

Usos farmacéuticos de los minerales de la arcilla

Pharmaceutical uses of clay minerals

ÁFRICA YEBRA-RODRÍGUEZ¹ Y PILAR CEREZO GONZÁLEZ²

¹ Departamento de Geología y CEACTierra, Facultad de Ciencias, Universidad de Jaén, Campus Las Lagunillas s/h, 23071 Jaén. E-mail: ayebra@ujaen.es

² Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Campus de Cartuja s/h, 18071 Granada. E-mail: mcerezo@ugr.es

Resumen Los minerales de la arcilla han sido ampliamente utilizados a lo largo de la historia con fines terapéuticos debido a sus particulares propiedades físicas y físico-químicas. Las farmacopeas actuales recogen el uso de estos materiales, que en el sector farmacéutico se utilizan como excipiente, como soporte para la liberación controlada de medicamentos e incluso como principio activo. Por otra parte, el uso de los minerales de la arcilla en la formulación de medicamentos requiere de una serie de controles que incluyen el cumplimiento de requisitos toxicológicos, químicos y físicos. En este artículo se describen algunos de esos requisitos y se describen los usos de los minerales de la arcilla más comunes (caolinita, talco, montmorillonita, saponita y sepiolita) en la formulación de medicamentos. Además, se proponen dos prácticas de laboratorio de fácil realización para estudiantes de etapas preuniversitarias.

Palabras clave: Excipiente, liberación controlada de principios activos, medicamentos, minerales de la arcilla, principios activos.

Abstract *Clay minerals have been widely used throughout history for therapeutic purposes due to their particular physical and physico-chemical properties. Current pharmacopoeias include the use of these materials, which in the pharmaceutical industry are used as excipients, as support for the controlled release of drugs and even as an active principle. The use of clay minerals in the formulation of drugs requires control, including toxicological, chemical and physical requirements. This article describes some of these requirements and describes the uses of the most common clay minerals (kaolinite, talc, montmorillonite, saponite and sepiolite) in the formulation of medicines. In addition, two easy laboratory practices are proposed for pre-university students.*

Keywords: *Excipient, controlled drugs' release, drugs, clay minerals, active principle.*

INTRODUCCIÓN

Los minerales de arcilla son silicatos hidratados (filosilicatos) con magnesio, hierro, calcio, potasio o sodio como constituyentes esenciales, que se organizan a partir del apilamiento ordenado de capas tetraédricas (grupos $(\text{SiO})_4^{4-}$ que se unen compartiendo tres de sus cuatro oxígenos con otros vecinos, formando capas de fórmula $(\text{Si}_2\text{O}_5)^{2-}$) y octaédricas (tipo gibbsita o brucita, en las que algunos iones Al^{3+} o Mg^{2+} pueden estar sustituidos por Fe^{2+} , Fe^{3+} y más raramente por Li, Cr, Mn, Ni, Cu o Zn). La composición química y el distinto apilamiento de capas tetraédricas y octaédricas dan lugar a la clasificación de este grupo de minerales (Carretero y Pozo, 2007). Son abundantes en la superficie de La Tierra y pueden ir acompañados por compuestos orgánicos, sales solubles, cuarzo, pirita, calcita, óxidos y componentes amorfos. Sus propiedades están

directamente relacionadas con su pequeño tamaño de partícula (menor de $2 \mu\text{m}$), su composición química y su estructura cristalina, que les confiere una alta superficie específica, entre otras propiedades. Estas características, junto con unas excelentes propiedades reológicas, alta capacidad de hinchamiento, atoxicidad y bajo precio han despertado desde hace tiempo el interés de la industria farmacéutica en estos minerales.

Los minerales de la arcilla han sido ampliamente utilizados a lo largo de la historia con fines terapéuticos. Aunque el primer uso registrado de arcillas con usos medicinales (en forma de tabletas) se produjo en Mesopotamia hacia 2500 años antes de nuestra era, existen algunas evidencias de geofagia en la Prehistoria (Browman y Gundersen, 1993), probablemente asociada al aprovechamiento de algunos alimentos y a la protección frente a algunos tóxicos. También en el antiguo Egipto las arcillas eran utilizadas

como anti-inflamatorio y antiséptico, tal y como se recoge en el *Papiro de Ebers*, en el que se describen algunas enfermedades y su curación a través del uso del ocre. Marcos Nogales y Ansola Bárcena (2015) describen el uso de minerales de la arcilla en la antigua Grecia, y destacan algunas formulaciones antiarrugas o dentífricas a base de arcillas, así como la *tierra lemnia* o *tierra sellada*, utilizada por sus propiedades absorbentes y astringentes. Se trataba de una arcilla procedente de la isla de Lemnos que había de ser recogida por sacerdotisas en un ritual que le confería el efecto sanador. La arcilla se amasaba (en ocasiones mezclada con sangre de cabra), se moldeaba en pastillas redondas y se marcaban con un sello. En este trabajo sobre los orígenes de la farmacia se recoge también el uso de minerales de la arcilla en el Imperio Romano, que, heredado en parte de la antigua Grecia, se mantuvo en Europa durante más de mil años. Destaca en la antigua Roma la contribución de Galeno a la preparación de medicamentos en formulaciones de distinto tipo: infusiones, polvos, píldoras, colirios, supositorios, enemas, colutorios, inhalaciones, etc. para las que utilizaba, entre otros productos, las tierras medicinales. También de época romana son las obras *De Materia Medica*, de Dioscórides, y *Naturalis Historia*, de Plinio el Viejo. En ambas obras se recoge el uso medicinal de ciertas arcillas y barros para curar afecciones estomacales e intestinales. Durante la Edad Media, Avicena recoge las terapias de barro en su obra *Canon Medicinæ*, y Marco Polo menciona haber visto ingerir *tierra rosa* a peregrinos musulmanes para la curación de fiebres. El uso de las arcillas se prolonga hasta el siglo XIX, con una gran presencia en la medicina alemana a través de Kuhne, Kneipp, Just y Felke en sus terapias termales.

En las últimas décadas los minerales de la arcilla han sido ampliamente empleados como excipientes farmacéuticos, como soporte para la liberación controlada de principios activos e incluso como principio activo (Carretero y Pozo, 2007), y han sido objeto de numerosos trabajos de revisión científica (Aguzzi et al., 2007; Carretero, 2002; Carretero y Pozo, 2009, 2010; Carretero et al., 2013; Chrzanowski et al., 2013; de Sousa Rodrigues et al., 2013; Droy-Lefaix y Tateo, 2006; Riela y Fakhruddin, 2017; Viseras et al., 2010). Están presentes en muchos tipos de formulaciones, para la administración oral (en comprimidos, cápsulas y polvos), o tópica (en ungüentos, cremas, emulsiones y suspensiones). Por ejemplo, se utilizan en preparaciones semisólidas de uso tópico (Viseras et al., 2007) por las propiedades especiales de sus dispersiones acuosas, por su capacidad de acumularse preferentemente en la interfaz entre las fases líquidas de sistemas disper-

sos, por su capacidad para absorber diferentes sustancias, por su velocidad de enfriamiento lento o por su interferencia a la radiación solar.

EL USO DE LOS MINERALES DE LA ARCILLA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA ACTUAL

Tanto la Farmacopea europea (EP) como la americana (USP) recogen algunos minerales de la arcilla como productos utilizados en la formulación de medicamentos (Tabla I).

No obstante, es necesario tener en cuenta algunas consideraciones para su uso (López Galindo et al., 2006): (1) eliminación de impurezas (cuarzo, hematites, pirita o asbesto); (2) precaución de no administrar conjuntamente determinados antibióticos que podrían ver reducida su absorción en el intestino por la presencia en el organismo de estos minerales de la arcilla; o (3) control del tamaño de partícula, especialmente en el caso de arcillas fibrosas (sepiolita y palygorskita). Los requisitos técnicos para el uso de minerales de la arcilla en la industria farmacéutica vienen indicados en las farmacopeas. Algunas de las especificaciones técnicas que se deben cumplir son (López-Galindo et al., 2007 y referencias en el interior):

- Requisitos toxicológicos: atoxicidad, seguridad y pureza microbiológica. La pureza microbiológica es especialmente importante, en tanto en cuanto la contaminación puede ser motivo de degradación temprana de los medicamentos. Durante su manipulación, las arcillas pueden contaminarse (*Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium welchii*), por lo que es necesario esterilizarlas previamente.
- Requisitos químicos: estabilidad, pureza química (atendiendo limitaciones para el contenido en algunos elementos químicos tóxicos, como As y metales pesados, entre otros), pureza mineralógica (con especial énfasis en la ausencia de ciertas fases cristalinas potencialmente peligrosas para la salud que acompañan con frecuencia a este grupo de minerales, como es el caso de la sílice microcristalina).
- Requisitos físicos: pH adecuado, dimensiones de partícula, capacidad de hinchamiento, plasticidad. Las dimensiones de partícula son especialmente importantes en el caso de arcillas fibrosas, como es el caso de la sepiolita y la palygorskita. Aunque es bien conocida la relación causa-efecto entre la exposición a ciertos minerales fibrosos (asbestos) y el desarrollo de carcinomas, la literatura científica no ha mostrado para la sepiolita ninguna evidencia de riesgo para la salud humana (Governa et al., 1995; Warheit et al., 2010).

Tabla I. Minerales de la arcilla utilizados en aplicaciones farmacéuticas de acuerdo con las Farmacopea europea (EP) y americana (USP). Modificado de López Galindo et al. (2006).

MINERAL	FÓRMULA QUÍMICA	NOMBRE FARMACÉUTICO
Caolinita	$\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$	Kaolin, Heavy (EP 4 th) Kaolin (USP 25)
Talco	$\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$	Talco (EP 4 th y USP 25)
Montmorillonita	$(\text{Na}, \text{Ca}, \text{K})_{0.33}(\text{Al}, \text{Mg})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Bentonita (EP 4 th y USP 25)
Saponita	$(\text{Na}, \text{Ca}, \text{K})_{0.33}(\text{Mg}, \text{Fe})_3(\text{Si}, \text{Al})_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Silicato aluminico magnésico (EP 4 th) Silicato magnésico aluminico (USP 25)
Sepiolita	$\text{Mg}_8\text{Si}_{12}\text{O}_{30}(\text{OH})_4(\text{OH}_2)_4(\text{H}_2\text{O})_8$	Trisilicato magnésico (EP 4 th y USP 25)
Palygorskita	$(\text{Mg}, \text{Al}, \text{Fe})_5(\text{Si}, \text{Al})_8\text{O}_{20}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)_4 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4$	Attapulgita (USP 25)

MINERAL	FUNCIÓN	DOSIFICACIÓN (ADMINISTRACIÓN)
Caolinita	Antidiarreico, protector gastrointestinal, antiácido, anti-inflamatorio	Comprimidos, suspensiones, polvos (oral)
Talco	Anti-rozaduras, anti-hemorroides, pleurodesis	Cremas, ungüentos, emulsiones, polvos (tópica)
Montmorillonita	Antiácido, anestésico local, anti-prurítico, antidiarreico, protector gastrointestinal	Comprimidos, suspensiones, polvos (oral) Cremas, ungüentos, emulsiones, polvos (tópica)
Saponita	Antiácido	Comprimidos, suspensiones (oral)
Sepiolita	Antidiarreico, antiácido	Comprimidos, suspensiones, polvos (oral)

Tabla II. Minerales de la arcilla utilizados como principio activo.

MINERALES DE LA ARCILLA COMO PRINCIPIO ACTIVO

En un medicamento, el principio activo es el ingrediente que ejerce la acción farmacológica. La administración de fármacos basados en minerales de la arcilla como principio activo se realiza por vía oral o tópica. Los más utilizados son los que se indican en la tabla II.

Los trabajos científicos basados en el papel de los minerales de la arcilla como principio activo son numerosos (Carretero y Pozo, 2010; Chang et al., 2007; Kobylak et al., 2018; Lukas y Lukas, 2000; Mahraoui et al., 1997; Martirosian et al., 1998; Sasaki y Yamamoto, 2017; Szajewska et al., 2006). Su acción como protector gastrointestinal se basa en su capacidad de adhesión a las mucosas, desde donde absorbe las toxinas. Al no ser asimiladas por el aparato digestivo, su eliminación a través de las heces es sencilla. Esta alta capacidad de absorción es también la base de su uso como antiácido (retirando iones H⁺ del estómago, que quedan adheridos a la superficie de la arcilla, cargada negativamente) o antidiarreico. Si bien los minerales de la arcilla no combaten la causa de los procesos diarreicos, sí que combaten los síntomas, asociados a un aumento de la cantidad de fluidos en las heces. En especial, las arcillas que contienen Ca²⁺ aportan la acción astringente de este catión, que forma fosfatos hidratados insolubles. En sus aplicaciones tópicas, los fármacos que incluyen minerales de la arcilla en su formulación son capaces de adherirse a la piel, formando una película para una acción protectora frente a agentes externos, para la absorción de toxinas presentes en la piel o para sanar heridas (especialmente quemaduras). Al adherirse a la piel, crean un medio pobre en agua en el que las bacterias no pueden desarrollarse. Las propiedades anti-inflamatorias de la caolinita se deben a su alta capacidad de retención del calor.

MINERALES DE LA ARCILLA COMO EXCIPIENTES

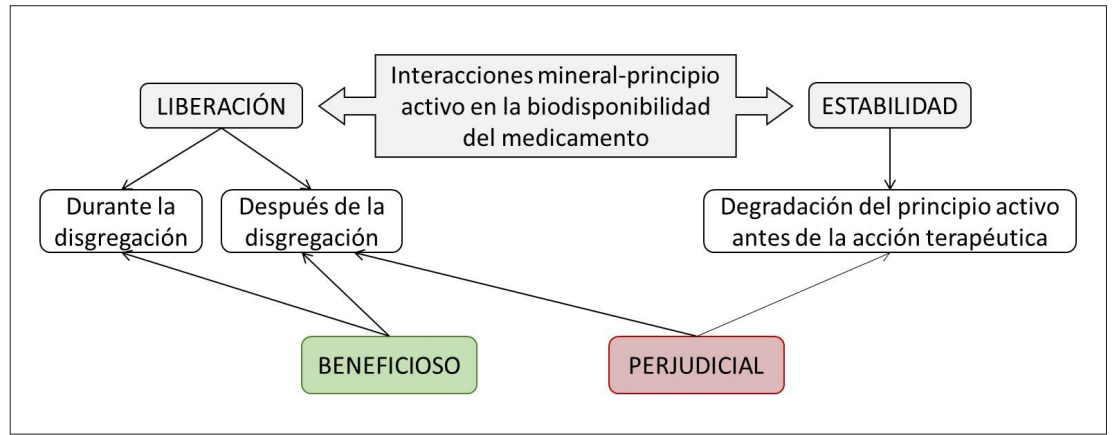
En un medicamento, un excipiente es una sustancia farmacológicamente inactiva (al menos a las concentraciones empleadas) que se usan para incorporar el principio activo. Se utilizan porque, en la mayor parte de los casos, las sustancias activas no pueden ser absorbidas fácilmente por el cuerpo humano por sí mismas. Los minerales de la arcilla han sido ampliamente empleados como excipientes farmacéuticos (Adebisi et al., 2015; Borrego-Sánchez et al., 2018; Donauerová et al., 2015; Dong et al., 2014; dos Santos Soares et al., 2013; Guillot et al., 2009; Li et al., 2016; Yendluri et al., 2017). Sus peculiares propiedades los convierten en excipientes útiles que pueden ayudar a estabilizar emulsiones y suspensiones, así como a modificar su comportamiento reológico. La tabla III recoge los usos más frecuentes como excipiente de algunos de los minerales de la arcilla recogidos en las farmacopeas.

Los excipientes con acción disgregante se basan en su capacidad de hinchamiento cuando se humedecen, lo que provoca la disgregación del comprimido en el tracto digestivo y la liberación del principio activo. Los lubricantes previenen que los ingredientes formen agregados o que permanezcan adheridos a los moldes durante el proceso de fabricación. Es el ejemplo del talco, ampliamente utilizado como excipiente de acción lubricante en la formulación de comprimidos. Los diluyentes rellenan el contenido de un comprimido o de una cápsula con el fin de dotar al medicamento de propiedades organolépticas convenientes para el consumo. Los emulsionantes y aglutinantes evitan la segregación de los componentes del fármaco y la formación de sedimentos.

MINERAL	FUNCIÓN	DOSIFICACIÓN (ADMINISTRACIÓN)
Caolinita	Diluyente, adsorbente, antiapelmazante	Comprimidos (oral)
Talco	Lubricante, diluyente, aglutinante, antiapelmazante, emulsionante	Comprimidos (oral, sublingual) Lociones, ungüentos, polvos (tópica)
Montmorillonita	Adsorbente, aglutinante, disgregante, agente de suspensión, antiapelmazante, emulsionante	Cápsulas, comprimidos (oral) Suspensiones (oral, tópica) Films (transdérmica) Supositorios (vaginal)
Saponita	Agente de suspensión, adsorbente, disgregante, agente de suspensión, antiapelmazante, aglutinante, emulsionante	Gotas, gránulos, jarabes, comprimidos (oral) Suspensiones (oral, rectal) Ungüentos (vaginal) Cremas, lociones (tópica)
Sepiolita	Adsorbente, aglutinante, disgregante	Comprimidos (oral)

Tabla III. Minerales de la arcilla utilizados como excipientes. Modificado de López Galindo et al. (2006).

Fig. 1. Influencia del excipiente (minerales de la arcilla) en la biodisponibilidad (liberación y estabilidad) del principio activo. Modificado de Carretero y Pozo (2007).

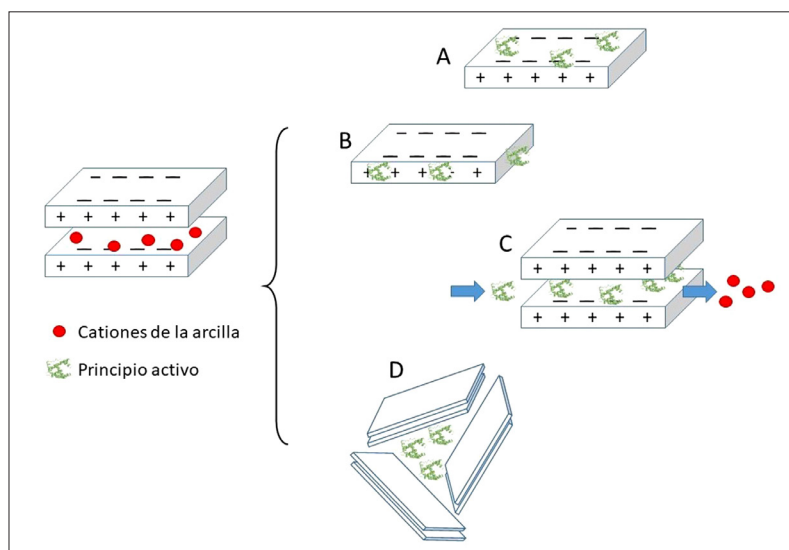


MINERALES DE LA ARCILLA EN LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTOS

Debido a sus propiedades, los minerales de la arcilla utilizados como excipientes pueden retardar la liberación del principio activo. Este hecho, que puede ser indeseado en la administración de determinados fármacos que necesitan de una acción inmediata en el organismo (antihistamínicos, por ejemplo), puede ser una gran ventaja en los casos en los que se necesite una acción prolongada en el tiempo (como es el caso de ciertos antibióticos). Un sistema de liberación controlada es un sistema que libera un fármaco a una velocidad determinada y/o en una localización determinada, en función de las necesidades del organismo, durante un período de tiempo específico. El mineral de la arcilla utilizado en la formulación influye no sólo en la liberación del principio activo, sino también en su estabilidad (Fig. 1). La interacción entre el principio activo y los minerales de la arcilla pueden provocar la degradación del mismo. Además, un medicamento puede degradarse con mayor velocidad en presencia de algunos minerales de la arcilla que de otros.

La elaboración de estos sistemas se lleva a cabo por distintos mecanismos, que incluyen interacción de una solución del principio activo con la arcilla, por contacto *en seco* de ambas fases, por interacción de ambas fases a la temperatura de fusión del principio activo o por coagulación directa del principio activo

Fig. 2. Sitios de adsorción del principio activo en el mineral de la arcilla: (A) en la superficie de la arcilla, de carga negativa; (B) en los bordes de las partículas, de carga positiva; (C) en el espacio interlaminar, desplazando los cationes de la arcilla; (D) entre partículas. Modificado de Ghadiri et al. (2015).



en la arcilla. En cualquier caso, el fármaco quedará unido al soporte arcilloso siguiendo distintos esquemas (Fig. 2). La tabla IV recoge algunos ejemplos de sistemas de liberación controlada de fármacos.

En las últimas décadas, las investigaciones se han dirigido hacia la modificación de la liberación del principio activo y al aumento de la estabilidad de los sistemas (Bounabi et al., 2016; Cerezo, 2003; Delgado et al., 1994; Pongjanyakul y Rongthong, 2010; Sayalero et al., 1985; Yendluri et al., 2017). Por ejemplo, se ha estudiado la interacción entre fenil salicilato y sepiolita, en la que las moléculas de agua de la estructura cristalina se sustituyen por las moléculas de fármaco (del Hoyo et al., 1993). Estos sistemas mejoraron la capacidad protectora de las arcillas puras o del fármaco puro (que se va liberando lentamente en un proceso de desorción) contra la radiación ultravioleta. La desorción, además, puede verse retardada por la acción de sales, lo que contribuye a la prolongación del efecto protector incluso durante los baños en el mar. También se ha probado la eficacia de los sistemas fenformina-montmorillonita (Maheshwari et al., 1988), que testados en conejos consiguieron reducir el nivel de glucosa en sangre durante 10-11 horas, y de sistemas lidocaína-montmorillonita (Abdel-Mohsen et al., 2001), que aumentan el efecto anestésico de la lidocaína pura.

Los sistemas para tratamiento de enfermedades periodontales son de liberación local y mantienen una concentración adecuada del medicamento en el área a tratar. Es el caso de los complejos tetraciclina-sepiolita (Aguzzi et al., 2014), cuya formulación mantiene la actividad antibacteriana del fármaco contra *Streptococcus vestibularis*, alcanzando una inactivación completa de las células bacterianas después de 24 h, y con perfiles de liberación compatibles con una administración del fármaco de una vez por semana.

Los *nanocompuestos* arcilla-polímero son sistemas híbridos que aprovechan la gran capacidad de la montmorillonita para intercalar moléculas, y que dispersan la arcilla en una matriz polimérica. Los *nanocomposites* presentan propiedades mecánicas y reológicas mejoradas con respecto a los componentes por separado. Es el caso, por ejemplo, del copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA), un material muy elástico y poroso, en el que se intercala la montmorillonita (Cypes et al., 2003). Este material híbrido es capaz de liberar lentamente dexametasona, un potente corticoide utilizado para la reducción de la inflamación.

PRÁCTICAS DE LABORATORIO

Elaboración de dentífrico

A modo de ejemplo de uso de minerales de la arcilla en la formulación de productos relacionados con la salud, se propone esta práctica de laboratorio para la elaboración de un dentífrico en cuya formulación se incluye arcilla blanca (caolín), de fácil adquisición en herbolarios. La arcilla se emplea en dentífricos en pequeña proporción (2-3%) por su capacidad de retener agua, lo que permite obtener pastas homogéneas y de aspecto uniforme. Puede emplearse en cantidades superiores siempre y cuando no contengan impurezas de cuarzo que provocarían una fuerte abrasión del esmalte de los dientes, y siempre que no sea demasiado alcalina. De lo contrario requeriría neutralización que a la larga podría derivar en fenómenos tixotrópicos de exudación en la pasta formulada.

Materiales:

- Agua purificada
- Hojas de salvia
- Bicarbonato
- Aceite de oliva
- Arcilla blanca

Procedimiento:

Calentar 200 mL de agua (sin hervir) y preparar una infusión concentrada con las hojas de salvia (aproximadamente 20 g si son hojas secas, o 50 g si son hojas frescas). Tapar la infusión y dejar reposar durante 15 minutos. Filtrar la infusión y añadir, removiendo la mezcla, unas gotas de aceite de oliva y una cucharada de bicarbonato. Añadir poco a poco arcilla blanca y remover al mismo tiempo. Se añadirá en cantidad suficiente (sin superar 2-3% aproximadamente) hasta que la mezcla tenga una cierta consistencia cremosa. Si se desea, se pueden añadir unas gotas de aceite esencial de menta. Conservar la mezcla en frío.

Elaboración de pasta al agua

La pasta al agua es una crema ampliamente utilizada, y en particular en el cuidado de la piel del bebé para evitar rojeces, irritaciones y escoceduras por el uso continuado del pañal. Esta crema suele estar compuesta por óxido de zinc, caolín y talco, componentes esenciales para su principal función de barrera absorbente. Además, suma otras propiedades: (1) descongestiva debido a su poder refrescante inmediato; (2) desecante por su contenido en sólidos adsorbentes; y (3) astringente y antiséptica por su contenido en óxido de zinc.

Materiales:

- Agua purificada
- Glicerina
- Talco de Venecia
- Óxido de zinc

Procedimiento:

En un mortero se pulverizan, por separado, 25 g de talco y 25 g de óxido de zinc. Una vez pulverizados, se mezclan. En un vaso de precipitado mezclamos 25 g de agua purificada y 25 g de glicerina. A

continuación, añadimos la solución obtenida sobre el contenido del mortero, agitando hasta conseguir una pasta fina y homogénea. Tal y como está formulada, esta pasta tiende a sedimentar con el paso del tiempo, por lo que es necesario agitar el preparado antes de su uso.

BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Mohsen, M.G., Mohamed, H.A. y Wadood, H., (2001). Study of the effect of montmorillonite and florite on the dissociation constant, release and local anaesthetic activity of lidocaine. *STP Pharma Sciences*, 11, 295-300.

Adebisi, A.O., Conway, B.R., Asare-Addo, K., (2015). The influence of fillers on theophylline release from clay matrices. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 3, 120-125.

Aguzzi, C., Cerezo, P., Sandri, G., Ferrari, F., Rossi, S., Bonferoni, C., Caramella, C., Viseras, C., (2014). Intercalation of tetracycline into layered clay mineral material for drug delivery purposes. *Materials Technology*, 29 (sup3), B96-B99.

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.

Borrego-Sánchez, A., Carazo, E., Aguzzi, C., Viseras, C., Sainz-Díaz, C.I., (2018). Biopharmaceutical improvement of praziquantel by interaction with montmorillonite and sepiolite. *Applied Clay Science*, 160, 173-179.

Bounabi, L., Mokhnachi, N.B., Haddadine, N., Ouazib, F., Barille, R., (2016). Development of poly (2-hydroxyethyl methacrylate)/clay composites as drug delivery systems of paracetamol. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 33, 58-65.

Browman, D.L., Gundersen, J.N., (1993). Altiplano comestible earths: prehistoric and historic geophagy of highland Peru and Bolivia. *Geoarchaeology*, 8, 413-425.

Carretero, M.I., (2002). Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. *Applied Clay Science*, 21, 155-163.

Carretero M.I., Pozo, M., (2007). *Mineralogía aplicada. Salud y medio ambiente*. Ed. Paraninfo, 406 pp.

Carretero M.I., Pozo, M., (2009). Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry. Part I. Excipients and medical applications. *Applied Clay Science*, 46, 73-80.

Carretero, M.I., Pozo, M., (2010). Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients. *Applied Clay Science*, 47, 171-181.

Carretero, M.I., Gomes, C., Tateo, F., (2006). Clays and human health. En: *Developments in Clay Science* (Eds.: F. Bergaya, B.K.G. Theng, G. Lagaly.), vol. 1, 717-741.

Carretero, M.I., Gomes, C., Tateo, F., (2013). Clays, drugs and human health. En: *Handbook of Clay Science* (EDS.: F. Bergaya, G. Lagaly), second edition, part B. Techniques and applications. Ed. Elsevier (The Netherlands), 711-764.

Cerezo, P., (2003). *Mecanismos y cinéticas de adsorción-liberación de fármacos en soporte arcilloso, contribución al estudio de complejos timolol maleato con esmectitas, palygorskitas y sepiolitas*. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 669 pp.

Chang, F.Y., Lu, C.L., Chen, C.Y., Luo, J.C., (2007). Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22, 2266-2272.

Chrzanowski, W., Kim, S.Y., Neel, E.A.A., (2013). Biomedical applications of clay. *Australian Journal of Chemistry*, 66, 1315-1322.

- Cypes, S.H., Saltzman, W.M., Giannelis, E.P., (2003). Organosilicate-polymer drug delivery systems: controlled release and enhanced mechanical properties. *Journal of Controlled Release*, 90, 163-169.
- de Sousa Rodrigues, L.A., Figueiras, A., Veiga, F., de Freitas, R.M., Nunes, L.C.C., da Silva Filho, E.C., da Silva Leite, C.M., (2013). The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 103, 642-651.
- del Hoyo, C., Rives, V., Vicente, M.A., (1993). Interaction of N-methyl 8-hydroxy quinoline methyl sulphate with sepiolite. *Applied Clay Science*, 8, 37-51.
- Delgado, R., Delgado, G., Ruiz, A., Gallardo, V., Gámiz, E., (1994). The crystallinity of several spanish kaolins: correlation with sodium amylobarbitone release. *Clay Minerals*, 29, 785-797.
- Donauerová, A., Bujdák, J., Smolinská, M., Bujdáková, H., (2015). Photophysical and antibacterial properties of complex systems based on smectite, a cationic surfactant and methylene blue. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 151, 135-141.
- Dong, Y., Ng, W.K., Hu, J., Shen, S., Tan, R.B., (2014). Clay as a matrix former for spray drying of drug nanosuspensions. *International Journal of Pharmaceutics*, 465, 83-89.
- dos Santos Soares, D., Fernandes, C.S., da Costa, A.C.S., Raffin, F.N., Acchar, W., Moura, T.F.D.L., (2013). Characterization of palygorskite clay from Piauí, Brazil and its potential use as excipient for solid dosage forms containing anti-tuberculosis drugs. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 113, 551-558.
- Droy-Lefaix, M.T., Tateo, F., (2006). Clays and clay minerals as drugs. En: *Developments in Clay Science* (Eds.: F. Bergaya, B.K.G. Theng, G. Lagaly), vol. 1, 743-752.
- Ghadiri, M., Chrzanowski, W., Rohanizadeh, R., (2015). Biomedical applications of cationic clay minerals. *RSC Advances*, 5, 29467-29481.
- Governa, M., Valentino, M., Visonà, I., Monaco, F., Amati, M., Scancarello, G., Scansetti, G., (1995). In vitro biological effects of clay minerals advised as substitutes for asbestos. *Cell Biology and Toxicology*, 11, 237-249.
- Guillot, S., Bergaya, F., de Azevedo, C., Warmont, F., Tranchant, J.F., (2009). Internally structured pickering emulsions stabilized by clay mineral particles. *Journal of Colloid and Interface Science*, 333, 563-569.
- Kobyliak, N., Abenavoli, L., Falalyeyeva, T., Beregova, T., (2018). Efficacy of probiotics and smectite in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology*, 17, 153-161.
- Khurana, I.S., Kaur, S., Kaur, H., Khurana, R.K., (2015). Multifaceted role of clay minerals in pharmaceuticals. *Future Science OA*, 1(3).
- Li, Z., Fitzgerald, N.M., Albert, Z., Jiang, W.T., (2016). Interference of 1:1 and 2:1 layered phyllosilicates as excipients with ranitidine. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 140, 67-73.
- López Galindo, A., Viseras, C., Cerezo, P., (2006). Las arcillas en farmacia, cosmética y balnearios. En: *Materiales arcillosos: de la geología a las nuevas aplicaciones* (Eds.: M. Suárez, M.A. Vicente, V. Rives, M.J. Sánchez.). Sociedad Española de Arcillas, Salamanca, 291-307.
- López-Galindo, A., Viseras, C., Cerezo, P., (2007). Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. *Applied Clay Science*, 36, 51-63.
- Lukas, K., Lukas, M., (2000). Dioctaedric smectite in the treatment of irritable colon. *Prakticky Lekar*, 80, 27-29.
- Maheshwari, R.K., Sharma, S.N., Jain, N.K., (1988). Adsorption studies of phenformin hydrochloride on some clays and its application in formulating sustained release dosage forms. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 101-105.
- Mahraoui, L., Heyman, M., Plique, O., Droy-Lefaix, M.T., Desjeux, J.F., (1997). Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumour necrosis factor-alpha. *Gut*, 40, 339-343.
- Marcos Nogales, L., Ansola Bárcena, I., (2015). Tras los orígenes de la farmacia: Grecia y Roma. Educafarma 3.0. Universidad de Salamanca (consultado el 29 de junio de 2018). Disponible en <https://gredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/127033/1/18%20-%20OrigenesFarmacia.pdf>
- Martirosian, G., Rouyan, G., Zalewski, T., Meisel-Mikołajczyk, F., (1998). Dioctahedral smectite neutralization activity of *Clostridium difficile* and *Bacteroides fragilis* toxins in vitro. *Acta Microbiologica Polonica*, 47, 177-183.
- Pongjanyakul, T., Rongthong, T., (2010). Enhanced entrapment efficiency and modulated drug release of alginate beads loaded with drug-clay intercalated complexes as microreservoirs. *Carbohydrate Polymers*, 81, 409-419.
- Riela, S., Fakhruddin, R.F., (2017). Clay-based drug-delivery systems: what does the future hold? *Therapeutic Delivery*, 8, 633-646.
- Sayalero, M.L., Sánchez, M.J., Camazano, M.S., Dominguez-Gil, A., (1985). In vitro adsorption-desorption of papaverine hydrochloride by montmorillonite. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11, 1909-1930.
- Sasaki, Y., Yamamoto, O., (2017). Bacterial adsorption effect of smectite for wound-healing application. *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 125, 710-712.
- Szajewska, H., Dziechciarz, P., Mrukowicz, J., (2006). Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23, 217-227.
- Viseras, C., Aguzzi, C., Cerezo, P., Lopez-Galindo, A., (2007). Uses of clay minerals in semisolid health care and therapeutic products. *Applied Clay Science*, 36, 37-50.
- Viseras, C., Cerezo, P., Sanchez, R., Salcedo, I., Aguzzi, C., (2010). Current challenges in clay minerals for drug delivery. *Applied Clay Science*, 48, 291-295.
- Warheit, D.B., Sayes, C.M., Frame, S.R., Reed, K.L., (2010). Pulmonary exposures to sepiolite nanoclay particulates in rats: resolution following multinucleate giant cell formation. *Toxicology Letters*, 192, 286-293.
- Yendluri, R., Lvov, Y., de Villiers, M.M., Vinokurov, V., Naumenko, E., Tarasova, E., Fakhruddin, R., (2017). Paclitaxel encapsulated in halloysite clay nanotubes for intestinal and intracellular delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106, 3131-3139.
- Yendluri, R., Otto, D.P., De Villiers, M.M., Vinokurov, V., Lvov, Y.M., (2017). Application of halloysite clay nanotubes as a pharmaceutical excipient. *International Journal of Pharmaceutics*, 521, 267-273. ■

Este artículo fue solicitado desde E.C.T. el día 15 de abril y aceptado definitivamente para su publicación el 1 de septiembre de 2018