


## Caracterización elemental y morfológica de una tableta de gemfibrozilo usando la técnica de fluorescencia de rayos-X dispersiva en energía.

 Jorge A. Bravo <sup>\*1</sup> y Mirian E. Mejía<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Recibido 12 Mar 2021 – Aceptado 29 May 2021 – Publicado 30 Jun 2021

### Resumen

Usando la técnica de fluorescencia de rayos-X dispersiva en energía (FRXDE) se ha obtenido la composición elemental de la película que recubre las tabletas medicinales de gemfibrozilo. Su espectro de FRXDE muestra picos de rayos-X característicos K de titanio, alrededor de cien veces más intensos que los otros rayos-X característicos presentes en el espectro. El análisis cuantitativo de este espectro, suponiendo una distribución uniforme del material que contiene la tableta, revela que la amplitud del pico  $K_{\beta}$  de titanio es alrededor de 25 % más intenso que el registrado en el espectro. Lo cual da lugar a que se suponga que el titanio esté presente en la forma de una película muy delgada. La literatura hace referencia a la aplicación de  $TiO_2$  para recubrir tabletas. Basado en esta hipótesis se ha calculado el grosor efectivo de esta película de  $TiO_2$  de recubrimiento en recubre la tableta en  $1.90 \mu m$ .

**Palabras clave:** gemfibrozilo, análisis elemental cuantitativo, fluorescencia de rayos-X.

### Elemental and morphological characterization of a gemfibrozile tablet by the energy dispersive X-ray fluorescence technique.

#### Abstract

Applying the analytical technique of energy dispersive X-ray fluorescence (EDXRF) the elemental composition of the film that coats gemfibrozil medicinal tablets has been determined. The respective EDXRF spectrum shows relatively intense characteristic K X-rays peaks of titanium about a hundred times more intense than the other X-ray peaks present in the spectrum. The quantitative analysis of this spectrum, based on the assumption that the material within the tablet is uniformly distributed, shows that the calculated amplitude of the  $K_{\beta}$  X-rays of titanium is about 25 % larger than the recorded peak indicating that the titanium is distributed as a film. The literature gives reference to the application of titanium oxide for coating tablets. Based on this hypothesis the thickness of the  $TiO_2$  oxide film is calculated to be  $1.90 \mu m$ .

**Keywords:** gemfibrozil, quantitative elemental analysis, X-rays fluorescence.

## Introducción

Como parte de un programa de investigación y entrenamiento profesional, en el Laboratorio de Archeometría se ha iniciado el análisis elemental de productos comerciales de consumo humano como es el caso de las tabletas medicinales, entre ellas la denominada gemfibrozilo, que se prescribe para tratar pacientes con alto contenido de triglicéridos y colesterol en la sangre [1]. En este caso, el

análisis se sale de la rutina por dos características muy interesantes: la presencia de un alto contenido relativo de titanio, que es un metal biocompatible, el cual estaría presente en la forma de una película muy delgada que recubre la tableta. La literatura disponible menciona el uso de películas de recubrimiento para las tabletas de diversa naturaleza, pero no detalla su naturaleza en el caso del gemfibrozilo. Para el trabajo que cumple este Laboratorio este caso es muy importante para poner en prueba

\*jbravoc@unmsm.edu.pe

© Los autores. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original.



las técnicas que utiliza para realizar análisis elemental y morfológico de materiales.

Asimismo, es interesante mencionar que se ha encontrado referencias sobre el uso de películas delgadas de  $\text{TiO}_2$  por la industria farmacéutica china [2, 3], lo cual conlleva al uso de gran cantidad de reservas de titanio, del cual nuestro país es muy rico.

## Materiales y métodos

Gemfibrozilo es un producto farmacéutico para tratar el colesterol y los triglicéridos; es fabricado por la empresa Pfizer y distribuido en nuestro país por la empresa Laboratorios Naturales y Genéricos, S.A.C. Su presentación es en la forma de tabletas "recubiertas". Las tabletas contienen aditivos o excipientes, estos pueden ser responsables de las características físicas y farmacéuticas del medicamento, dependiendo de las concentraciones tendrán diferentes funciones. Entre estos excipientes se tiene al dióxido de titanio utilizado ( $\text{TiO}_2$ ) como pigmento blanco en suspensiones para películas de recubierta; actuando como agente para recubierta. La excepcional estabilidad del  $\text{TiO}_2$  es debido al fuerte enlace entre el catión de  $\text{Ti}^{4+}$  y el anión  $\text{O}^{2-}$ .

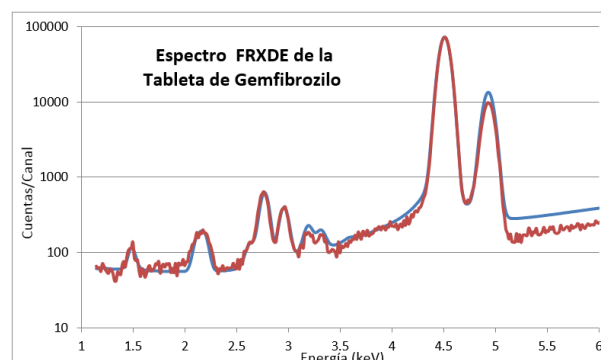
Para el análisis elemental de una tableta entera se utilizó la técnica de fluorescencia de rayos-X dispersiva en energía (FRXDE) que cultiva el Laboratorio de Arqueometría [4]. El equipo utilizado fue adquirido de la empresa Amptek. Utiliza una fuente de rayos-X con ánodo de oro que fue operado a 30 kV y 15  $\mu\text{A}$ , y un detector de estado sólido que utiliza un cristalito de Si de 7  $\text{mm}^2$  de área con una capa sensible de 300  $\mu\text{m}$  de grosor, el cual es enfriado por efecto Peltier hasta la temperatura de 225 K. La tableta es de color blanco con dimensiones de 15  $\times$  6  $\times$  6 mm. Para irradiar la muestra se utilizó un colimador de 2 mm de diámetro interno con un ángulo de incidencia de 45° respecto a la normal del plano de la superficie de la tableta. La distancia del ánodo de la fuente a la superficie de la tableta se estima en 5 cm. La ventana del detector se colocó a una distancia de 1.9 cm de la superficie de la tableta con un ángulo de salida de 45°. En estas condiciones el volumen activo de la tableta que contribuye al registro del espectro de FRXDE no sobrepasa un grosor de 1 mm (100  $\mu\text{m}$ ) que es pequeño comparado al grosor de la tableta. El hecho que la ventana del detector contiene una hojuela de Be de 1  $\mu\text{m}$  de grosor y se trabaja en aire, este arreglo experimental no permite registrar rayos-X característicos de elementos con  $Z < 13$  (Al).

Con el uso de una tarjeta de procesamiento de datos, el espectro se almacenó durante un intervalo de 300 s utilizando 2048 canales para registrar la frecuencia de llegada de pulsos electrónicos generados en el detector con amplitudes de 0 a 10 V. Los datos del espectro se almacenan en forma de cuentas/canal vs amplitud de los

pulsos. Como paso previo a la toma del espectro de una muestra se realiza la calibración en energía del espectrómetro utilizando una muestra patrón denominada Suelo de San Joaquín, adquirido del NIST, lo cual permite asociar intervalos de amplitud con intervalos de energía de los rayos-X detectados.

El procesamiento de los datos de los espectros para fines del análisis cuantitativo del espectro se realiza utilizando un programa elaborado en este Laboratorio de Arqueometría, que se fundamenta en el método de parámetros fundamentales [4], que simula todo el proceso de acumulación del espectro de acuerdo a la geometría utilizada, características de la radiación de rayos-X primaria y propiedades de la muestra. Para calcular los coeficientes de atenuación de la muestra, según su composición química, este programa ha incorporado el programa XCOM elaborado por el NIST que es de libre disposición [5]. Este programa permite modelar el espectro de la muestra según sea esta de composición uniforme de grosor infinito o finito.

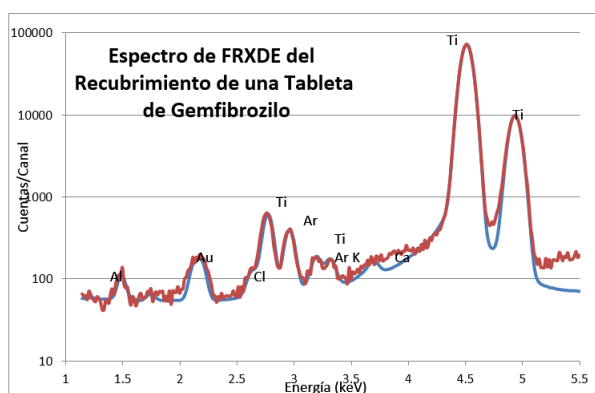
## Resultados



**Figura 1:** Espectro de FRXDE de una tableta de gemfibrozilo en escala semi-logarítmica. La curva en rojo corresponde al espectro experimental y la azul al espectro simulado suponiendo una distribución homogénea de material con ausencia de una película superficial.

La Figura 1. muestra el espectro de la muestra en escala semi logarítmica para el intervalo de energía de 1 a 6 keV, que es el intervalo de interés en este estudio. La curva en rojo es representa los datos experimentales y la curva en azul es el espectro calculado bajo el supuesto que es de composición y densidad uniforme, y de grosor infinito. Es interesante hacer notar la presencia de los picos siguientes: rayos-X M de Au de 2.15 keV de energía dispersados por la tableta; los rayos-X  $\text{K}_\alpha$  (2.96 keV) y  $\text{K}_\beta$  (3.19 keV) de argón en el aire; y los picos de escape de Ti que se ubican en 2.761 keV y 3.19 keV respectivamente, cuya intensidad es del orden del 0.6 % de los rayos-X que los generan [6]. Como se puede apre-

ciar los picos que corresponden a los rayos-X de titanio son como 100 veces más intensos que los restantes, pero la característica más resaltante del espectro es el hecho que la intensidad calculada del rayo-X  $K_{\beta}$  de titanio es aproximadamente 20 % mayor que su valor experimental. Esto indica que el modelo teórico para la configuración de la muestra utilizado para calcular el espectro no es la correcta. Los rayos-X  $K_{\beta}$  por tener menor energía que los  $K_{\alpha}$  son absorbidos menos que los  $K_{\alpha}$  cuando recorren igual distancia hacia el detector. La única manera para corregir este resultado está en suponer que todos los átomos de Ti están formando una capa muy delgada que hace que la diferencia en recorrido de ambos tipos sea lo menor posible. De esta manera la intensidad relativa entre ellos se acercará al valor teórico que indican las probabilidades de emisión espontánea de los dos tipos de rayos-X por un átomo de Ti.



**Figura 2:** Espectro de FRXDE de una tableta de gemfibrozila en escala semi-logarítmica. La curva en rojo corresponde al mismo espectro experimental y la azul al espectro simulado suponiendo la presencia de una película superficial de grosor de  $1.90 \mu\text{m}$ .

Para corroborar esta hipótesis se hizo un nuevo cálculo de simulación del espectro suponiendo que la muestra tiene la forma de una película muy delgada uniforme en composición en la cual predomina el  $\text{TiO}_2$  y que recubre la tableta. El grosor de la película debe ser congruente con la condición que la suma de las concentraciones de sus componentes es 100 % con una densidad de  $4.23 \text{ g/cm}^3$ . Con este modelo se volvió a hacer un ajuste del espectro experimental por aproximaciones sucesivas variando el grosor de la muestra. Cuando este grosor llega a  $1.90 \mu\text{m}$  se satisface la condición impuesta. La Figura 2 muestra los resultados de esta simulación. Este modelo también conduce a observar que los elementos Al, Cl y K también deben formar parte de la película superficial; puesto que de estar ocupando una posición interna no se podrían observar pues la película actuaría como un filtro. También debe mencionarse que el espectro experimental en ambas figuras es el mismo. Visto de esta manera, la

composición de la película superficial viene dada por la Tabla 1.

Óxido	Concentración (%masa)
$\text{Al}_2\text{O}_3$	4.36
$\text{SiO}_2$	0.34
$\text{ClO}_2$	0.21
$\text{K}_2\text{O}$	0.13
$\text{TiO}_2$	94.97
Total	100.00

**Tabla 1:** Composición elemental de la película de recubrimiento.

Merece recalcar que el grosor calculado constituye un grosor efectivo de la película puesto que no se conoce en detalle la distribución espacial exacta de los átomos de Ti ni la fase cristalina que forman.

Teniendo en cuenta que el arreglo experimental utilizado en difracción de rayos-X dispersiva en energía permite la detección de rayos-X reflejados por los planos cristalinos de la muestra por un ángulo de  $90^\circ$  aproximadamente, y dada la presencia de un material cristalino como la hojuela de  $\text{TiO}_2$ , se consideró la posibilidad de identificar la presencia de picos reflejados en el intervalo de energías de 3.5 a 4.3 keV donde se observa ligeros picos reflejados. Para este fin se consultó la base de datos cristalográficos (ICSD de su sigla en inglés) de  $\text{TiO}_2$  [7]. Se utilizó el archivo de difracción de polvo PDF N°48-1278, Estos datos permitieron calcular la energía de los picos reflejados con mayor intensidad a  $90^\circ$  asociados a los planos cristalográficos utilizando la ley de Bragg. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

(h k l)	d (Å)	I (%)	E (keV)
1 1 -1	2.855	100	3.068
1 1 1	3.588	75	3.390
0 2 0	2.357	27	3.720
0 0 2	2.357	27	3.720
2 0 0	2.281	24	3.813

**Tabla 2:** Planos cristalográficos de  $\text{TiO}_2$  de interés.

Al comparar estos resultados con la gráfica del espectro obtenido, se puede observar que hay indicios de la presencia de los cuatro últimos picos.

## Conclusiones y recomendaciones

Es muy interesante ver la idoneidad de la técnica de FRXDE a bajas energía para poder caracterizar de manera elemental y morfológica recubrimientos de grosor del orden de micrómetros, como es este caso de la película metálica que recubre una tableta de gemfibrozilo. Es

de extrañar la manera en que no se hace público la naturaleza de los recubrimientos de las tabletas, inclusive su ausencia en la información técnica más detallada que da el fabricante.

El análisis realizado no da información cualitativa ni cuantitativa sobre los componentes orgánicos que contiene la tableta ya que estos poseen números atómicos menores que 13. En los cálculos, a menos que se tenga más información sobre dichos elementos, se suele llenar el vacío de información con la presencia de oxígeno ( $Z = 8$ ). Si se trabajara con FRXDE en vacío, se podría tener

información sobre el contenido de magnesio y se mejoraría la precisión en el cálculo de las concentraciones de elementos livianos.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Ciencias Físicas de la UNMSM por permitirnos tener acceso al equipamiento y patrimonio documental de su Laboratorio de Arqueometría, lo cual ha hecho posible la realización de este trabajo.

---

## Referencias

- [1] <https://www.pfizerpro.com.pe/sites/g/files/g10039421/f/201801/Lopid-peru.pdf>
- [2] D. Ren, X. Cui, Q. Zhang, X. Yang and Z. Zhang. Studies of hydrophilicity of nanoscale titanium dioxide thin films prepared at room temperature. Chinese Journal of Vacuum Science and Technology, **22**(12), 421-424, (2002).
- [3] D. Sagro. Titanium dioxide: development in China leads to higher prices. European Coatings Journal, (2017).
- [4] Manual del programa Quantitative X-ray Analysis System (QXAS), Agencia Internacional de Energía Atómica (OIEA), Viena, Austria. 1995.
- [5] M. J. Berger et al. Photon Cross Section Database. National Institute of Standards and Technology, actualizado al 2010. Doi: <https://dx.doi.org/10.18434/T48G6X>
- [6] J. A. Bravo C. Dependencia en energía de la producción de picos de escape en espectroscopia de FRX-DE. Rev. Inv. Física, **18**(1), 151801252 (2015). Doi: <https://doi.org/10.15381/rif.v18i1.11575>
- [7] Software Crystallographica Search-Match (Version 2.0) Copyright 1996–1999, Oxford Cryosystems. Website: <https://crystallographica-search-match.software.informer.com/2.0/>