutricionales intentan proveer al organismo los requerimientos diarios de minerales que difícilmente se alcanzan con la dieta. Las formulaciones nutricionales disponibles en el mercado asocian los minerales a sales inorgánicas que tienen baja absorción y producen indeseables efectos gástricos; los complejos de metales ligados a aminoácidos muestran ser una alternativa a estas formulaciones, la unión a formas orgánicas que

permiten la fácil absorción de los metales y evitan intolerancias gástricas (1). En estudios previos fueron sintetizados y caracterizados fisicoquímicamente los complejos de los metales cobre-zinc (Cu-Zn), magnesio-manganeso (Mg-Mn) con los aminoácidos glicina (Gly) y asparagina (Asn); sin embargo, para determinar su viabilidad en la suplementación nutricional se requiere de información sobre las propiedades que puedan afectar su solubilidad y disolución; el conocimiento de estos factores permitirá describir estos procesos e inferir sobre

¹ Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: getobon@farmacia.udea.edu.co

su absorción en el organismo (1). Considerando lo anterior, en este trabajo se evalúa la solubilidad y la velocidad de disolución *in-vitro* de estos complejos, analizando la influencia de la morfología, el tamaño y las características superficiales de las partículas en el proceso. La solubilidad hace referencia a un estado de equilibrio termodinámico y la velocidad de disolución responde a un concepto dinámico de cantidad disuelta en el tiempo (2). El tamaño de partícula y las características morfológicas y superficiales de las partículas son factores determinantes en la velocidad de disolución; se espera que la presencia de partículas pequeñas, irregulares y con poros o grietas en la superficie favorezca la disolución (2). La evidencia de estas características morfológicas y superficiales en las partículas se obtienen por análisis de imagen mediante la determinación de los descriptores: diámetro de Feret (D_F , distancia entre pares de líneas paralelas tangentes al perímetro proyectado de la partícula), circularidad (C , correlación del perímetro real de la partícula con el de un círculo de área equivalente) y dimensión fractal (D , descripción del grado de irregularidad de la partícula). Adicionalmente, para definir la superficie activa y la dimensión de la partícula que entra en contacto con el medio durante el proceso de disolución la dimensión fractal de superficie (D_S) y la dimensión fractal reactiva (D_R) pueden ser calculadas (2). $D_S = D+1$ y $D_R = 3-m$, donde m es la pendiente de la recta al graficar \ln de la eficiencia de la disolución vs. \ln del promedio del tamaño de la partícula.

MATERIALES Y MÉTODOS

La solubilidad acuosa de los complejos fue determinada con suspensiones saturadas en equilibrio a valores de pH de 2 a 10. Las muestras fueron

sometidas a agitación mecánica a 50 rpm y 37°C por 72 h y luego analizadas por absorción atómica. Los estudios de disolución fueron realizados en un equipo disolutor Tipo II, en 900 mL de agua desionizada a 75 rpm y a 37°C. El porcentaje disuelto del metal a intervalos de 10 min durante 60 min se determinó por absorción atómica, realizando la lectura para el catión de mayor peso molecular en los complejos (Zn o Mn) (3).

Las microfotografías ópticas de las partículas de los complejos con una resolución de 320 x 240 pixeles fueron obtenidas en un microscopio óptico BM-180 Boeco®, con un objetivo de 10X y utilizando el software OPTICAM. El análisis de imagen se realizó por *Image J*, utilizando tres tamaños de partícula, obtenidos con los tamices Tyler® ASTM E11 No.80 (180 μm), No.120 (125 μm) y No.140 (106 μm). Para la medición del diámetro de volumen de superficie, se utilizó una técnica validada de análisis de imagen (2). Los descriptores físicos C , D_F y D así como D_S y D_R fueron obtenidos con metodologías ya publicadas (1-3).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la figura 1a se presenta la solubilidad de los complejos en función del pH. Una zona de baja solubilidad a valores de pH cercanos al punto isoeléctrico de los dos aminoácidos en estudio (Gly: 5,97 y Asn: 5,41) se hace evidente; a este pH las cargas netas son nulas y por tanto no hay interacción molecular en solución. Como es de esperar, la solubilidad aumenta en la medida que se acidifica o se alcaliniza el medio. El porcentaje disuelto en el tiempo de los complejos se muestran en la figura 1b. Los mayores porcentajes de disolución se obtuvieron con las partículas de menor tamaño y en todos los complejos fueron mayores al 88%.

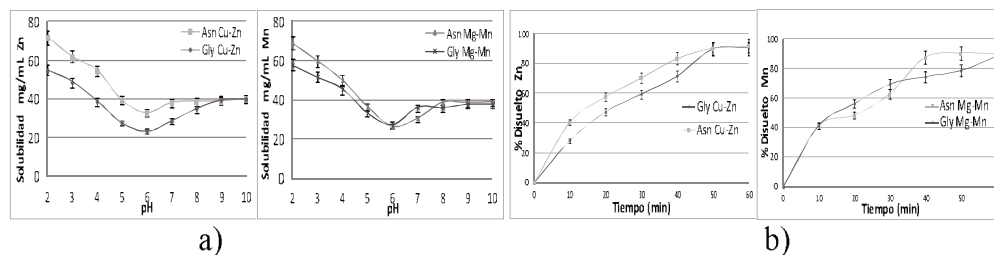


Figura 1. a) Solubilidad de los complejos a valores de pH de 2 a 10 y b) Disolución de los complejos en el tiempo (fracción del tamiz No. 140).

Las microfotografías ópticas de los complejos de la figura 2 muestran el predominio de formas irregulares. Según los valores de circularidad, cercanos

a 0, se presume que éstas no son esféricas y dado que D presentó valores cercanos a 2, se asume una superficie rugosa e irregular en las partículas. Dado

que en los complejos $D_R > D_S$, se indica la presencia de grietas o poros en superficie de las partículas. Se asume que el menor tamaño, la morfología irregular

y la presencia de grietas y poros en la superficie de las partículas determinen el proceso de disolución de los complejos analizados.

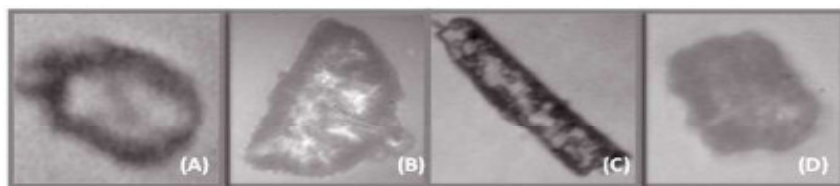


Figura 2. a) Microfotografías ópticas de Gly-Cu-Zn, b) Asn-Cu-Zn, c) Gly-Mg-Mn, y d) Asn-Mg-Mn.

CONCLUSIONES

Los fenómenos de solubilidad y disolución que experimentan los complejos en medio acuoso están influenciados en gran medida por el tamaño, la morfología y las características superficiales de las partículas, lo cual es importante considerar para los estudios de preformulación; además, es posible predecir con este análisis, que los complejos contarán con adecuada disolución una vez hagan parte de una formulación oral.

Los resultados obtenidos en este estudio indican el potencial uso de complejos de duplas de metales con aminoácidos en suplementos nutricionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benavides JF. Evaluación de complejos organometálicos para la suplementación oral [disertación]. [Medellín, Colombia]: Universidad de Antioquia; 2012. 23-116. p.
2. Martin A, Bustamante P, Chun AHC. Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences. 4th ed. Philadelphia, United States: Lea & Febiger; 1993. 221-237. p.
3. US Pharmacopeia. 32th ed. United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, United states; 2010. 1050-1315. p.