

FACULTAD DE FARMACIA - UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Edafología y Química Agrícola.

**ESTUDIO GEOFARMACEUTICO DE POLVOS DE TALCO
EUROPEOS DE USO TOPICO**

**MEMORIA presentada para
aspirar al grado de
LICENCIADO EN FARMACIA.**

Granada, Mayo 1992.

Fdo: Miguel Soriano Rodríguez

DIRECTORES

Prof.Dr.D.Rafael Delgado Calvo-Flores

Prof^a.Dr^a.D^a.Encarnación Gámiz Martín

Esta Tesina de licenciatura ha sido realizada íntegramente en los laboratorios del Dpto. de Edafología y Química Agrícola de la Facultad de Farmacia, con apoyo de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada.

A Ana

A mis Padres

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento:

Al Prof. Dr. Rafael Delgado Calvo-Flores, director de este trabajo, por su ejemplo científico y humano, que han guiado mis primeros pasos en la ciencia, por su amistad y apoyo que han perdurado a través de los años y de los avatares de la vida.

A la Prof^a. Dr^a. Encarnación Gámiz Martín directora de este trabajo, por su estímulo, apoyo y sincera amistad. Su ayuda y experiencia en este campo han sido de un valor inestimable para la realización de este trabajo.

A los Profesores Dr. D. Miguel Delgado Rodríguez, Dr. D. José Aguilar Ruiz y Dr. D. Mariano Simón Torres, directores del Dpto. de Edafología y Química Agrícola, durante mi estancia en el mismo.

Al Prof. Dr. Gabriel Delgado Calvo-Flores, por su amistad y por su inestimable ayuda en la realización e interpretación del capítulo de análisis de imagen.

Al Prof. Dr. Jesús Párraga Martínez, por su ayuda y amistad que aprecio profundamente.

Al personal especializado al cargo del Análisis de Imagen de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada, por el esmero y cuidado puestos en las determinaciones realizadas.

Al Dr. Jorge Ollero por su ayuda en los métodos estadísticos.

Y en general, a todos los compañeros del Dpto. de Edafología y Química Agrícola que han hecho tan grata la realización de este trabajo.

INDICE

PARTE 1ª. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

I.- OBJETO DEL TRABAJO.....	10
II.-INTRODUCCION.....	13
II.1 ACEPCIONES DEL TERMINO.....	14
II.2 EL TALCO COMO MINERAL.....	16
II.2.1 ESTRUCTURA DEL TALCO.....	16
II.2.1 MINERALES DEL SUBGRUPO DEL TALCO.....	19
II.2.3 GENESIS DEL TALCO.....	20
II.3 EL TALCO COMO PRODUCTO INDUSTRIAL.....	25
II.4 EL TALCO Y LA SALUD.....	28
II.4.1 GENERALIDADES.....	28
II.4.2 EPIDEMIOLOGIA DE LAS PATOLOGIAS INDUCIDAS POR EL TALCO.....	34
II.4.3 POSIBLES MECANISMOS DE GENERACION DE LAS PATOLOGIAS.....	41
II.5 ANTECEDENTES.....	47
III.- MATERIAL Y METODOS.....	53
III.1 MATERIAL.....	54
III.2 DISEÑO EXPERIMENTAL.....	59
III.3 DESCRIPCION DE LOS METODOS.....	63
III.3.1 METODOS DE DIFRACCION DE RAYOS X	63
III.3.2 CARBONATO CALCICO EQUIVALENTE.....	73
III.3.3 LAVADO DE LA MUESTRA.....	73

III.3.4 ANALISIS GRANULOMETRICO.....	73
III.3.5 SEPARACION DE FRACCIONES GRANULOMETRICAS.	74
III.3.6 MICROSCOPIA ELFCTRONICA DE BARRIDO.....	75
III.3.7 ANALISIS DE IMAGEN.....	76
III.3.8 TRATAMIENTO ESTADISTICO.....	77

PARTE 2ª. RESULTADOS Y DISCUSION

IV.- ANALISIS MINERALOGICO.....	79
IV.1 TALCO 1.....	80
IV.2 TALCO 2.....	82
IV.3 TALCO 3.....	86
IV.4 TALCO 4.....	88
IV.5 TALCO 5.....	90
IV.6 TALCO 6.....	92
IV.7 TALCO 7.....	94
IV.8 TALCO 8.....	96
IV.9 TALCO 9.....	98
IV.10 TALCO 10.....	101
IV.11 TALCO 11.....	103
IV.12 TALCO 12.....	105
IV.13 TALCO 13.....	108
IV.14 TALCO 14.....	111
IV.15 TALCO 15.....	113
IV.16 TALCO 16.....	115
IV.17 TALCO 17.....	117

IV.18TALCO18.....	119
IV.19TALCO19.....	122
IV.20TALCO20.....	124
IV.21TALCO21.....	126
IV.22TALCO22.....	128
IV.23TALCO23.....	130
IV.24TALCO24.....	133
IV.25TALCO25.....	135
IV.26TALCO26.....	137
IV.27TALCO27.....	139
IV.28 CONSIDERACIONES GENERALES Y ANALISIS MINERALOGICOSMEDIOS.....	141
IV.29 DETERMINACION DEL TIPO DE CLORITAS.....	146
V.- ESTUDIO CON MICROSCOPIO ELECTRONICO DE BARRIDO.....	148
VI.- MICROMORFOLOGIA Y MICROMORFOMETRIA MEDIANTE ANALISIS DEMAGEN.....	156
VI.1 RESULTADOS DEL ANALISIS DE IMAGEN DE LA FRACCION ARCILLA.....	158
VI.2 RESULTADOS DEL ANALISIS DE IMAGEN DE LA FRACCION LIMO.....	164
VI.3 RESULTADOS DEL ANALISIS DE IMAGEN DE LA FRACCION ARENA.....	170
VI.4 CONTENIDO DE FIBRAS MINERALES.....	176
VI.5 GRANULOMETRIA GLOBAL DEL POLVO.....	182

VII. CONCLUSIONES.....	185
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	188

PARTE 1ª

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

I. OBJETO DEL TRABAJO

Los filosilicatos son un grupo de minerales ampliamente utilizados en la industria farmacéutica y cosmética. Destacan principalmente talco, caolinita y bentonitas. Sin embargo, en las farmacopeas y bibliografía científica especializada, son pobremente tratados, en cuanto a sus características, identificación, pureza, técnicas de estudio, etc.

Tradicionalmente, estos minerales han sido considerados como inócuos para la salud. No obstante, en los últimos años y especialmente en el caso del talco, han aparecido en la bibliografía una gran cantidad de trabajos acerca de los posibles efectos perniciosos, derivados de la exposición a polvos, normalmente atribuidos o relacionados con la presencia de minerales impurificantes o contaminantes del talco.

La mayoría de las farmacopeas contienen una monografía del talco. A nuestro juicio, las más completas son USP XXII (1990), y British Pharmacopoeia (1988). Dichas monografías incluyen un conjunto de ensayos, generalmente de tipo cualitativo o semicuantitativo, que establecen las condiciones necesarias para la utilización de dicho producto en farmacia.

Estos ensayos son poco específicos en la identificación del talco, ya que otros silicatos responderían positivamente a los mismos (por ejemplo las cloritas que frecuentemente se encuentran asociadas). En segundo lugar, no permiten cuantificar la proporción de talco y de las especies minerales impurificantes. Y en tercer lugar, estos test están orientados para la cualificación del producto como materia prima, pero no son válidos una vez elaboradas las formas farmacéuticas; ya que los aditivos presentes en dichas formulaciones y la adición de distintos principios activos, alteran los resultados obtenidos o los invalidan. No existiendo normativas al respecto.

Por otra parte, algunas farmacopeas (British Pharmacopoea, USP XXII, etc) especifican la ausencia de fibras, sin embargo no concretan ningún test ni método de reconocimiento y cuantificación de éstas.

El objeto del presente estudio es doble. En primer lugar el conocimiento de la calidad mineralógica (geofarmacéutica) de los polvos de talco de uso tópico europeos. En segundo lugar, y a la luz de todo lo expuesto, profundizar en las técnicas de estudio y diagnosis de este tipo de materias primas minerales. Lugar destacado en el segundo aspecto ocupa la evaluación del contenido de fibras, con el desarrollo de un método semiautomático de estudio morfológico y de tamaño de partícula, utilizando microscopía electrónica de barrido y análisis de imagen.

Por último, aclarar someramente el término geofarmacéutico que se recoge en el título y que puede ser interesante desde el punto de vista del objeto del presente trabajo. En este caso el término hace referencia a estudios de materiales de uso farmacéutico y origen geológico, mediante técnicas esencialmente mineralógicas, con el fin de investigar sus propiedades cara a su aptitud de empleo en farmacia: acciones por las que se les escoge, acciones perniciosas, interacción con los sistemas biológicos, etc.

II. INTRODUCCION

II.1 ACEPCIONES DEL TERMINO TALCO

El término talco procede del árabe "talch" y fue utilizado este nombre por primera vez por el Jahiz de Bassora en 869, según cita Kuzvart (1984).

Las definiciones encontradas del talco, hacen referencia, tanto a su composición química y mineralógica como a sus propiedades físicas.

Para el Diccionario terminológico de Ciencias Médicas Salvat, 10^a Edición, (1972), es un mineral blando, untuoso, que se presenta en láminas o masas compactas, constituidas por silicato de magnesio y se reduce fácilmente a polvo.

Según el Diccionario de términos científicos y técnicos McGraw-Hill-Boixareu, (1981) es un silicato magnésico hidratado, de color blanquecino a verde grisáceo, que es extremadamente blando y posee un característico aspecto jabonoso o graso .

Para la British Pharmacopoeia (1988) es un silicato magnésico, nativo y purificado que puede contener una pequeña cantidad de silicato aluminico.

Según A.I.P.E.A. (Asociación Internacional Para el Estudio de la Arcilla)(Bailey, 1980a), es un silicato laminar de tipo 2:1 perteneciente al grupo talco-pirofilita, con carga laminar cero y del subgrupo trioctaédrico. La fórmula estructural del talco es $\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2\text{Mg}_3$

El talco desde el punto de vista industrial, no es una especie mineralógica determinada, sino un material extraído de yacimientos con alta pureza en talco, pero generalmente con otras fases minerales presentes. Puede presentar diferentes grados de procesado.

Sinonimias del talco:

Al talco se le denomina también como esteatita, nombre que procede del griego "steato", y significa graso (Kuzvart,1984); Speckstein para las variedades compactas; piedra-ollar a las rocas constituidas por talco y clorita (Caillere et al.,1982), jabón piedra, jabón de sastre, entre otros (De Novo, Chicarro,1957).

II.2 EL TALCO COMO MINERAL

II.2.1 ESTRUCTURA DEL TALCO

El talco está formado por dos capas tetraédricas de fórmula $(\text{Si}_2\text{O}_5)^{2-}$, constituyendo sus oxígenos apicales anillos pseudo hexagonales; y en el centro de estos conjuntos se dispone un OH. Entre estas dos capas tetraédricas se sitúa la capa octaédrica compuesta por iones magnesio unidos a cuatro oxígenos apicales y a dos grupos OH; todos los huecos octaédricos están ocupados (3/3) por lo que este mineral es del tipo denominado trioctaédrico (Bailey, 1980a). Estas láminas o conjunto de láminas son teóricamente neutras. Aunque la dimensión de la lámina tetraédrica debería suponerse más pequeña que la lámina octaédrica, en realidad esto no es así, ya que el tetraedro se encuentra rotado sobre el octaedro un cierto ángulo (3.4°), lo que implica que la lámina tetraédrica posee una dimensión ligeramente mayor que la octaédrica (Bailey, 1980b) (Fig II-2).

El apilamiento de las láminas adyacentes no está limitado, realizándose de tal manera que cuatro de los seis oxígenos basales del anillo hexagonal quedan aproximadamente a la mitad de la arista tetraédrica del anillo hexagonal de la siguiente. Esta disposición origina un desplazamiento de $0.3 a_0$ a lo largo de uno de los tres ejes pseudo hexagonales (eje-x) y conlleva la mínima repulsión silicio-silicio entre láminas adyacentes (Zvyagin et al. 1969).

El enlace entre láminas 2:1 es de tipo Van der Waals, aunque existe también una pequeña participación de carácter iónico (Giese, 1975). La energía de enlace calculada es bastante grande, del orden de 30 Kcalorías/mol, lo que supondría que el talco sería de

difícil exfoliación; sin embargo la energía necesaria para desplazar las láminas, es baja (alrededor de 4 Kcal/mol) lo que comporta una gran facilidad de desplazamiento (Alcover y Giese, 1986).

Gruner (1934) observó para el talco una simetría monoclinica con la celdilla unidad constituida por dos láminas; esta estructura bilaminar ha sido, posteriormente corroborada, entre otros por Stemple y Brindley (1960); la secuencia de apilamiento del talco no es regular pero se aproxima a la $2M_1$ (Deer et al., 1983); sin embargo, otros autores como Ross et al. (1968) y Zvyagin et al. (1969) han sugerido a partir del examen detallado de talcos una estructura triclinica.

Las constantes cristalográficas asignadas, por algunos autores, al talco son las siguientes:

Referencias	Gruner (1934)	Ross et al (1968)	Bailey (1980)	Akizuki y Zussman (1978)
a (Å)	5.26	5.275	5.293	5.23
b (Å)	9.10	9.137	9.179	9.15
c (Å)	18.81	9.448	9.496	9.50
α	100.01°	90.77°	90.57°	90.5°
β	-	98.92°	89.91°	99°
δ	-	90.0°	90.03°	90.8°

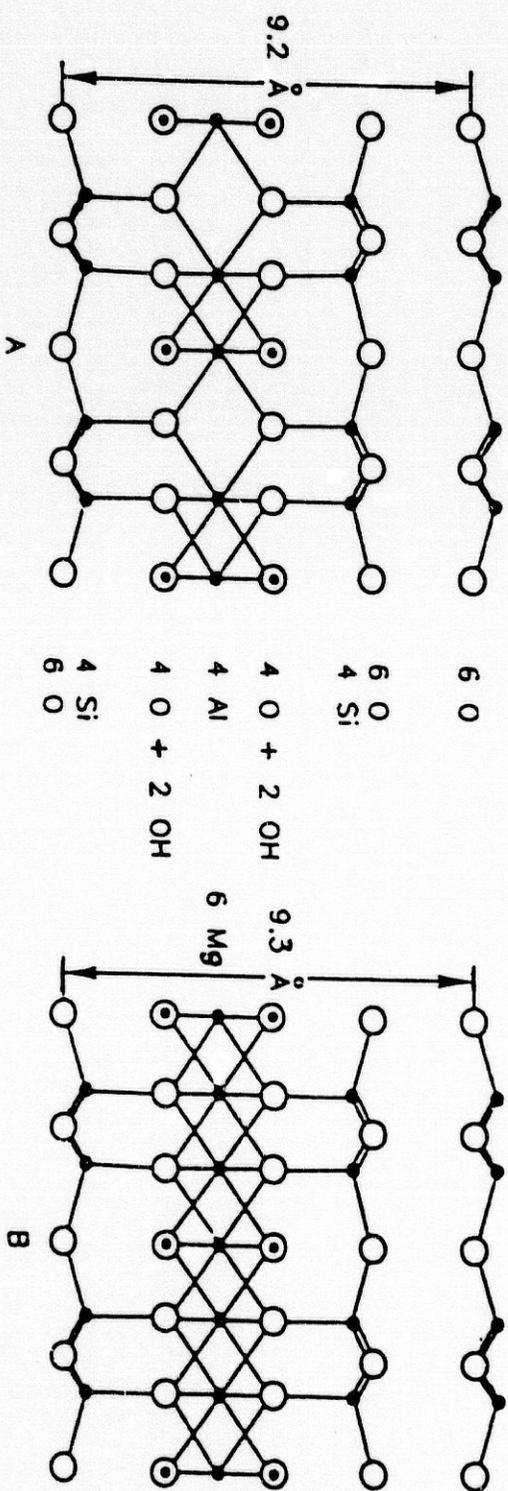


Figura II.2 Estructura del Talco.

II.2.2 MINERALES DEL SUBGRUPO DEL TALCO

En la capa octaédrica de la estructura del talco, se pueden producir sustituciones isomórficas, que en algunas ocasiones pueden suponer más de la mitad de los átomos de magnesio, y obligan a la definición de nuevas variedades, e incluso especies minerales.

Las variedades o minerales que se originan son:

- 1.- Minnesotaita, gran parte del magnesio puede estar sustituido por hierro ferroso (Forbes, 1969).
- 2.- Willemseita, se sustituye parte del magnesio por níquel (De Waal, 1970). Este nombre ha sido recientemente aprobado por la I.M.A. Comisión de nuevos minerales y nombres minerales de la A.I.P.E.A. (1980).
- 3.- Kerolita.- Es un silicato magnésico con mayor contenido en agua que el talco. Estructuralmente semejante al talco aunque con un mayor desorden en el apilamiento de láminas (Rayner y Brown, 1973).
- 4.- Pimelita.- Mineral análogo a la Kerolita, pero contiene níquel. Si el contenido de níquel oscila del 1-2% se denomina kerolita níquelífera. Si la proporción de níquel excede a la de magnesio el nombre apropiado es pimelita (Brindley, 1980).

II.2.3 GENESIS DEL TALCO

Los orígenes mas frecuentes aceptados para el talco se relacionan con procesos de metamorfismo, metasomatismo (hidrotermalismo) de rocas ultrabásicas y carbonatadas magnesianas. La génesis del talco por alteración supergénica es más rara.

Los tres procesos generadores del talco que afectan a las rocas ultrabásicas, en muchas ocasiones, son difícilmente discriminables entre sí y como prueba de ello algunos autores han denominado a la alteración hidrotermal, metamorfismo hidrotermal (Coombs, 1961). En la misma línea se encuentran multitud de casos en los que existe duda sobre el carácter netamente metasomático o metamórfico de los procesos. Por tanto la discusión de esta vía de formación se realizará en términos generales sin ceñirse a ninguna de las tres posibilidades.

El proceso de formación del talco a partir de una roca ultrabásica se conoce comúnmente como "esteatización" y puede realizarse directamente o mediante un estado intermedio tipo serpentínico: $\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4(\text{Mg},\text{Fe})_3$.

Los componentes fundamentales, de las rocas ultrabásicas son los piroxenos (de los que podríamos considerar como un término muy común, la enstatita (SiO_3Mg) y el olivino ($\text{SiO}_4\text{Mg}_x\text{Fe}_y$) ($x+y=2$), cuya fase magnesiana es la forsterita (Mg_2SiO_4). El problema puede reducirse por tanto a las reacciones existentes en el sistema SiO_2 - MgO con la intervención de agua y CO_2 , para después hacer intervenir otros constituyentes comunes en las rocas ultramáficas como son el Al_2O_3 y el CaO (Winkler, 1978).

La relación $(\text{MgO}/\text{MgO}+\text{SiO}_2) \times 100$ de los principales minerales silico-magnesianos que van a intervenir en las reacciones es el siguiente, talco-43%, enstatita-50%, serpentina-60%, forsterita-50%. Consiguientemente, la conversión de una roca ultramáfica en serpentina, está favorecida dada la similitud en los porcentajes de constituyentes (un mineral constituido por enstatita y forsterita al 50%, tiene una relación MgO/SiO_2 muy cercana a la serpentina). El paso directo o a través de serpentina a talco requiere un aporte de SiO_2 .

La afirmación precedente, supone que no existe CO_2 en el medio, puesto que si ello ocurre, las rocas ultramáficas o las serpentinitas pueden transformarse en talco sin necesidad de adición de SiO_2 , al consumirse el exceso de magnesio en la formación de magnesita. Turner (1948) ejemplifica con las siguientes reacciones los dos casos anteriores:



Serpentina

Talco



Serpentina

Talco

Magnesita

La presencia de Al_2O_3 y CaO como componentes adicionales de las rocas ultramáficas da lugar a la formación de nuevos minerales. El Al_2O_3 condiciona la existencia de clorita magnésica y el CaO la de anfíbol magnésico (tipo tremolita) $(\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2\text{Mg}_5\text{Ca}_2)$. Otro óxido común en este tipo de rocas es el FeO pero al poder

sustituir el magnesio en la estructuras, su acción se limita a aumentar el contenido de hierro de las fases minerales presentes. En el caso de la tremolita se generarían otros anfíboles de la serie como actinolita ($\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2(\text{Mg,Fe})_5\text{Ca}_2$).

La constitución concreta de cada asociación de minerales depende de la composición inicial de la roca ultramáfica, el tiempo y las condiciones de presión y temperatura existentes durante la reacción y de la cantidad de CO_2 ; siendo el último factor de capital importancia al controlar que el principal producto de las reacciones sea talco o serpentina.

Aunque las temperaturas en las que se puede formar el talco mediante estas reacciones, depende en gran medida de la composición y de la presión, podríamos dar como intervalo $300\text{-}400^\circ\text{C}$ a $600\text{-}700^\circ\text{C}$ (Winkler, 1978).

El metamorfismo y metasomatismo de rocas carbonatadas magnesianas (comúnmente dolomías y calizas dolomíticas), son los otros procesos mas extendidos de formación de talco en la naturaleza. El metamorfismo para formar talco requiere que la roca carbonatada contenga sílice, encontrándose ésta generalmente en los minerales de los terrígenos que constituye el residuo insoluble del carbonato. El metasomatismo de rocas carbonatadas magnesianas, genera talco siempre que en el proceso metasomático exista un aporte de sílice.

Al igual que en el caso anterior el problema puede reducirse al estudio del sistema $\text{MgO} - \text{SiO}_2 - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}_2$, considerándose también el CaO , ya que es un constituyente fundamental de la mayoría de las rocas carbonatadas.

Tanto en el caso de las rocas ultrabásicas como a partir de las reacciones expuestas desde rocas carbonatadas se puede justificar mediante la génesis, que junto al talco aparezcan minerales como cuarzo, calcita, dolomita, tremolita, actinolita, serpentina, clorita, magnesita, etc., la mayoría de ellos no deseables como acompañantes del talco: por ejemplo, muchas variedades de serpentina y anfíbol son fibrosas.

II.3 EL TALCO COMO PRODUCTO INDUSTRIAL

Los nombres dados por la industria, a productos de origen mineral, no designan nunca una especie bien definida mineralógicamente, incluso en productos muy purificados. Así productos como el talco pueden mostrar una amplia variedad de estados cristalinos, composición química e impurezas asociadas. Estas características dependen fundamentalmente de las condiciones físico-químicas y químicas, reinantes durante su génesis en los medios ambientes naturales donde se originaron. Es decir, el talco presenta notables diferencias en composición química y estado cristalino según su origen sea hidrotermal, metamórfico o sedimentario (supergénico).

La palabra talco, aunque representa, desde el punto de vista mineralógico, el nombre específico de una especie mineral filosilicatada magnésica, desde un punto de vista comercial designa un amplio espectro de productos minerales que contienen talco, con una amplia gama de aplicaciones industriales. La mayoría de los talcos comerciales contienen proporciones significativas de minerales impurificantes, tales como carbonatos, cuarzo, mica, cloritas, anfíboles, etc, que según la aplicación a la cual se destine el talco pueden ser inertes o perjudiciales.

Entre las principales aplicaciones del talco se encuentran: en la industria del papel, para carga y como agente blanqueante; en cerámica, para la fabricación de productos refractarios y aislantes eléctricos; en la industria alimenticia, en embutidos (salami) para uso humano y en comida para animales; industria del caucho y gomas; en la fabricación de insecticidas y pesticidas; pinturas y barnices; en plásticos como agente reforzante; en

farmacia y cosmética, donde la pureza y otras características cristalquímicas son consideradas más estrictamente, etc.

El talco es ampliamente utilizado en farmacia como protector tanto para usos externos como internos, gracias a características tales como su insolubilidad en los fluidos corporales, adherencia sobre piel, estómago o paredes intestinales (necesitándose un alto grado de división o finura, para que esta adherencia sea óptima) e inercia química (admite pocas sustituciones isomórficas en la estructura).

Como protector para uso externo o tópico, su perfecta exfoliación según 001 y su baja dureza (1 en la escala de Mohs), le facultan como lubricante, y su moderada superficie específica le faculta como adsorbente para exudados, humedad, impurezas, etc. Se suele utilizar normalmente asociado a distintos aditivos o principios activos, para mejorar las características del preparado. Para estas aplicaciones, el color blanco del talco, resulta psicológicamente más aceptable para el enfermo que otros colores más grises u oscuros.

Como protector y adsorbente gástrico e intestinal, se ha utilizado en el tratamiento de úlceras y diarreas, normalmente asociado a antibióticos y otros principios activos (Goodman y Gilman 1981; Lecler 1965)

También se utiliza en la elaboración de comprimidos, esencialmente como excipiente por su inercia química y su poder lubricante, así como en la elaboración de suspensiones, como agente distribuidor de las partículas.

En cosmética es ampliamente utilizado en la fabricación de polvos faciales y corporales, sombras de ojos, pinturas de labios, (adicionado de pigmentos), cremas solares, geles de baño, champús, pastas dentífricas etc. (Balsam, Sagarin 1972).

La producción mundial de talco se cifra en unos 5-6 millones de toneladas anuales.

II.4 EL TALCO Y LA SALUD

II.4.1 GENERALIDADES

El talco y en general los minerales filosicatados, han sido considerados tradicionalmente como inócuos para el organismo. Sin embargo, se ha demostrado la existencia de una asociación entre exposición al talco y diversas patologías.

La información clínica y patológica acerca de los efectos de la exposición a talco y otros polvos minerales, es escasa. En cuanto a la patología ocasionada, solo se disponen de estudios postmortem realizados en trabajadores con una alta exposición a polvos de talco. Además las alteraciones patológicas observadas en casos avanzados de enfermedades obstructivas, debidas a exposición ocupacional, no necesariamente reflejan los cambios patológicos que ocurren en el pulmón, en personas con menores grados de exposición (Vallyathan y Craighead, 1981; Lapenas et al., 1984; Davies y Cotton, 1983; Seaton et al., 1986). Por otra parte, los casos de lesiones debidas a exposición a talco, sin la existencia documentada de exposición ocupacional, son frecuentemente atribuidas a otras causas.

Existe controversia entre los distintos autores, acerca de las patologías originadas por el talco, quizá debida a la gran variabilidad de las muestras minerales y al desconocimiento de los mecanismos íntimos responsables de los efectos fisiológicos. Aunque está bien demostrado que la exposición a talco afecta a la salud, no está bien establecido si los efectos se deben al mineral en sí o a los minerales acompañantes o impurificantes, y a cual de ellos puede deberse cada efecto observado.

La presencia de fibras minerales en talcos, se ha asociado con un exceso de cáncer de pulmón, pleura, mesoteliomas, etc., en individuos expuestos a los mismos (McDonald et al. 1989). Estas fibras proceden fundamentalmente de minerales contaminantes con hábito de crecimiento fibrilar asbestiforme (tremolita, antofilita, crisotilo, atapulgita, sepiolita, etc) o bien se pueden producir en el proceso de molienda, por exfoliaciones a lo largo de planos diferentes al 001 o fracturas que resulten en partículas con morfología fibrilar; estos últimos, aunque a nivel morfológico, se asemejan a asbestos, no poseen las mismas propiedades ópticas, tensión física o superficie expuesta, y parece también que su potencial biológico es diferente.

Las partículas de talco con forma alargada, de cinta o fibrosa se pueden originar adicionalmente, por otras dos causas: 1.- Por desordenes en el entramado del cristal. 2.- Por pseudomorfismo, cuando un anfíbol fibroso o asbestiforme se transforma en talco por fenómenos de su génesis, manteniendo el hábito fibroso incluso en dimensiones por debajo de los 15 μm . Se han descrito pseudomorfos de talco con hábito fibrilar originados a partir de antofilita, de crisotilo, etc. (Virta, 1985; Souza Santos y Yada, 1988).

Las fibras minerales, en general pueden ser de distintos tamaños, algunas visibles al microscopio óptico, y otras muy delgadas sólo visibles al microscopio electrónico. Además, los minerales asbestiformes contaminantes pueden estar en cantidades importantes, o bien a nivel de trazas, difíciles de detectar mediante difracción de R.X, siendo su actividad biológica igual de potente en ambos casos. Stanton et al. (1981) y Pott et al. (1987; 1989) proponen ciertos minerales fibrosos como cancerígenos, entre ellos no se encuentra el talco mineralógicamente puro.

Por otra parte, los estudios publicados hasta la fecha acerca de la toxicidad del talco, han sido realizados con muestras diferentes del mismo mineral, algunas veces de origen desconocido y no siempre bien caracterizadas, por lo tanto es difícil extrapolar los resultados obtenidos con ciertas muestras al efecto general que tendría el mineral. Esto está particularmente demostrado en los experimentos realizados con muestras similares pero de diferente tamaño de partícula (Hesterberg y Barret, 1984; Hesterberg et al. 1986;). Así mismo, la extrapolación de los ensayos in vitro a la situación in vivo ha de hacerse con precaución, ya que la reactividad de las partículas minerales puede modificarse por el medio biológico.

La vía de acceso de las partículas minerales al organismo es importante, porque va a determinar el tipo de tejidos con los que va a contactar en primera instancia, así como la mayor o menor dispersión por el organismo y el tipo de patología originada.

Como ya hemos indicado, se conoce realmente poco acerca de los procesos patogénicos implicados en la generación de lesiones producidas por estos minerales, así como la tipología de las mismas. Los mecanismos íntimos responsables de las patologías originadas por el talco parecen ser variados y relacionados con distintas características morfológicas, físico-químicas, químicas, cristalográficas, etc., tanto del talco como de los minerales acompañantes o contaminantes, no encontrándose en la actualidad bien dilucidados.

No está completamente evaluado el efecto del tamaño de partícula y configuración del talco o minerales acompañantes en el aclaramiento pulmonar. Tampoco se conoce la capacidad normal de aclaramiento del pulmón humano para estos silicatos.

También se desconocen una serie de cuestiones como son:

- ¿Bajo qué circunstancias la exposición excede el aclaramiento pulmonar y resulta una acumulación de partículas en el pulmón?
- ¿Influyen los hábitos fumadores en la eliminación de estas partículas del pulmón y así predisponer para el desarrollo de pneumoconiosis?
- ¿Afecta la exposición conjunta a distintos tipos de silicatos a la potenciación de las lesiones patológicas?
- ¿Como se altera la superficie reactiva de las partículas in vivo reduciendo su capacidad para promover la proliferación de tejido fibroso? ¿Por qué las partículas que son citolíticas en ensayos in vitro, no son particularmente fibrogénicas en contacto con el tejido pulmonar?
- ¿Están los distintos tipos de lesiones observadas evolutivamente relacionadas, y si así fuese, cuales son las distintas fases de desarrollo de las lesiones desde pequeñas máculas hasta un carcinoma? etc.

Desde el punto de vista "histológico", las lesiones tempranas de pulmón, producidas por exposición al talco no han sido bien identificadas. Observaciones realizadas hasta la fecha en animales de experimentación revelan unas máculas repletas de macrófagos, cargados de partículas de polvo, que están presentes en la región distal de las vías aéreas pulmonares (Schwartz et al,1981).

El grado extremo de lesiones por exposición a talco por vía respiratoria, es una fibrosis masiva y progresiva (Leibowitz y Goldstein,1987), que ocurre en trabajadores expuestos a cantidades masivas de polvo durante largos períodos de tiempo. La

patogénesis de este tipo de lesión no está clara, y se ha propuesto que su aparición en un área determinada de pulmón, está determinada, muy probablemente, por vasculitis focales inducidas por el polvo.

Entre estos dos extremos están las lesiones típicas de pneumoconiosis, que consisten en acumulaciones intersticiales perivasculares o peribronquiales de macrófagos que contienen las partículas de talco asociados con cantidades variables de reticulina y colágeno. Aparecen configuraciones irregulares de acumulaciones de tejido fibroso que ocasionalmente se extienden a los intersticios que rodean los espacios aéreos (Craighead y Emerson, 1984; Jepson et al, 1985; Gibbs et al, 1988). La extensión de estos cambios en el pulmón y su distribución está en relación con el tipo de polvo y la acumulación del mismo, aunque estos términos no están sistemáticamente evaluados.

Las lesiones debidas a polvo de talco muestran una gran birrefringencia, cuando se examinan con microscopio de luz polarizada (Craighead et al, 1988). Las partículas de talco presentes en las lesiones muestran una diversidad de formas, pueden existir formas redondeadas, cuadradas, en forma de lanceta o aguja, romboédricas, granulares, etc. Por el contrario las partículas de sílice (cuarzo) son pequeñas, granulares y sólo ligeramente birrefringentes. La sílice es mucho mas difícil de identificar en microscopio con luz polarizada, lo que origina que muchas de las lesiones atribuidas por los patólogos a la sílice sean causadas en realidad, por filosilicatos mucho mas fáciles de detectar en microscopía de luz polarizada.

En trabajadores expuestos a partículas de gran tamaño, se observan ocasionalmente células gigantes multinucleadas con cuerpos extraños en su interior. Por el contrario, cuando la exposición se realiza con partículas de pequeño tamaño, tales como los polvos de talco usados en farmacia o cosmética, las células gigantes y reacciones tisulares asociadas, se asemejan enormemente a las lesiones de sarcoide de Boeck (Factor, 1975; Terzakis et al, 1978).

Las partículas de talco inhaladas pueden servir ocasionalmente como núcleos de cuerpos ferruginosos (Sheers, 1964). Estas estructuras exhiben una gran variedad de configuraciones y pueden asemejarse a los cuerpos de asbestos observados en enfermedades causadas por silicatos fibrosos.

Normalmente las lesiones inducidas por talco o filosilicatos, sílice libre, o partículas de carbón son diferentes entre sí. Sin embargo, MacLaughlin (1957) describe histologicamente nódulos estrellados en el pulmón de trabajadores de diferentes industrias. El análisis reveló mezclas de filosilicatos acompañadas por cantidades variables de carbón. La patogénesis de estas lesiones causadas por mezclas de polvo es incierta. Normalmente lo que se observan son nódulos silicóticos aislados en el pulmón de los trabajadores, asociados con las lesiones típicas de filosilicatos y con las máculas conteniendo polvo de carbón, pero anatómicamente separados de ambas. Los nódulos del último tipo ocurren frecuentemente en pneumoconiosis de trabajadores del carbón (Kleinerman et al., 1979). La apariencia es suficientemente distinta como para permitir a los patólogos identificarlas y diferenciarlas en secciones de tejidos, observándose lesiones de filosilicatos en individuos que aparentemente no tienen una historia de exposición a ellos.

II.4.2 EPIDEMIOLOGIA DE LAS PATOLOGIAS INDUCIDAS POR EL

TALCO.

Las hemos agrupado para su estudio en dos apartados:

A.- Exposición ocupacional.

B.- Exposición no ocupacional

A.- EXPOSICION OCUPACIONAL

La exposición ocupacional al polvo de talco puede ocurrir durante su extracción, procesado y empaquetamiento así como en industrias secundarias de caucho, cerámica, etc., donde es ampliamente utilizado. Los talcos de diferentes orígenes presentan una gran variabilidad en cuanto a pureza, contaminación por fibras minerales, etc, comprobándose que los talcos procedentes de Vermont (USA), de Francia e Italia, son los que tienen menor concentración de cuarzo y fibras asbestiformes, mientras que los procedentes del Estado de Nueva York (USA) están normalmente contaminados con estos minerales (Dement y Zumwalde, 1979).

La asociación entre exposición ocupacional al talco y pneumoconiosis se conoce desde antiguo (desde 1896) (Thorel, 1986). Existen un gran número de casos descritos en la bibliografía como infiltrados reticulares finos, fibrosis pulmonar, engrosamiento pleural e insuficiencias respiratorias, en trabajadores expuestos a talco de distinta pureza, en algunos casos muy puro. Las lesiones encontradas son distintas que las lesiones típicas de silicosis.

La presencia de asbestos contaminantes en el talco ha suscitado la cuestión de si la exposición ocupacional al talco está asociada con un incremento al riesgo de cáncer, y si el talco en sí mismo es parcialmente responsable de este aumento.

En un estudio realizado por Kleinfeld et al. (1974) en 260 trabajadores del talco en Nueva York se observó una mortalidad proporcional debida a cánceres respiratorios tres veces superior a la esperada. El exceso de mortalidad se observó sólo en hombres que murieron entre 60-79 años de edad. En posteriores estudios en las mismas minas, las muertes debidas a cánceres respiratorios fueron de 163 sobre 290 trabajadores; estos resultados levantaron en su época una considerable controversia.

En una serie de casos de trabajadores de industria de caucho y del salami (Rubino et al. 1976), en las que se utilizan polvo de talco industrial, se observaron en todos los casos, cambios funcionales y radiológicos en el pulmón de todos los sujetos expuestos intensamente a talco industrial, siendo todos los efectos observados similares a los descritos en la asbestosis. Negri et al. (1989) describen un exceso de mortalidad por cancer de pleura y pulmón en una fábrica de neumáticos de caucho en Italia y lo atribuyen a la exposición de talco contaminado con fibras.

Thomas y Stewart (1987) y Thomas (1990) describen la existencia de un exceso de mortalidad $SMR = 2.5$ (standard mortality ratio) por cancer de pulmón entre los trabajadores de una industria cerámica expuestos a talco carente de fibras minerales, aumentando este exceso de mortalidad con los años de exposición a talco, hasta 3.64 entre los trabajadores expuestos durante mas de 15 años.

También se ha descrito la existencia de un pequeño exceso de cancer entre los trabajadores de la zona de Vermont, expuestos a talco de gran pureza y carente de fibras minerales (Selevan et al. 1979).

B.- EXPOSICION NO OCUPACIONAL AL TALCO

Debido al gran número de aplicaciones del talco en las actividades humanas y a la magnitud de las mismas, puede existir una exposición no ocupacional a polvo de talco en una variedad de situaciones (Hollinger, 1990).

1.- Inhalación de polvos de talco de uso tópico

El tamaño de las partículas de talco varia según el proceso de pulverización utilizado. Los talcos cosméticos, normalmente tienen partículas con tamaños comprendidos entre 0.3-50 micras, una proporción considerable de las cuales son partículas de tamaño respirable.

La aspiración accidental de una cantidad excesiva de talco en niños, se ha descrito como causante de serias alteraciones respiratorias agudas con desenlace mortal en algunos casos (Hildick-Smith, 1976; Butenandt, 1981; Motomatsu, 1979). El talco puede causar una obstrucción bronquial severa que hace necesario entubación traqueal, lavado broncoalveolar extensivo asociado con ventilación mecánica y tratamiento con corticosteroides.

También se ha descrito la aparición de síndrome de distres respiratorio en adultos que fueron expuestos a polvos de talco en su infancia, hasta la edad de 6 años (Reyes de la Rocha y col., 1989).

2.- Casos de cancer de ovarios.

Cramer et al., (1982) describen una serie de casos de cáncer de ovarios relacionados con talco en un estudio realizado con 215 mujeres que padecían de cáncer de ovarios y habían usado regularmente polvos de talco en el perineo, en preservativos o diafragmas, encontrándose un exceso de riesgo de cáncer de ovario en comparación con el grupo control. Estos autores no mencionan si el talco estaba contaminado con asbestos. Resultados similares han sido publicados por Whittemore et al., (1988) en 188 casos de cancer de ovarios en el área de San Francisco y por Harlow y Weiss (1989) en 116 casos del Estado de Washintong.

Se ha postulado que los cristales de talco, así como los procesos inflamatorios y reparadores que desencadenan pueden jugar un papel importante como factores iniciadores en el desarrollo de tumores adenomastoides de ovarios en pacientes con susceptibilidad a tales tumores (Kupryjanczyk 1989).

3.- Guantes quirúrgicos conteniendo polvos de talco.

Ha habido una gran controversia sobre este tema. De acuerdo con Rigdon (1975), el primer caso observado de granuloma de talco tras una intervención quirúrgica de drenaje de un nódulo linfático tubercular cervical, fue publicado en 1933 (Autopol, 1933).

Se han descrito frecuentes casos de granulomas peritoneales conteniendo polvos de talco introducidos por guantes quirúrgicos durante laparostomía, asociados con adherencias abdominales fibrosas. Estas lesiones podrían ser observadas desde las dos semanas hasta unos años después de la intervención quirúrgica. El período mas largo publicado ha sido de 36 años con el talco presente en la zona local de la intervención.

Se ha descrito un caso de lesión inflamatoria polipoide con obstrucción de vías pancreáticas y pancreatitis aguda, en un paciente a los 25 años de haber sido sometido a una gastroyeyunostomía de Billroth II (Sawin y Brooks 1988). Estas lesiones inducidas por el talco han sido confirmadas mediante numerosos experimentos animales.

4.- La inyección intravenosa de talco.

Se han descrito un gran número de granulomas de talco debidos a la inyección intravenosa en adictos a las drogas. Krainer et al. (1962), describieron el primer caso de granulomas en pulmón en una mujer adicta a la meperidina.

La presencia del talco en las drogas puede deberse a una adulteración o bien al uso intravenoso de formas farmacéuticas destinadas a la vía oral que llevan talco en su composición (píldoras o comprimidos de principios psicoactivos). Las drogas principalmente usadas son morfina, metilfenilato, metadona, pentazocina, heroína..etc. (Lundquest et al., 1987; Williams et al., 1988). Muchas píldoras o tabletas de algunas de estas drogas pueden contener por encima del 75% de su peso en talco (Farber et al,1981). La cantidad total de talco inyectado varias veces al día durante varios años, puede ser enorme (Crouch y Churg,1983).

5.- Talcosis intestinal.

Existen pocos casos descritos en la bibliografía. Merliss (1971), describe una serie de casos de cancer de estómago diagnosticados en Japón, asociados con la presencia de fibras de asbestos en los talcos utilizados como excipientes.

Anani et al., (1987) describen unos casos de fibrosación intestinal extensiva debido a la ingesta de comprimidos con base de talco, durante períodos de tiempo de varios años, pudiendo manifestarse las lesiones en algunos casos, hasta veinte años después de haber finalizado la ingesta de estos comprimidos.

6.- Utilización del talco en pleurodennis.

El talco es muy utilizado en el tratamiento de efusiones pleurales normalmente causadas por tumores y en algunos casos recurrentes, así como para el tratamiento de pneumotorax espontaneo (Bourke et al, 1987; Hausheer y Yarbrow, 1987; Daniel et al, 1990; Fentiman, 1987; Ladjimi et al, 1989). La eficacia de la pleurodennis con talco, puede variar desde el 60 hasta el 90% de los casos tratados (Boniface y Guerin, 1989). El talco parece ser el mejor agente esclerosante disponible para este tipo de tratamientos, dando buenos resultados en casos donde otros métodos han sido inoperantes (Hamed et al, 1989; Almind et al, 1989).

En cuanto a los efectos colaterales que podría tener la utilización de talco en pleurodennis existe controversia entre los distintos autores. Las muertes detectadas a corto plazo tras pleurodennis con talco, pueden atribuirse al avanzado estado de cancer de los pacientes en los que se utilizó. A largo plazo subsiste la polémica de si el talco puede inducir o favorecer la inducción de granulomas, reacciones fibróticas progresivas o cancer.

7.- Contaminación atmosférica en áreas urbanas.

Se han realizado numerosos estudios del contenido de partículas minerales en pulmón de individuos no expuestos ocupacionalmente y utilizando distintos métodos, comprobándose la presencia generalizada de partículas de talco y otros filosilicatos en cantidades importantes (Mastin et al.1988).

Paoletti et al. (1987) investigan el contenido de partículas inorgánicas en el parénquima pulmonar de personas residentes en el área urbana de Roma y no expuestas ocupacionalmente a polvos. Se encontraron un total de 17 tipos minerales y 16 elementos metálicos diferentes. Aproximadamente el 70% de las partículas minerales encontradas eran de filosilicatos, concretamente caolinita, micas y talco. Los tres elementos metálicos mas abundantes fueron Hierro, Aluminio y Titanio. También se observo la presencia de fibras de tremolita en cantidades notables, lo que indica que la fuente de origen de estas fibras en el ambiente, ha sido subestimada hasta el momento.

Kalliomaki et al. (1989), en 11 autopsias realizadas al azar, evalúan la acumulación de partículas en el pulmón en relación con los hábitos fumadores. Observan una ligera disminución del contenido de partículas en el pulmón de los individuos fumadores, debido según ellos, a la estimulación de los mecanismos de aclaramiento pulmonar; sin embargo, en el caso de las partículas de talco, su acumulación fue mayor en los individuos fumadores.

Churg y Wiggs (1987), caracterizan las partículas minerales y su distribución de tamaños en el pulmón de individuos fumadores no expuestos ocupacionalmente a polvo, no observando diferencias a largo plazo, con relación a la composición de partículas presentes en la atmósfera.

II.4.3 POSIBLES MECANISMOS DE GENERACION DE LAS PATOLOGIAS.

1.- Destrucción parcial de la lámina de filosilicatos.

Cuando las partículas de estos minerales son fagocitadas por macrófagos u otras células fagocíticas, en los fagolisosomas formados puede haber una destrucción o solubilización parcial de la capa octaédrica de los filosilicatos debido al bajo pH con liberación de la capa tetraédrica de sílice y aparición de cargas superficiales (Rahman et al. 1973), capaz de provocar reacciones de fibrosación.

2.- Carga superficial.

La existencia de sustituciones en la capa octaédrica (Al^{3+} por Mg^{2+} o Li^{1+} por Mg^{2+}) puede provocar déficit totales de carga pequeños, en las láminas de filosilicatos, que dan propiedades básicas débiles a las superficies de estas láminas ; además las cargas están muy deslocalizadas y estas cargas explicarían los efectos hemolíticos de estos minerales así como la unión de fosfolípidos, sales de amonio cuaternario y moléculas relacionadas (Ma y Weber 1986; Roberson et al. 1982; Woodworth et al. 1982; Oscarson et al. 1981; 1986)

Las sustituciones tetraédricas de Si^{4+} por Al^{3+} crean una carga neta más localizada en los tres oxígenos que rodea al Al^{3+} en la superficie del cristal, lo cual aumenta las propiedades ácido-base en estos puntos.

Este mecanismo, en el caso del talco, es menos activo que en otros filosilicatos, al no poseer sustituciones importantes en su estructura, tanto a nivel de capa octaédrica como de capas tetraédricas.

3.- Generación de radicales libres.

Los iones Fe^{3+} en la capa octaédrica pueden oxidar fenoles e hidroquinona hasta radicales libres. El mecanismo no está bien conocido, pero es probablemente el mismo que explica la oxidación de hidrocortisona (Cornejo et al, 1983) y la desproporcionalización del H_2O_2 (Zalma, 1987) por paligorsquita (atapulgita). Es posible que el poder oxidante del Fe^{3+} esté aumentado por su unión a uno o dos grupos $(SiO_4)^{2-}$.

Cuando el Fe^{2+} está presente en la capa octaédrica (biotita, clorita, etc.) aparecen unas fuertes propiedades reductoras en las partículas, estas propiedades permiten la reducción del oxígeno molecular a especies de oxígeno activado ($OH\cdot$ u otras especies con propiedades oxidantes equivalentes), de tal forma que estas partículas pueden inducir tras su inhalación, un stress oxidativo, el cual puede ser parcialmente responsable del exceso de cáncer de pulmón por exposición a estas partículas (Koskela, 1987).

Una reacción candidata para la generación de oxidantes por los silicatos es la reacción Fenton, en la cual los iones metálicos median el cambio electrónico (Cohen, 1985).

El talco, no admite Fe^{2+} ó Fe^{3+} en su estructura (sólo cantidades insignificantes), por lo que el problema sería menor que en otros filosilicatos. Sin embargo, las cloritas

que frecuentemente se encuentran como minerales acompañantes del talco, pueden potencialmente admitir grandes cantidades de estos iones, por lo que el problema puede ser mayor. Minerales fibrosos como los anfíboles, que también pueden aparecer como acompañantes del talco en los yacimientos, admiten pueden admitir igualmente grandes cantidades de estos iones en su estructura.

4.- Actividad catalítica.

También se ha descrito la actividad catalítica de los filosilicatos en presencia de iones Cu II y Fe III en su interlámina, por ejemplo, la nitración de moléculas aromáticas con la formación de radicales libres como paso inicial, aunque no se tiene certeza de que este tipo de reacciones ocurran de forma importante en el medio biológico y en condiciones fisiológicas (Laszlo, 1987).

Como en los casos anteriores, tampoco es frecuente este mecanismo en el talco mineralógicamente puro, pero puede ocurrir en minerales impurificantes o acompañantes del mismo.

5.- Efecto de las fibras minerales.

Los posibles mecanismos (íntimos) responsables de la actividad cancerígena de las fibras minerales, en general, se han investigado utilizando diversos modelos experimentales, tanto in vitro como in vivo, en los que se utilizan fibras minerales, fundamentalmente de asbestos (de anfíboles y crisotilo normalmente).

Los asbestos y otros minerales fibrilares son sustancias ubicuas presentes en el medio ambiente, claramente cancerígenas para humanos y animales. Son carcinógenos completos, actuando tanto como factores iniciadores de tumores, como factores promotores o progresores de tumores (IARC 1977; National Research Council 1984). Pueden inducir múltiples tipos de cáncer (Merchant 1990), actuando posiblemente mediante múltiples mecanismos (Barret 1989). Pero al contrario que otros carcinógenos no son directamente electrofílicos, no forman abductos con el DNA y no parecen inducir mutaciones puntuales en locus específicos (Barret 1989; Jaurand, 1989; Chamberlain y Tarmy 1977).

No obstante, se ha comprobado que son inductores efectivos de alteraciones cromosómicas del tipo aneuploidía y aberraciones cromosómicas, a las que se asocia la transformación tumoral de células de mamífero en cultivo, por dichos asbestos (Barret 1989; Jaurant 1989; Oshimura et al. 1984). Esta transformación tumoral se produce mediante múltiples pasos (Barret y Wiseman 1987).

Hesterberg y colaboradores (Hesterberg y Barret 1985; Hesterberg et al. 1986b), proponen un modelo para explicar el mecanismo íntimo de acción de las fibras minerales. Utilizan células embrionales de Hamster Sirio en cultivo in vitro, observando que las fibras de asbestos son fagocitadas rápidamente por las células en las 24 primeras horas tras su adición al medio. Las fibras fagocitadas se acumulan en la región perinuclear entre las 24 y 48 horas. Cuando las células comienzan el proceso de división celular, la presencia física de las fibras interfiere en la segregación cromosómica. El análisis de las células expuestas a asbestos revela un incremento en el número de células con

anormalidades en la anafase (Hesterberg y Barret 1984), incluyendo retardo y adherencia de cromosomas, cromosomas puenteados, etc.

Mediante análisis ultraestructural, Wang et al. (1987) han observado, que las fibras de asbestos aparentemente interaccionan con los cromosomas en metafase, bien directamente o bien con proteínas estructurales del huso acromático y estructuras relacionadas. Esta interacción puede causar una segregación errónea de cromosomas durante la mitosis, resultando en aneuploidia, o bien originar roturas y aberraciones cromosómicas.

Se ha demostrado la existencia de una alta frecuencia de aneuploidía en mesoteliomas malignos (Stenman et al. 1986; Gibas et al. 1986). Los cromosomas más frecuentemente alterados, tanto numéricamente como estructuralmente en mesoteliomas humanos (que son el tipo de cancer más frecuentemente inducido por fibras), son los cromosomas 1,2,3,6,11,17 y 22 (Gibas et al. 1986; Popescu et al. 1988; Oshimura et al. 1986). Las deleciones, inversiones y traslocaciones en el cromosoma 3 son las alteraciones estructurales más frecuentemente detectadas. Concretamente deleciones en la región cromosómica comprendida entre 3p13 y 3p23 (Whan-Penng et al. 1982). La deleción de la región 3p21, se ha observado en todos los tipos mayores de cancer de pulmón (Kok et al. 1987).

Las partículas no fibrosas, tales como las distintas formas de sílice (cuarzo alfa, sílice microcristalina Min-U-Sil, etc), son también fagocitadas por las células y acumuladas en la región perinuclear, pudiendo también interferir en la mitosis induciendo

alteraciones cromosómicas y transformación tumoral, pero son necesarias dosis mucho mayores que en el caso de partículas con morfología fibrilar (Hesterberg et al. 1986a).

El tamaño de las fibras minerales es uno de los parámetros más importantes en la carcinogenicidad de las mismas (Stanton et al. 1981; Hesterberg y Barret 1984). El tamaño influye de una forma doble, por una parte el grado de fagocitosis por parte de las células es mayor para las fibras de mayor tamaño y por otra parte, las fibras de mayor tamaño inducen una mayor citotoxicidad, daño citogenético y transformación tumoral al interferir con la maquinaria replicativa celular (Hesterberg et al. 1986).

Actualmente se desconoce que tipos de oncogenes o genes supresores de tumores pueden estar implicados en este tipo de tumores causados por fibras o si existe una implicación preferente de alguno de ellos.

6.- Contaminación microbiológica .

Puede ser grave si el talco se aplica sobre heridas o zonas irritadas, sobre todo en niños de corta edad.

Ashour et al. 1989, analizan la contaminación microbiológica de polvos de talco de uso tópico, de venta en Egipto.

También se ha descrito la aparición de granulomas de reacción a esporas de *Lycopodium clavatum* presentes en polvos de talco (Nadjem et al, 1988). En las intervenciones quirúrgicas, las esporas penetran en la herida y tras un período de tiempo entre varios meses o incluso varios años, pueden producir lesiones que se asemejan a tuberculosis o neoplasias.

II.5 ANTECEDENTES

La caracterización de materias primas minerales de aplicación en farmacia, y de formulaciones farmacéuticas de uso tópico, constituye una de las principales líneas de trabajo del Departamento de Edafología y Química Agrícola en su sección de Farmacia y Grupo de Investigación de Ciencias del Suelo y Geofarmacia, al que pertenecen el Autor de esta Memoria y sus Directores.

Esta línea de trabajo se inició con la realización de una tesis de licenciatura sobre polvos de talco de uso tópico españoles (Gámiz, 1983). Los principales resultados de este estudio hacían referencia por primera vez, a la falta de pureza mineral de muchas de las muestras analizadas y a lo obsoleto o poco preciso de una parte importante de los test de las principales farmacopeas. También se realizó un estudio morfoscópico que puede considerarse como precursor de los estudios de recuento de fibras. Estos resultados, ampliados posteriormente dieron lugar a diversas publicaciones (Delgado et al. 1984a; Delgado et al. 1984b; Delgado et al. 1985; Sierra et al. 1985).

Posteriormente, esta línea se amplió además del talco, a otros materiales de origen mineral de aplicación en farmacia (caolines y bentonitas), con la realización de una tesis doctoral (Gámiz, 1987) y la publicación de numerosos trabajos a raíz de la misma. En este caso se estudiaron materiales no elaborados como formas farmacéuticas.

En dichos estudios se analizan diversas materias primas farmacéuticas, tanto desde el punto de vista de las normas de las farmacopeas, como del establecimiento de nuevos criterios y métodos de investigación de las mismas (Gámiz et al. 1989a; 1989b).

Estos trabajos suponen un aporte significativo en los métodos de caracterización para uso fundamentalmente farmacéutico, y analizan los posibles efectos adversos del incumplimiento de algún requisito o la ausencia de normativa al respecto. Al mismo tiempo proporcionan a los productos nacionales analizados, mayores garantías de calidad y mejoran su competitividad frente a productos extranjeros.

Los principales resultados de estos estudios en referencia al talco, fueron: que los talcos comercializados como materias primas en España, tienen una pureza superior al 80% y presencia de fases impurificantes como clorita y calcita. Se midieron los tamaños de partícula de las muestras comercializadas como polvos, se les aplicó un índice de valoración para el uso tópico y se estableció la granulometría mediante M.E.B, pero con recuentos manuales. También se aplicaron los test de las principales Farmacopeas, con resultado diverso pero en general de incumplimiento.

Existen también antecedentes sobre estos temas en la bibliografía internacional, debido al gran interés que suscitan los asuntos de prevención y efectos secundarios de los medicamentos y productos de amplio consumo. Se pueden destacar algunos estudios como el de Verdel et al. (1985) y el de Marconi y Verdel. (1990), que estudian la pureza de los principales yacimientos de talco italianos, así como un conjunto de muestras de polvos de talco de uso farmacéutico, cosmético e industrial no farmacéutico. Los principales minerales encontrados en las minas en activo son: talco, clorita, carbonatos, calcita, dolomita, magnesita y cuarzo. En las minas inactivas existe además serpentina, tremolita y mica en proporciones variables. El examen microscópico de las muestras reveló un hábito prismático o acicular en las partículas de tremolita.

En los polvos de talco de uso farmacéutico y cosmético, estos autores encuentran que el porcentaje de fibras minerales con respecto al número total de partículas oscila entre el 0.7-7%. En tres casos estas fibras eran fundamentalmente de tipo asbestiforme (76.5% en un caso y un 46.0% y 37% en los otros dos, con respecto al número total de fibras). En el primer caso estos asbestos eran de crisotilo y en los otros dos eran anfíboles. En el resto de los casos, las fibras eran no asbestiformes y principalmente formadas por anfíboles, crisotilo y talco, con una relación L:D de 3:1 a 5:1 en los anfíboles y > 10:1 en el crisotilo. El porcentaje de fibras de asbesto con respecto al número total de partículas en estas tres muestras era alrededor de 1% y el porcentaje en peso es inferior al 1%. Aproximadamente el 95% de las fibras de crisotilo en la mayoría de las muestras estudiadas eran mayor de 5 μm . En el caso de los anfíboles, en general el porcentaje de fibras mayor a 5 μm de longitud era algo menor.

Un estudio publicado por el Instituto Nacional de Salud Italiano (Istituto Superiore di Sanita. Roma), ha puesto de manifiesto que un gran número de productos cosméticos que contienen talco, están contaminados con crisotilo o anfíboles, siendo estas fibras de tamaño ultramicroscópico (Paoletti et al, 1984).

Rödelsperger et al. 1990, en un conjunto de muestras de talco para uso farmacéutico, cosmético y técnico, encontraron concentraciones de fibras mayores de 5 μm entre 60.000-1.1x10⁶ fibras/mg. Por análisis mineralógico de tales fibras se demostró que 8% eran detectados como actinolita/tremolita, 5% como fibras de crisotilo, 7% de cloritas, 56% de talco y un 24% no pudieron ser claramente identificados, aunque algunos de ellos fueron identificados como de sepiolita.

En cuanto a las dimensiones de las fibras, Rödelsperger et al. (1987), consideran como fibras las partículas con una relación longitud/diámetro (diámetro máximo/diámetro mínimo) superior a 3/1, sin embargo Muhle et al. (1987), consideran relaciones superiores a 5/1. Por otra parte Marconi y Verdel (1990), recuentan separadamente las fibras con relaciones $> 3/1$, $> 5/1$ y $> 10/1$.

En cuanto a la longitud total de las fibras, Pott et al., (1989), en una serie de ensayos realizados con un conjunto de muestras de minerales fibrosos, comprueban que la inyección intraperitoneal de 10^9 fibras minerales mayores de $5 \mu\text{m}$ y suficientemente durables, es suficiente para producir una incidencia de tumor, superior al 30%. No obstante algunas muestras de crisotilo, como crisotilo de Calidria, no mostraron un efecto cancerígeno claro, tras inoculación de 10^9 fibras $> 5 \mu\text{m}$; mientras que crisotilo UICC de Zimbawe no contenía fibras mayores de 5 micras y produjo una incidencia de tumor del 32-50%, tras la inoculación de 4×10^7 fibras menores de $5 \mu\text{m}$. Esto indica que pueden existir otros mecanismos implicados, y que la carcinogenicidad va a depender no solamente del tamaño de las fibras, sino también de sus características mineralógicas, por ejemplo, características cristalquímicas, compositivas, entre otras.

Grupos de expertos y administraciones de distintos países están sensibilizándose ante el problema. Así en Alemania, productos que contengan:

- > 0.02 % en peso de crisotilo
- > 0.005 % en peso de anfíboles

Son catalogados como contaminados con asbestos (AGS, 1988), y su uso está en trámites de ser prohibido en este país.

En este subcapítulo también recogemos los antecedentes de los estudios micromorfológicos y micromorfométricos de polvos farmacéuticos, enfocados principalmente a la aplicación del análisis de imagen, para la determinación de la granulometría y contenido de fibras minerales.

La granulometría de polvos minerales de aplicación farmacéutica está íntimamente relacionada con propiedades tales como superficie específica, capacidad de cambio, propiedades reológicas, cesión y biodisponibilidad de principios activos, etc., determinando en última instancia la aptitud de estos productos para distintas aplicaciones (Galán, 1987). Es por ello que hay ciertos rangos de tamaño de partícula aconsejables para usos determinados, en el caso del uso tópico se recomienda que la mayoría de las partículas se encuentren entre 0.1 y 10 μ m.

Por otra parte, la morfología de las partículas juega un papel importante en la interacción con los sistemas biológicos: Las formas fibrilares tienen una clara actividad cancerígena (IARC 1988).

Los sistemas comúnmente usados para determinar el tamaño de partícula de polvos de uso en Farmacia son: tamizado, contadores automáticos de electrozona (Coulter principle), microscopía, sedimentación y técnicas misceláneas (Rees 1977; Allen 1981 y Beoldow 1984). En el caso de ser estimado por técnicas microscópicas, se calificaría como un parámetro micromorfométrico.

Davidson (1984), señala que el MEB es muy adecuado para determinar la estructura, tamaño y forma de partículas individuales de hasta 100 Å, permitiendo además la cuantificación de partículas contaminantes. Esto último supone una limitación para los Coulter Counter, sobre todo cuando existe adherencia de varias partículas (Hing y Banholzer 1978). Así mismo, el MEB evita los errores de la microscopía ordinaria, al dar imágenes reales de las partículas (Fils 1971), mejorando la exactitud del recuento de partículas de muy pequeño tamaño, con respecto a otros métodos de medida basados en microscopía ordinaria y Coulter principle. La microscopía óptica es un método también empleado para determinaciones micromorfológicas y micromorfométricas de polvos de talco (Delgado et al. 1984; Marconi et al. 1986).

Las desventajas de los métodos microscópicos en la medida de tamaño son: 1.- Son métodos lentos, necesitando la dedicación de gran cantidad de tiempo, como consecuencia de esto, se contabilizan pocas partículas y los resultados no son estadísticamente representativos. 2- Subjetividad de las medidas.

Estas desventajas se solventan en parte con el empleo de métodos de análisis de imagen (Rees 1977).

Los métodos de sedimentación se basan en la ley de Stokes y el problema más importante que presentan radica en la forma no esférica de algunas partículas que no se ajustan correctamente a dicha ley (Lieberman 1984).

III. MATERIAL Y METODOS

III.1 MATERIAL

El material objeto de estudio está constituido por 27 polvos de talco de uso tópico procedentes de distintos países europeos.

El método de muestreo ha sido intencionado, mediante la adquisición de muestras comerciales de venta en farmacias y perfumerías especializadas.

En la Tabla 1 se recogen diversos caracteres de las muestras en estudio.

Se trata en general de formulaciones elaborados con base de talco y aditivos de distintos tipos, tanto minerales como no minerales y a veces en cantidades importantes.

Ninguna de las muestras adquiridas en el Reino Unido indicaba su composición en el envase. Igual sucede con los talcos italianos y alemanes. Por el contrario las muestras adquiridas en Francia y Andorra, mostraban en el envase la composición cualitativa en la mayoría de los casos y cuantitativa en algunos.

Entre los aditivos declarados se encuentran: levilita, estearato de magnesio, tintura de caléndula absorbida sobre el polvo, ácido láctico como corrector de pH, ácido salicílico, lanolina, caolín, óxido de zinc, óxido de Titanio, perfumes, esencias, etc.

En la mayoría de los envases en los que existen indicaciones de uso, se recomienda su utilización en bebés, como adsorbente de humedad y como suavizante o protector contra irritaciones de la piel. También se recomienda su uso en adultos como desodorante, refrescante y para después del baño.

Tabla III.1. Caracteres de los polvos de talco muestreados.

Numero Muestra	País de Adquisición	País de Fabricación	Establecimiento	Tipo de uso recomendado en el envase	Composición declarada en el envase
1	Reino Unido	Italia	Perfumería	-	-
2	Reino Unido	Reino Unido	Perfumería	Usar después del baño o ducha, deja la piel seca y suave	-
3	Reino Unido	Reino Unido	Perfumería	Polvos para bebé, refrescante, absorbente de humedad, lubricante. Usar después de cada baño y cambio del pañal. Tiene acción suavizante, calmante y confortante. Absorbe la humedad y protege contra erupciones y rozaduras del pañal.	-
4	Reino Unido	Francia	Perfumería	-	-
5	Reino Unido	Reino Unido	Tienda de deportes	Refrescante, lubricante, desodorante, para el deporte.	-
6	Reino Unido	Reino Unido	Farmacia	Talco de Caléndula	-
7	Reino Unido	Reino Unido	Perfumería	-	-

8	Reino Unido	Reino Unido	Perfumería	-	-
9	Reino Unido	Reino Unido	Perfumería	Desodorante	-
10	Reino Unido	España	Perfumería	-	-
11	Reino Unido	Reino Unido	Perfumería	Desodorante	-
12	Francia	Francia	Farmacia	Talco para bebés, para zonas irritadas, absorbente, lubricante. Aplicar dando un ligero masaje.	Tintura de caléndula 0.5 % Talco 80%; Caolín 13%; Estearato de Magnesio 4%; Perfume hipoalergénico.
13	Francia	Francia	Perfumería	Lubrificante, absorbente, neutraliza los inconvenientes de la transpiración, especialmente recomendado para bebés.	Levilita; ácido láctico como corrector de pH; talco y perfume.
14	Francia	Francia	Farmacia	Polvos para bebés, para zonas irritadas.	Acido salicílico 0.5g; Oxido de zinc 5g; Oxido de Titanio 5g; Excipiente perfumado c.s.p. 100g .
15	Francia	Francia	Perfumería	Lubricante, absorbente, reconfortante, protector, previene la irritación y rojeces de la piel, especialmente recomendado para bebés. Aplicar con un ligero masaje.	Levilita; Esencia de Lavanda; Lanolina; Corrector de pH; Perfume; Talco ;

16	Andorra	Francia	Perfumería	Lubricante, absorbente, neutraliza los inconvenientes de la transpiración, especialmente recomendado para bebés.	Levilita; ácido láctico como corrector de pH; talco y perfume.
17	Andorra	España	Farmacia	Para pieles irritadas.	-
18	Andorra	España	Farmacia	Polvo adherente, protector para todas las zonas corporales, previene y alivia las irritaciones y rojeces cutáneas. De alto poder higiénico y desodorante.	Talco micronizado ; Estearato de magnesio; Acido hexa-2-4-dienoico; Alantoina; Acidificante tamponado; Perfume analérgico.
19	Andorra	Francia	Perfumería	Lubricante, absorbente, reconfortante, protector, previene la irritación y rojeces de la piel, especialmente recomendado para bebés. Aplicar con un ligero masaje.	Levilita; Esencia de Lavanda; Lanolina; Corrector de pH; Perfume; Talco;
20	Italia	Italia	Farmacia	Ideal para el aseo del bebé y del adulto. Elimina los problemas de la transpiración.	-
21	Italia	Italia	Farmacia	Para la piel delicada del bebé, absorbente y desodorante. No ocluye los poros.	-
22	Italia	Italia	Perfumería	-	-

23	Portugal	Portugal	Farmacia	Acción antiséptica, refrescante. Indispensable para el aseo del bebé y del adulto. Hace desaparecer las irritaciones y burbujas de la piel, absorbente del sudor.	-
24	Portugal	Francia	Farmacia	Talco para bebé.	Tintura de Caléndula; Talco; Caolín; Estearato de Magnesio; Perfume hipoaalergénico.
25	Alemania	Alemania	Farmacia	Talco para bebé. Absorbente de humedad, lubricante, refrescante, desodorante, elimina las irritaciones de la piel.	-
26	Alemania	Alemania	Farmacia	Talco extrafino, ligero y refrescante, para la piel sensible de los bebés. Elimina la humedad y protege de la irritación y olores.	-
27	Bélgica	Francia	Perfumería	-	-

III.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

A) Procesado general realizado en todas las muestras.

En las Figura III.2.1, se muestra el esquema de trabajo seguido para el análisis de las muestras objeto del presente estudio.

En las 27 muestras de talco se determinaron los siguientes caracteres:

- Determinación cualitativa y semicuantitativa de las fases minerales presentes, mediante Difractometría de Rayos X, por el método de polvo cristalino desorientado.

- Determinación cualitativa y semicuantitativa de las fases filosilicatadas presentes, por Difractometría de Rayos X, mediante el método de agregado orientado con distintos tratamientos.

- Determinación de la cantidad de carbonato cálcico equivalente.

- Selección de muestras por la cantidad y tipo de impurificantes presentes en las mismas, para ser sometidas a posteriores procesos y determinaciones.

Las muestras 8, 13, 18, y 22 fueron escogidas para la observación mediante microscopía electrónica de barrido, al ser o muy puras o con altos contenidos de diversas impurezas.

La muestra 2, se seleccionó para el estudio de sus fracciones granulométricas al representar una composición media dentro de la población muestreada.

B) Estudio de fracciones granulométricas de la muestra 2, encaminado al análisis micromorfológico y micromorfométrico con M.E.B. y análisis de imagen. La muestra se sometió a los siguientes procesos, según se expone en la Figura III.2.2 .

- Una serie de lavados con disolventes, para la eliminación de aceites esenciales y aditivos orgánicos.

- La muestra mineral resultante, se sometió a análisis granulométrico por el método de la pipeta de Robinson.

- Posteriormente se realizó un fraccionamiento granulométrico por sedimentación en medio acuoso, hasta agotamiento, separando tres fracciones:

Arena fina: Partículas con tamaño entre 20-200 μ m

Limo : Partículas entre 20-2 μ m de tamaño.

Arcilla: Partículas con tamaño inferior a 2 μ m

- Cada una de estas fracciones fue sometida a análisis mineralógico completo por difracción de Rayos X, tanto por el método de polvo cristalino desorientado como por el método de agregado orientado.

- También se realizó el análisis microscópico de todas las fracciones, mediante microscopía electrónica de barrido y posterior análisis de imagen de las microfotografías obtenidas.

- Los datos derivados del análisis de imagen fueron tratados estadísticamente por ordenador para la completa caracterización de los polvos.

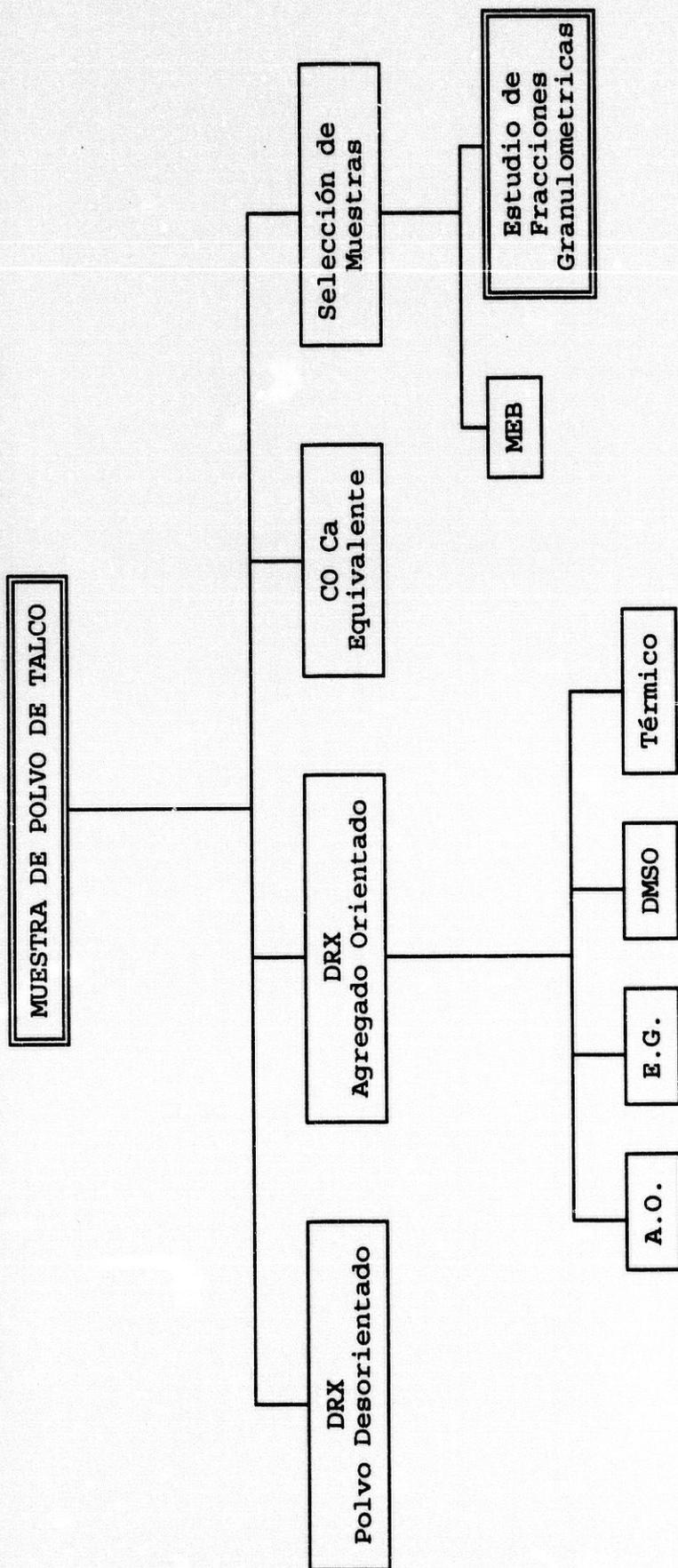


Figura III.2.1

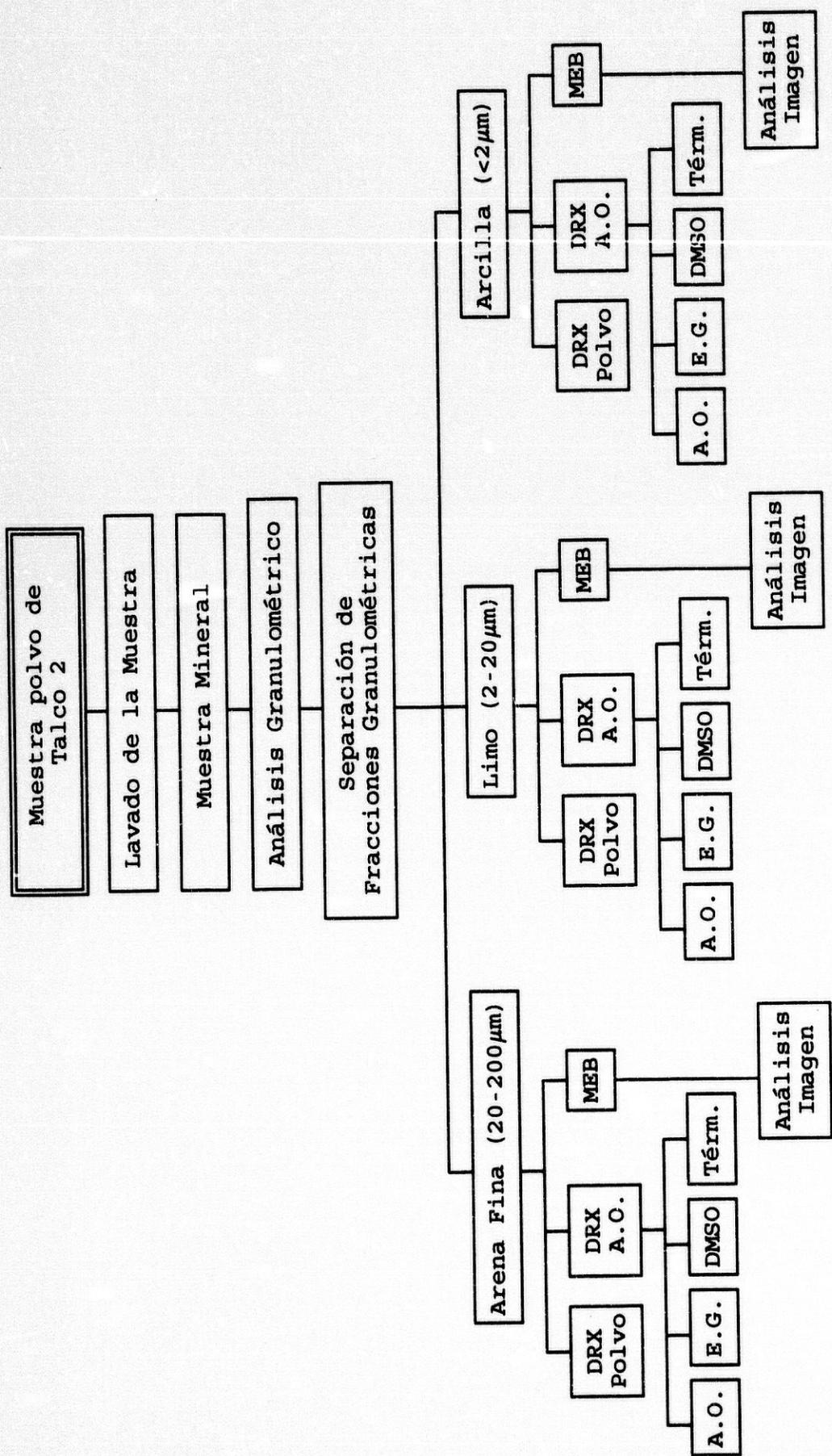


Figura III.2.2

III.3 DESCRIPCION DE LOS METODOS

III.3.1 METODOS DE DIFRACCION DE RAYOS X.

Se han utilizado las técnicas de difracción por el método de polvo cristalino, así como las técnicas de agregado orientado.

La técnica de polvo cristalino, se ha utilizado para el análisis cualitativo y semicuantitativo de todos los minerales presentes en estas muestras, tanto de tipo filosilicatado como no filosilicatado. No obstante, no se distingue entre los distintos filosilicatos, que se dan como "grupo" en los resultados de este tipo de análisis. Para el estudio de filosilicatos, las técnicas de agregado orientado son más sensibles y precisas, utilizándose éstas para el análisis cualitativo y la cuantificación relativa de los distintos filosilicatos presentes en las muestras, expresando los resultados del análisis de agregado orientado, en porcentajes relativos con respecto al total de filosilicatos, no teniendo en cuenta el resto de las fases no filosilicatadas.

La composición mineralógica final o total de la muestra se obtiene considerando conjuntamente ambos tipos de análisis, (repartiendo el porcentaje final de filosilicatos, entre los distintos minerales filosilicatados presentes en la muestra, según las proporciones relativas entre ellos, determinadas en agregado orientado). De esta manera se mejora la sensibilidad y precisión de las medidas, sobre todo en la identificación y cuantificación de filosilicatos presentes en bajas proporciones.

A.- DIFRACTOMETROS

Los diagramas se han realizado en dos aparatos, un Rigaku-Miniflex Ca 2005, utilizado en el análisis de rutina; y un Phillips PW 1730 para medidas más precisas como parámetros cristalquímicos, detección de fases en pequeña cantidad, etc. Los dos aparatos están equipados con filtro de Ni, sistema de discriminación de impulsos y contador de gases y centelleo respectivamente.

Las condiciones de trabajo han sido las siguientes:

1.- Difractómetro Rigaku-Miniflex Ca 2005.

Tensión en el tubo 30 Kv, Intensidad 10 mA, Radiación Cu-K Rendija de divergencia 1° , Rendija de recuperación 0.3 mm. Velocidad de exploración $2^\circ 2\theta / \text{min.}$, Constante de tiempo 2. Velocidad del papel 1 pulgada/min. (el difractómetro lleva adaptado un registro potenciométrico Beckman modelo 1005 que opera a una velocidad de 1 pulgada/minuto).

2.- Difractómetro PW 1730.

Tensión 30-40 Kv. Intensidad 30 mA. Radiación Cu-K, rendija de ventana 1° , rendija de contador 0.1° . Velocidad de exploración $2^\circ (2\theta/\text{min})$, . Velocidad del papel 2cm/min. Constante de tiempo 1, rango 4×10^3 y 10^4 .

B.- DIAGRAMAS DE POLVO CRISTALINO

Los diagramas de polvo cristalino se han rodado sobre la muestra molida a menos de 270 mallas A.S.T.M. desde $50-60^\circ$ hasta $3^\circ 2\theta$ y desde 2° hasta $50-60^\circ 2\theta$.

En los diagramas de polvo de filosilicatos las intensidades de las reflexiones se afectan grandemente por la tendencia de las partículas de estos minerales a orientarse según el plano (001) (Brindley y Kurtossy, 1961; Norris y Taylor, 1962), falseando las medidas tendentes a su cuantificación. Se han propuesto muchos métodos para evitar este problema, de los que a modo de ejemplo podríamos citar el de desorientar las muestras por pulverización (Hughes y Bohor, 1970), el enfriamiento secado de la muestra por sublimación del agua en vacío (Plançon y Tchoubar, 1977), etc. Uno de los métodos más sencillos y de efectividad relativamente buena es el de portamuestras de llenado lateral (Niskanen, 1964), ya que al cargarlo y compactarlo simultáneamente se favorece la isotropía de las partículas. En el presente caso es el método empleado.

1.- Análisis mineralógico cualitativo

En los diagramas de polvo cristalino, ha consistido en la identificación de todas las fases minerales a partir de las reflexiones presentes (A.S.T.M. 1974; A.S.T.M. 1981; Brown 1961 y Brindley y Brown 1980).

2.- Análisis Mineralógico Semicuantitativo.

Se ha realizado mediante medida de áreas de reflexiones diagnósticas, aplicando el poder reflectante correspondiente a cada mineral (Tabla III.3.1) y posterior reparto a 100. Método conocido como de los Factores reflectantes o Poderes reflectantes (Schultz, 1964).

A la mayoría de las fases minerales impurificantes se les ha asignado los poderes reflectantes que aparecen en la bibliografía. En otros casos, ya sea porque se trata de minerales poco usuales, o porque las condiciones de medida descritas en la bibliografía no encajaban con las de nuestras muestras, ha sido necesario adoptar nuevos poderes.

La clorita conjuntamente con caolinita (muestras 12 y 22) se ha cuantificado en la reflexión a 7.2 Å con un poder de 0.45 (poder de caolinita), y posteriormente se reparte el porcentaje según el doblete 3.52 (clorita), 3.58 (caolinita), o bien se realiza este reparto de porcentajes mediante las técnicas de agregado orientado, (solvatado con DMSO).

Para los minerales mayoritarios, objeto de estudio, así como para algunas fases impurificantes muy frecuentes, se han aplicado los factores determinados por Gámiz (1987).

Tabla III.3.1 Reflexiones diagnósticas y poderes reflectantes. Diagramas de polvo cristalino.

Mineral	Reflexión (A)	Poder Reflectante	Referencias
Talco	9.30	1	Gámiz, 1987
Clorita	7.2	0.25	Gámiz, 1987
Caolinita	7.2	0.45	Gámiz, 1987
Mica	10	0.9	Adoptado
Cuarzo	3.33	2	Schultz, 1964
Cuarzo	4.24	0.66	Galán Huertos, 1972
Feld. Na	3.18	1	Schultz, 1964
Feld. K	3.25	1	Schultz, 1964
Calcita	3.03	1	Schultz, 1964
Magnesita	2.76	1	Schultz, 1964
Dolomita	1	1	Schultz, 1964
Laminares	4.45	0.1	Schultz, 1964

Feld. Na - Feldespato sódico

Feld. K - Feldespato potásico

Otras precisiones importantes sobre el análisis mineralógico semicuantitativo en los diagramas de agregado orientado son:

1) Cuantificación del cuarzo en presencia de mica.

En aquellas muestras que poseen ambos minerales, dado que la reflexión a 3.33 Å del cuarzo y 3.31 Å de la mica se solapan, se ha procedido midiendo la reflexión a 4.24 Å del cuarzo; y aplicando el factor reflectante correspondiente a esta reflexión.

En determinados casos este método no es viable, realizándose entonces medidas de la reflexión a 3.33 Å y sustracción del área de la reflexión a 10 Å de la mica, dado que la relación de intensidades a 3.33 Å y a 10 Å de las micas mas usuales son similares (A.S.T.M., 1974)

2) Cuantificación del cuarzo en presencia de feldespatos potásicos:

Ortosa, microclina y sanidina poseen reflexiones a 3.33 y 4.24 Å que interfieren con las del cuarzo. La corrección se ha verificado por diferencia de esta reflexión a la del cuarzo, de la siguiente manera:

$$I_{3.33(\text{total})} - I_{3.25(\text{feld.})} = I_{4.24 \text{ del cuarzo}} \quad \text{o bien,}$$

$$I_{4.24(\text{total})} - I_{3.25/2 (\text{feld.})} = I_{4.24 \text{ del cuarzo}}$$

En el segundo caso se ha dividido por dos porque la intensidad de los feldespatos a 4.24 Å es generalmente la mitad de la intensidad a 3.25 Å (Brindley y Brown, 1980)

3) Otros casos.

Así mismo, hay que indicar la existencia de una serie de casos especiales, aquellos en donde coinciden en una misma muestra, caolinita, cuarzo, mica y feldespatos. En los diagramas patrón de caolinitas ordenadas aparece una reflexión a 3.372 \AA , (mientras que en las desordenadas no existe), con un 40% de intensidad; que podría interferir en la cuantificación del cuarzo medido a 3.33 \AA . Por otra parte cuando la caolinita es muy abundante, la reflexión a 4.24 \AA del cuarzo no aparece precisa, nítida, resultando difícil su determinación.

En estos casos extremos, se ha acudido a la reflexión 2.45 \AA del cuarzo, que presenta una intensidad de 12 frente a 100 de la reflexión 3.33 \AA (Brindley y Brown, 1980). Posteriormente este área a 2.45 se refiere al 100 de la 3.33 y se le aplica el factor correspondiente a la reflexión.

Otra especificación a considerar está basada en la cuantificación e identificación de la calcita en presencia de feldespatos; minerales como anortita y microclina poseen también una reflexión a 3.03 \AA que puede ocasionar confusiones.

C.- DIAGRAMAS DE AGREGADO ORIENTADO

1.- Extracción, preparación y tratamiento de la muestra.

Las muestras de limo y arcilla del Talco 2, se transformaron en homioónicas magnéticas por adición de una solución de cloruro de magnesio 1N (en exceso) a pH 7. Los cloruros y por consiguiente el exceso de magnesio se han eliminado de la misma por lavados con agua destilada y centrifugaciones sucesivas. Las muestras totales de cada

talco, fueron suspendidas en agua destilada; no fue necesario hacerlas homioónicas magnéticas dada la composición del talco. En todos los casos se aplicó dispersión con ultrasonidos.

Los agregados orientados se han preparado por sedimentación y secado de una suspensión acuosa de la muestra (total, limo o arcilla) homogeneizada, dispersa y magnética, en una plaquita de vidrio de 16 cm². Se han procurado que las cantidades de muestra fueran de 200 mg por agregado orientado (Rich y Barnhisel, 1977). El campo de exploración ha abarcado desde 2-3° hasta 40-50° 2 θ .

En orden a la identificación y cuantificación de las fases filosilicatadas, los agregados orientados han recibido una serie de tratamientos:

- Solvatación con Etilénglicol

Las muestras se han mantenido durante 24 horas en un desecador en atmósfera saturada de Etilénglicol y a una temperatura de 50-60°C (Brindley y Brown, 1980).

- Solvatación con Dimetilsulfóxido

Se ha realizado manteniendo las muestras en un desecador en atmósfera saturada de Dimetilsulfóxido, durante 48 horas y a una temperatura de 50-60°C, ya que estos tiempos son suficientes para solvatar (González García, Sánchez-Camazano 1968).

- Tratamientos térmicos

Los diagramas de agregado orientado sometidos a una temperatura de 550°C durante 4 horas, se dejan enfriar en un desecador y posteriormente se han rodado desde 15° a 3° 2 θ .

El estudio de los diagramas de agregado orientado ha comprendido el análisis cualitativo y semicuantitativo.

2.- Análisis mineralógico cualitativo.

Ha consistido en la identificación y caracterización de las fases minerales presentes. Así se consigue resolver con la máxima seguridad las dudas presentadas en los diagramas de polvo cristalino (Brown, 1961; Brindley y Brown, 1980; A.S.T.M., 1974 y A.S.T.M., 1981).

Otro aspecto considerado en el análisis mineralógico cualitativo en A.O. ha sido el establecimiento de la fórmula estructural de las cloritas, presentes en importantes cantidades en los talcos. Se ha partido para ello de los difractogramas de Rayos X en agregado orientado que favorecen las reflexiones (00l), ya que son estas reflexiones las que se van a utilizar.

El aluminio tetraédrico se obtiene con una ecuación media, de la de Brindley (1961) y de Kepezhinkas (1965). El contenido de Fe octaédrico se ha calculado por la relación:

$$I_{(002)} + I_{(004)} / I_{(003)} \text{ corregida (Brindley y Brown, 1980)}$$

El contenido de aluminio octaédrico se obtiene a partir del aluminio total, aplicando la relación de Albee (1962). El magnesio octaédrico se determina por la diferencia del hierro y aluminio octaédricos con respecto al teórico.

Una vez determinada la fórmula cristalquímica se ha procedido a la clasificación de las cloritas según el método de Hey (1954), Foster (1962) y Bayliss (1975).

3.- Análisis mineralógico semicuantitativo.

Se ha realizado en las muestras solvatadas con etilenglicol midiendo las áreas de las reflexiones diagnósticas y posterior reparto a 100 previa aplicación del poder reflectante de cada mineral. Las reflexiones diagnósticas y poderes reflectantes se exponen en la Tabla III.3.2 .

Tabla III.3.2 Reflexiones diagnósticas y poderes reflectantes. Diagramas de polvo cristalino.

Mineral	Reflexión (A)	Poder Reflectante	Referencias
Talco	9.30	4	Galán, 1972
Clorita	7.2	2	Schultz, 1964; Barahona, 1974
Mica	10	1	Adoptado
Caolinita	7.2	0.6	Gámiz, 1987
Inters.	14-22	3	Delgado, 1980

Inters. - Interestratificados.

III.3.2 CARBONATO CALCICO EQUIVALENTE.

El cálculo del carbonato cálcico equivalente presente en las muestras totales, se ha realizado por volumetría, utilizando el calcímetro de Bernard.

Este método se basa en una estimación del volumen de CO₂ desprendido por la muestra al adicionarle CIH 6N (Ministerio de Agricultura, D.G.A., 1971).

III.3.3 LAVADO DE LA MUESTRA.

La muestra número 2 se lavó tres veces con acetona, mediante dispersión con ultrasonidos (100W 30 segundos) y centrifugación posterior; para la eliminación de los aceites esenciales y aditivos orgánicos, empleados en estas formulaciones. Estos aditivos impedirían la buena dispersión de las partículas.

III.3.4 ANALISIS GRANULOMETRICO.

Primeramente, las muestras suspendidas en agua con Hexametadifosfato sódico al 0.25%, son dispersadas con sonda de ultrasonidos, LABSONIC 1510; en las condiciones que indica Jones y Greeland (1980) (a 100 wat durante 2 minutos). La arena fina, el limo y la arcilla, se estimaron utilizando la pipeta de Robinson (USDA, 1972) en sucesivas extracciones.

El método de la pipeta de Robinson está basado en la relación existente entre el tamaño de partícula y la velocidad de caída en un fluido según la Ley de Stokes. El problema más importante del método radica en la forma no esférica de algunas partículas que no se ajustan correctamente a dicha ley. A pesar de ello, es uno de los métodos más fiables como se comprueba en multitud de estudios (Gillot, 1987).

Los límites de tamaño empleados han sido los de Atterberg: arcilla $< 2\mu\text{m}$, limo de $2\mu\text{m}$ a 0.02mm , arena fina > 0.02 a 0.2 mm .

III.3.5 SEPARACION DE FRACCIONES GRANULOMETRICAS.

A partir de la suspensión procedente del análisis granulométrico, se separaron arena fina, limo y arcilla por decantaciones sucesivas, hasta agotamiento de la arcilla; posteriormente el limo, quedando en el residuo la arena fina.

Es importante esta división en tres fracciones para su análisis posterior, tanto mineralógico por difracción de Rayos X, como morfométrico mediante microscopía electrónica de barrido y análisis de imagen. En este último caso, el fraccionamiento evita la presencia conjunta de partículas con tamaño muy diferente en el mismo campo. Las grandes diferencias de tamaño dificultan el recuento, ya que las partículas de gran tamaño ocupan todo el campo a grandes aumentos y a pocos aumentos se pierde resolución para las de pequeño tamaño.

III.3.6 MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO.

Las muestras han sido observadas en un microscopio electrónico de barrido HITACHI-S-510, presentando una resolución garantizada de 70 Å, rango de magnificación comprendido entre 20-150.000, voltaje de aceleración desde 2 hasta 25 KV sistema de reducción de tres lentes y objetivo de apertura de lente fija de 0.1 y 0.3 mm de diámetro.

Previamente a la observación, la superficie de la muestra ha sido metalizada con una delgada capa de oro de 50 a 100 Å de espesor (Bohor y Hughes, 1971), en un metalizador de vacío SEMPREP-2 Sputter Coaters. El vacío en la cámara de metalización debe ser de 10^{-6} torr (McCandless et al., 1971). Este procedimiento se aplica para facilitar la observación, haciendo conductora la superficie de la muestra y evitando la electricidad estática (Bohor y Hughes, 1971).

El metalizado, se ha realizado en dos operaciones con la superficie del portamuestras aproximadamente paralela a la lámina de oro; y cuando no se obtenía un buen recubrimiento se procedía a un segundo metalizado formando un ángulo entre ambas de aproximadamente de 20 a 30°; asegurando, de esta manera, una cubierta continua en la superficie de la muestra (Bohor y Hughes, 1971; Eswaran y Shoba, 1981). La temperatura de alrededor de 40°C en el interior de la cámara de metalización, no causa problemas a la mayoría de las muestras (Eswaran y Shoba, 1983) sobre todo a los minerales, aunque ciertos minerales con formas de agua algo lábiles pueden perderla.

La preparación de las muestras para su observación es generalmente sencilla. En las muestras totales de los talcos 8, 13, 18 y 22, se espolvoreó la muestra sobre un papel adhesivo por las dos caras; una parte se reserva para la observación y la otra se adhiere al portamuestras.

En el caso de las fracciones del talco 2, destinadas a análisis de imagen necesitaron una buena dispersión de las partículas en todos los casos, para asegurar una individualización de las mismas y una distribución homogénea en todo el campo. Por ello se realizó una dispersión previa en agua destilada mediante ultrasonidos, así como la utilización de tensoactivos no iónicos (Tween 20 al 0.05%). Se secó una gota de esta suspensión sobre un portaobjetos circular, de vidrio de pequeño grosor (0.2mm) y éste fue finalmente pegado al portamuestras mediante una suspensión de plata coloidal. Como algunos de los minerales son higroscópicos y los pegamentos siempre poseen algo de agua o disolventes orgánicos, los portamuestras ya preparados, han de ser guardados en desecador, al menos 12 horas antes de proceder a la metalización. Asimismo, posteriormente al metalizado deben ser conservados en atmósfera seca.

III.3.7 ANALISIS DE IMAGEN.

Aplicado a las fracciones del talco 2, para su estudio micromorfológico y micromorfométrico sobre las observaciones de MEB. En la arena se estudiaron 21 campos, en el limo 12 campos y en la arcilla 20 campos. Cada campo corresponde a un negativo fotográfico.

En el análisis de imagen, se empleó un analizador IBAS 2000 (Kontron) con cámara RCA-TC1005.

A partir de los negativos fotográficos obtenidos con MEB se generó la imagen con un filtrado lowpass, seguido por una matriz de filtrado de 5x5 en ocho direcciones. Así mismo, la imagen digital fue depurada manualmente para evitar los errores procedentes de la saturación de la imagen en algunas partículas y las agrupaciones de otras (la imagen digital fue corregida semiautomáticamente en los casos en que fue necesario). Los parámetros analizados fueron: Diámetro máximo (Dmax), Diámetro mínimo (Dmin), Perímetro (Perim), área y parámetro de forma ($PF = 4\pi \cdot \text{área} / \text{perímetro}^2$).

Los datos procedentes del análisis de imagen fueron almacenados en ficheros ASCII.

III.3.8 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos con el análisis de imagen fueron tratados estadísticamente con el programa Statgraf 3.1 . Se ha realizado un estudio estadístico descriptivo, no paramétrico.

Los ficheros ASCII resultantes del análisis de imagen necesitaron un procesado de ordenación y conversión de unidades desde pixels a micras. Posteriormente fueron importados al programa antes mencionado.

PARTE 2ª

RESULTADOS Y DISCUSION

IV. ANALISIS MINERALOGICO

IV.1 TALCO 1.

El resultado del análisis mineralógico por difracción de Rayos X de esta muestra se expone en la Tabla I.

La consideración conjunta del análisis mineralógico mediante la técnica de polvo cristalino desorientado y las técnicas de agregado orientado permite calcular la composición mineralógica total o final con la máxima exactitud posible por métodos difractométricos.

Aparecen talco (96%), clorita (4%), cuarzo y dolomita en cantidades inferiores al 1% y calcita, magnesita e interstratificados a nivel de trazas.

Es un talco bastante puro, con un 96% de talco y cantidades despreciables de otros minerales, la presencia de una pequeña proporción de clorita (4%), no debe afectar en principio a las propiedades del talco.

La presencia de carbonatos podría indicar que no ha sido sometido a procedimientos de purificación (mediante reacción con ácidos) o bien que dichos procedimientos no han sido efectivos.

Existe un buen ajuste entre los datos difractométricos y los de calcimetría.

TABLA IV.1 - Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	99.0		
TALCO		96.5	96
CLORITA		3.5	4
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.3		<1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	0.7		<1
MAGNESITA	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		1.3	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.2 TALCO 2

El análisis mineralógico total de esta muestra se expone en la Tabla II, resultando una composición final de 91% de talco, 2% de clorita, < 1% de cuarzo, 4% de calcita, 3% de dolomita.

En el análisis mineralógico mediante diagramas de polvo cristalino desorientado se demuestra la existencia de fases minerales no filosilicatadas en una proporción considerable, los cuales consisten fundamentalmente en carbonatos (calcita y dolomita); existe también una pequeña proporción de cuarzo.

Los carbonatos están prohibidos por la mayoría de las farmacopeas en formulaciones de polvos de talco de uso tópico. Estas farmacopeas recomiendan una purificación del mineral de talco mediante tratamiento con ácido clorhídrico concentrado en caliente. Estos carbonatos pueden originar una elevación del pH de la piel. Además, son minerales más duros y tienden a concentrarse en las fracciones granulométricas más gruesas (arena fina) tras la molienda, pudiendo tener actividad irritante sobre la piel.

Los datos de calcimetría, no se ajustan a la concentración total de carbonatos, deducida mediante difracción de Rayos X. Esto podría explicarse por un incompleto ataque de la dolomita, la cual es bastante resistente al ataque ácido necesitando largos períodos de reacción y a veces calentamiento, para que se produzca la disolución total de la misma. También podría deberse al hecho de que mediante difracción de Rayos X,

sólo cuantificamos las fases minerales, mientras que en la determinación volumétrica, el peso de referencia puede incluir una parte los aditivos presentes en la muestra.

TABLA IV.2.1 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	95.8		
TALCO		98.0	94
CLORITA		2.0	2
CUARZO	0.7		<1
CALCITA	1.8		2
DOLOMITA	1.7		2
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	2.8		

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

En esta muestra se han estudiado además las distintas fracciones granulométricas, yz que son objeto del análisis micromorfológico y micromorfométrico con MEB y Análisis de Imagen.

Tabla IV.2.2 Análisis mineralógico (%), de las fracciones granulométricas del Talco 2.

MINERAL	ARENA FINA	LIMO	ARCILLA
TALCO	91	95	100
CLORITA	2	2	Tr
MICA	-	-	Tr
CUARZO	1	<1	Tr
CALCITA	2	2	Tr
DOLOMITA	4	1	Tr
INTERS.	-	-	Tr

INTERS. - Interestratificados.

Las fracciones granulométricas extraídas por agotamiento (arcilla, limo y arena fina) fueron sometidas a análisis mineralógico por difracción de rayos X. Los resultados de dicho análisis se muestran en la Tabla IV.2.2 . Se observa que existe una acumulación de los minerales mas duros en las fracciones granulométricas mas gruesas de la muestra (limo y arena fina).

El cuarzo se encuentra en una proporción aproximada del 1% en la arena, disminuyendo dicha proporción en el limo y encontrándose a nivel de trazas en la arcilla.

En cuanto a los carbonatos, la dolomita se acumula casi completamente en la fracción arena fina. La calcita se encuentra distribuida entre la fracción arena fina y limo, aproximadamente un 2% en ambas fracciones; Sin embargo, al ser el limo la fracción mayoritaria de esta muestra, la cantidad total de calcita que se encuentra con un tamaño limo (2-20 μ m) es muy superior a la que se encuentra como arena fina (20-200 μ).

En cuanto a los minerales filosilicatados, el talco tiende a acumularse en las fracciones mas finas (limo y arcilla), llegando a ser el 100% en la fracción arcilla, detectándose solo trazas del resto de los minerales tanto filosilicatados como no filosilicatados en dicha fracción.

La clorita se distribuye entre arena y limo encontrándose en un proporción del 2% en ambas fracciones y a nivel de trazas en la arcilla. Al igual que la calcita, al ser la fracción limo la mayoritaria de esta muestra, la mayor parte de la clorita se encuentra con tamaño limo.

La mica parece concentrarse en la fracción arcilla, permitiendo su detección a nivel de trazas en dicha fracción, no habiendo sido posible su detección en anteriores análisis debido a su baja concentración en la muestra total.

IV.3 TALCO 3

En la Tabla IV.3 se muestran los resultados del análisis mineralógico de este polvo de talco. Observando la composición mineralógica total de la muestra comprobamos que se trata de un polvo de talco bastante puro (91% de talco), destacando la presencia de un 6% de mica, posiblemente del tipo flogopita (según la relación de intensidades entre los picos a 10 Å y a 5.2 Å) y una pequeña cantidad de clorita (3%); cuarzo, calcita, dolomita se encuentran en cantidades inferiores al 1% y se ha comprobado la existencia de minerales interestratificados a nivel de trazas.

En el diagrama de polvo desorientado se comprueba que sólo existen cantidades despreciables de fases minerales no filosilicatadas, siendo el 98.9% de la muestra, filosilicatos.

La mica tiene una dureza mayor a la del talco en la escala de Mohs (2 a 3, frente a 1) lo cual podría afectar a las propiedades lubricantes al frotar sobre la piel. Además, este tipo de mica se ha demostrado que tiene actividad hemolítica, así como una potente actividad generadora de radicales libres; esta última debida a la presencia de elementos metálicos en la estructura, que pueden actuar como catalizadores de reacciones de óxido-reducción resultando en una generación de radicales OH \cdot (Holopainen et al. 1990)

El CO₃Ca equivalente calculado por volumetría concuerda muy bien con la cantidad de calcita y dolomita determinados por difracción de Rayos X.

Tabla IV.3 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	98.9		
TALCO		91.6	91
CLORITA		2.7	3
MICA		5.7	6
CUARZO	0.4		<1
CALCITA	0.4		<1
DOLOMITA	0.3		<1
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	<1		

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.4 TALCO 4

La composición mineralógica de este talco se muestra en la Tabla IV.

Mediante el análisis por el método de polvo cristalino desorientado se comprueba la existencia de un alto porcentaje de fases filosilicatadas (98.4%) y pequeñas cantidades de fases no filosilicatadas, destacando solo la presencia de alrededor de un 1% de dolomita.

La presencia de carbonatos, aunque en pequeña cantidad, conlleva todos los problemas que producen los carbonatos, como son un pH alcalino sobre la piel y una elevada dureza. Ambos aspectos pueden ser negativos tras la aplicación en una zona irritada, si bien en este caso la cantidad existente es pequeña y minimizaría estos efectos.

Mediante el análisis mineralógico de agregado orientado se observa que el talco es mayoritario, existiendo solo alrededor de un 5% de clorita, y no aparece ni mica ni interestratificados.

La cantidad de carbonato cálcico equivalente calculado por volumetría tras reacción con clorhídrico concentrado es mayor que la calculada mediante difracción de Rayos X de polvo cristalino desorientado; esto podría deberse entre otras causas a una reacción entre los aditivos y el CIH 6N, con desprendimiento de gases.

TABLA IV.- Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	98.3		
TALCO		95.2	94
CLORITA		4.8	5
CUARZO	0.4		<1
CALCITA	0.3		<1
DOLOMITA	1		1
FELDESPATO SODICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		8.3	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.5 TALCO 5

En la Tabla IV.5 se muestran los resultados del análisis mineralógico de la muestra número 5.

Se trata de un talco muy puro, con aproximadamente 99% de fases filosilicatadas como se comprueba en el diagrama de polvo cristalino desorientado. El cuarzo es el único mineral no filosilicatado a tener en cuenta en esta muestra, si bien se encuentra en una proporción casi despreciable.

En el estudio de agregado orientado se comprueba que la proporción de clorita es pequeña, aproximadamente un 6%, siendo el talco el 94%; no existe mica ni interestratificados.

La determinación del carbonato cálcico equivalente mediante volumetría muestra una discordancia con la cantidad de carbonatos, tanto calcita como dolomita determinados por difracción de Rayos X de polvo cristalino desorientado, la cual puede deberse al igual que en el caso anterior a una reacción entre los aditivos y el clorhídrico 6 N, con desprendimiento de gases, o bien a una falta de resolución de la técnica de difracción de Rayos X.

Tabla IV.5 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	99.3		
TALCO		94.2	94
CLORITA		5.8	6
CUARZO	0.7		<1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	TR		TR
FELDESPATO SODICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	2.2		

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.6 TALCO 6

El resultado de los análisis mineralógicos se expone en la Tabla IV.6.

En el diagrama de polvo cristalino desorientado se observa que existe un 98.4% de filosilicatos, una cantidad muy pequeña de cuarzo, y aproximadamente un 1% de dolomita. También se ha detectado a nivel de trazas, calcita, feldespato sódico y feldespato potásico.

En el estudio de agregado orientado se comprobó la existencia de aproximadamente 9% de clorita, 5% de mica y 85% de talco.

Esta muestra tiene una menor riqueza total de talco que las anteriores, siendo los principales impurificantes las cloritas y las micas.

Tanto las cloritas como las micas tienen mayor dureza que el talco así como tendencia y hábito de exfoliación diferentes, lo cual afecta a la capacidad lubricante o suavizante de estos polvos.

Al igual que la muestra anterior (muestra 5), la calcimetría arroja cantidades mayores de carbonato cálcico equivalente que los determinados por difracción. Las causas podrían ser las mismas que en el caso anterior, una reacción de los aditivos con el CIH 6 N, o bien falta de resolución de la técnica de difracción de Rayos X.

Tabla IV.6 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	98.4		
TALCO		86.0	85
CLORITA		8.9	9
MICA		5.1	5
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.5		<1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	1.1		1
FELDESPATO SODICO	TR		TR
FELDESPATO POTASICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	2.4		

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.7 TALCO 7

La Tabla IV.7 muestra los resultados del análisis mineralógico de este talco.

Tabla IV.7 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	94.2		
TALCO		82.3	78
CLORITA		12.5	12
MICA		5.2	5
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.3		<1
CALCITA	4.7		5
DOLOMITA	0.8		<1
FELDESPATO SODICO	TR		TR
FELDESPATO POTASICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		9.0	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% TR - Detectable pero no cuantificable.

En el análisis mediante difracción de RX de polvo cristalino se comprueba la existencia de una cantidad considerable de carbonatos, concretamente de calcita alrededor de un 5% y dolomita en pequeñas proporciones (<1%). Así mismo existe cuarzo en pequeña proporción (<1%). Los filosilicatos son aproximadamente el 94% de la muestra.

Los filosilicatos presentes, determinados mediante técnicas de agregado orientado son clorita 12%, mica 5%, talco 78% e interstratificados a nivel de trazas.

Los picos de interstratificados colapsan en el tratamiento térmico, lo cual podría indicar la presencia de láminas de vermiculita o esmectita en su estructura.

Los datos de calcimetría, también en esta muestra son superiores a las cantidades de carbonatos calculados por difracción de RX y podría atribuirse a las mismas causas que en los casos anteriores (muestras 4,5 y 6).

IV.8 TALCO 8

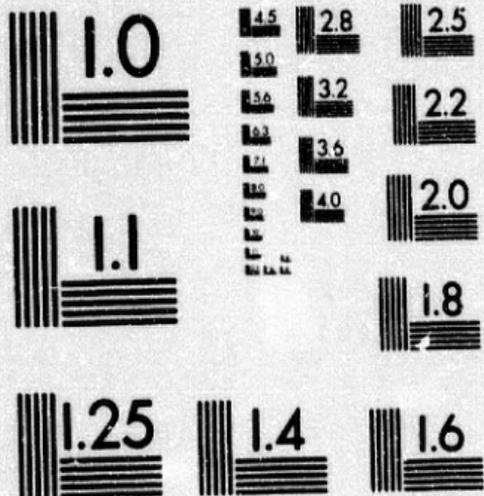
Tabla IV.8 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	100		
TALCO		100	100
MICA		TR	TR
CUARZO	TR		TR
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	TR		TR
FELDESPATO SODICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	<1		

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

La composición mineralógica de este talco se expone en la Tabla VIII.



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

IV.8 TALCO 8

Tabla IV.8 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	100		
TALCO		100	100
MICA		TR	TR
CUARZO	TR		TR
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	TR		TR
FELDESPATO SODICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	<1		

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

La composición mineralógica de este talco se expone en la Tabla VIII.

Mediante el análisis por difracción de Rayos X, tanto en el polvo cristalino desorientado como en el agregado orientado, resulta una composición del 100% del filosilicato talco, existiendo solamente trazas de los minerales normalmente encontrados en los preparados de talco. Se trata de la muestra más pura de todas las estudiadas en el presente muestreo.

Los datos de calcimetría concuerdan y confirman el análisis por difracción de Rayos X de esta muestra.

IV.9 TALCO 9

Los resultados del análisis mineralógico por difracción de Rayos X se exponen en la Tabla IV.9 .

El principal impurificante no filosilicatado es la dolomita como se comprueba en el diagrama de polvo cristalino desorientado, existiendo sólo trazas del resto de los impurificantes no filosilicatados, cuarzo, calcita, feldespato sódico y feldespato potásico. La proporción de filosilicatos es de aproximadamente el 98%.

Pero en el análisis de agregado orientado se observa que dentro de los filosilicatos existe una gran proporción de clorita que llega incluso a superar la cantidad de talco presente en la muestra (56% de clorita frente a un 44% de talco). También se observa la presencia de minerales filosilicatados interestratificados. La mica se detecta a nivel de trazas.

La identificación de la clorita, se ha realizado en el agregado orientado, gracias a los tratamientos aplicados. Las razones por las que se identifica esta fase como clorita, se exponen en la discusión de resultados de los talcos 13 y 19 que son los que mayores proporciones tienen de esta fase.

Tabla IV.9 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO	AGREGADO	TOTAL
	CRISTALINO	ORIENTADO	
FILOSILICATOS	98.2		
TALCO		44	43
CLORITA		56	55
MICA		TR	TR
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	TR		TR
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	1.8		2
FELDESPATO SODICO	TR		TR
FELDESPATO POTASICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		2.4	

< 1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

Se trata de un talco bastante impuro, siendo la clorita el principal impurificante.

Las cloritas son minerales muy variables que pueden admitir en su estructura cantidades

importantes de metales pesados o metales de transición que pueden tener un efecto nocivo para la salud. Así mismo su dureza es superior a la del talco (3 frente a 1), por lo que tendrían un efecto negativo en preparados lubricantes de uso tópico.

La dolomita presenta los problemas de los carbonatos ya mencionados.

La calcimetría concuerda de forma aproximada con las cantidades de carbonatos deducidos por difracción de RX.

IV.10 TALCO 10

La composición mineralógica total de este polvo de talco, se muestra en la Tabla IV.10 : 89% de talco, 6% de mica, 1% de cuarzo, 4% de dolomita y trazas de calcita y feldespatos (sódico y potásico).

La existencia de cuarzo (dureza 7 en la escala de Mohs) y dolomita (dureza 3-4), podría ser desfavorable para el uso tópico ya que podrían tener un efecto abrasivo más que lubricante sobre la piel. Así mismo la dolomita induciría una elevación del pH de la piel, lo que unido a lo anterior podría inducir una irritación cutánea.

En cuanto a los minerales filosilicatados, el único impurificante es la mica como se comprueba por el análisis de agregado orientado, existiendo solo trazas de clorita. La mica es del tipo flogopita, que como ya hemos mencionado presenta también una mayor dureza que el talco, (si bien no es tan dura como cuarzo o carbonatos) y tiene actividad hemolítica, debido a las cargas superficiales y actividad generadora de radicales libres debido a la presencia de metales de transición en su estructura (Fe^{2+} etc) (Holopainen et al. 1990).

La cantidad de carbonato cálcico equivalente calculada por volumetría es inferior a la cantidad de carbonatos detectada por difracción de Rayos X, ello podría deberse a que los carbonatos de esta muestra se encuentran en forma de dolomita casi totalmente, lo cual es más difícilmente atacable por el ácido clorhídrico 6N, necesitando largos períodos de digestión, e incluso calentamiento para que se produzca la reacción total de la misma.

Tabla IV.10 Análisis mineralógico semi cuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	95.3		
TALCO		93.5	89
CLORITA		TR	TR
MICA		6.5	6
CUARZO	1.1		1
CALCITA	TR		<1
DOLOMITA	3.6		4
FELDESPATO SODICO	TR		TR
FELDESPATO POTASICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		1.5	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.11 TALCO 11

La composición mineralógica de esta muestra se expone en la Tabla IV.11

Mediante difracción de Rayos X de polvo cristalino desorientado sólo se detectan cantidades muy pequeñas de minerales no filosilicados, cuarzo, calcita, dolomita, feldespato sódico y feldespato potásico, los cuales se encuentran en cantidades inferiores al 1% .

Sin embargo mediante difracción de Rayos X por el método de agregado orientado se detecta la existencia de cantidades importantes de clorita (9%) y mica (10%), como minerales filosilicados acompañantes del talco (81%), así como la presencia de minerales interstratificados a nivel de trazas.

La mica y la clorita podrían presentar los problemas ya mencionados.

La cantidad de CO_2/Ca equivalente calculado por volumetría es mayor a la cantidad de carbonato calculada mediante difracción de Rayos X de polvo desorientado, y podrían atribuirse igual que en los talcos 4,5,6 y 7, entre otras causas a una reacción entre los aditivos y el CIH concentrado (6N), con desprendimiento de gases. También a una falta de resolución de la técnicas de difracción de Rayos X.

Tabla IV.11 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	98.4		
TALCO		81.6	81
CLORITA		8.6	9
MICA		9.8	10
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.3		<1
CALCITA	0.4		<1
DOLOMITA	0.4		<1
FELDESPATO SODICO	0.3		<1
FELDESPATO POTASICO	0.2		<1
CO₃Ca EQUIVALENTE		2.4	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.12 TALCO 12

La composición mineralógica de esta muestra se expone en la Tabla XII.

La composición mineralógica total sería: 55% de talco, 39% de clorita, 4% de mica, 1% de cuarzo, 1% de dolomita y trazas de calcita e interestratificados.

Los interestratificados detectados colapsan tras el tratamiento térmico de la muestra en agregado orientado, indicando la presencia de láminas de vermiculita o esmectita en estas fases.

Se ha detectado en esta muestra la presencia de caolinita por solvatación de agregado orientado con DMSO. La caolinita es un filosilicato aluminico tipo 1:1, dioctaédrico, con fórmula estructural $\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4\text{Al}_2$, la cual no está genéticamente relacionada con el talco, apareciendo como aditivo y por ello no se ha introducido en la Tabla IV.12 .

Clorita y caolinita coinciden en la mayoría de sus reflexiones diagnóstico características, por lo que su diferenciación se realiza mediante solvatación de las muestras en agregado orientado con DMSO. La caolinita acepta las moléculas de DMSO en su interlámina aumentando su espaciado basal desde 7.15 hasta aproximadamente 11.2 Å, cosa que no ocurre con la clorita. La clorita se identifica así mismo por su comportamiento en estos tratamientos, tal como se expone en los talcos 13 y 19.

Este hinchamiento con DMSO se observa perfectamente en el diagrama de Rayos X de agregado orientado, identificando la presencia de caolinita.

La presencia de caolinita como aditivo, en esta muestra, estaba indicada en el envase.

Tabla IV.12 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	97.7		
TALCO		56.4	55
CLORITA		39.6	39
MICA		4	4
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	1.2		1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	1.1		1
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		<1	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

Los datos de calcimetría se ajustan bien a las cantidades de carbonatos cuantificados mediante difracción de Rayos X. La ligera diferencia observada no es significativa y puede deberse a una incompleta reacción de la dolomita ante el ataque ácido, así como al margen de error de la técnica de cuantificación mediante difracción de Rayos X.

IV.13 TALCO 13

En la Tabla IV.13 se expone la composición mineralógica de la muestra. La composición mineralógica total es la siguiente: talco 14%, clorita 85%, cuarzo 1%, dolomita <1% y trazas de mica, calcita y feldespato potásico. Entre los minerales no filosilicatados solo destaca la existencia de pequeñas cantidades de cuarzo, aproximadamente 1% y de dolomita <1%.

En el análisis de agregado orientado observamos que el mineral mas abundante es la clorita (85%), existiendo solo un 14% de talco y trazas de mica e interstratificados, luego se trata en realidad de una muestra de clorita bastante pura.

La clorita se ha identificado en el agregado orientado, mediante los tratamientos de solvatación con etilenglicol, dimetilsulfóxido y tratamiento térmico. La clorita no sufre fenómenos de hinchamiento, por lo que las reflexiones de 14 Å y 7 Å no se desplazan en los tratamientos con los solvataantes, distinguiéndose en este comportamiento de caolinita, esmectita y vermiculita. En el tratamiento térmico, ocurre una reordenación de la estructura que se traduce en una disminución o desaparición del pico a 7 Å y una intensificación del pico de 14 Å.

Las cloritas son filosilicatos tipo 2:1:1 con una estructura laminar compuesta por dos capas tetraédricas y una capa octaédrica entre ambas, existiendo además otra capa octaédrica interlaminar en la unidad estructural básica de estos filosilicatos (Brindley-Brown, 1980; AIPEA, 1980).

Tabla IV.13 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	98.4		
TALCO		14	14
CLORITA		86	85
MICA		TR	TR
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	1.2		1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	0.4		<1
FELDESPATO POTASICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		<1	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

La presencia de esta capa octaédrica interlaminar favorece la existencia de sustituciones isomórficas, pudiendo admitir en su estructura cantidades importantes de metales de transición o metales pesados, los cuales son potencialmente tóxicos para el organismo. Concretamente el Fe^{2+} y Fe^{3+} pueden intervenir en reacciones de oxidoreducción con generación de radicales libres con potencial actividad cancerígena (Leanderson y col., 1988; Costa y col., 1989; Koskela, 1987).

Esta muestra junto con la muestra 19 son las que tienen mayor riqueza en cloritas y se han utilizado para la determinación de los parámetros cristalquímicos y la fórmula estructural de las cloritas presentes en estos talcos, según el procedimiento descrito en el capítulo de material y métodos, con ello que podemos deducir el contenido de metales, y así evaluar su toxicidad potencial. Los resultados obtenidos se exponen en el apartado correspondiente.

Los valores de calcimetría concuerdan perfectamente con las cantidades de carbonato determinadas por difracción de RX.

IV.14 TALCO 14

La composición mineralógica de este polvo de talco se muestra en la Tabla XIV.

Existen cantidades mínimas de minerales no filosilicatadas, cuarzo < 1%, calcita < 1% y dolomita < 1%, por lo que aproximadamente el 99-100% de la muestra son filosilicatos.

Sin embargo el porcentaje de talco es sólo de aproximadamente el 74% de los filosilicatos, siendo importantes los niveles de cloritas (18%) y mica (8%). También se ha demostrado la presencia de interestratificados a nivel de trazas. Tanto las micas como las cloritas tienen mayor dureza que el talco, especialmente las micas, así como tendencia y hábito de exfoliación diferentes, lo cual puede afectar a la capacidad lubricante y suavizante del preparado.

Los datos de calcimetría se ajustan perfectamente a la determinación de carbonatos por difracción de Rayos X.

Se detectaron las reflexiones diagnóstico al óxido de zinc (zincita) y óxido de titanio, declarados como aditivos en el envase de esta muestra. No obstante no han sido incluidas en la cuantificación por considerarse aditivos artificiales no naturales, añadidos en la preparación de la forma farmacéutica. Esta es la única muestra en la que se han detectado.

Tabla IV.14 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	99.1		
TALCO		74.2	74
CLORITA		17.8	18
MICA		8	8
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.2		<1
CALCITA	0.3		<1
DOLOMITA	0.4		<1
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	<1		

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.15 TALCO 15

La Tabla XV expone los resultados del análisis mineralógico por difracción de RX de esta muestra.

En el diagrama de polvo cristalino desorientado se observa la presencia de un 2% de dolomita y 1% de cuarzo, como minerales no filosilicatados a tener en cuenta en esta muestra. También se detectan calcita y feldespato sódico en cantidades inferiores al 1%.

Entre los minerales filosilicatados la clorita (54% del total de la muestra y aproximadamente 56% de los filosilicatos) es el más abundante, como se observa en el análisis de agregado orientado. El talco se encuentra en una proporción del 41% con respecto al total de la muestra y aproximadamente el 42% del total de filosilicatos. También existe una pequeña cantidad de mica (2% del total de la muestra) y trazas de interstratificados. Estas fases interstratificadas son parcialmente hinchables mediante solvatación del agregado orientado con etilenglicol, así como con DMSO, demostrando la existencia de láminas de esmectita.

La clorita se identificó en el agregado orientado, gracias a los tratamientos aplicados, tal y como se expone en los talcos 13 y 19.

La calcimetría se ajusta bien a la cantidad de carbonatos determinados por difracción de RX, la pequeña diferencia podría achacarse a una reacción incompleta de la dolomita en el ataque ácido, así como al error propio de la difracción de RX.

Tabla IV.15 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	96.8		
TALCO		42.2	41
CLORITA		35.6	54
MICA		2.2	2
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	1.1		1
CALCITA	0.3		<1
DOLOMITA	1.8		2
FELDESPATO SODICO	<1		<1
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		1.7	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.16 TALCO 16

En la Tabla IV.16 se expone el análisis mineralógico por difracción de RX de la presente muestra.

Es una muestra muy similar a la anterior, como se observa en la composición mineralógica total: 47% de talco, 50% de clorita, 2% de mica, < 1% de cuarzo, trazas de calcita, etc.

La dolomita es el único contaminante no filosilicatado a tener en cuenta. El cuarzo se encuentra en cantidades inferiores al 1% y la calcita a nivel de trazas.

Entre los filosilicatos existe más clorita que talco, aproximadamente el 50% de los filosilicatos de la muestra es clorita, siendo el talco aproximadamente el 47%. Existe una pequeña cantidad de mica (2%). Los minerales interestratificados al igual que en la muestra anterior son parcialmente hinchables por solvatación del agregado orientado con etilenglicol, así como con DMSO, aduciendo las mismas razones que en ese caso.

La calcimetría se ajusta de forma aproximada a las cantidades de carbonatos determinadas por difracción de RX; las diferencias existentes pueden deberse al error intrínseco del método de difracción de RX o a una reacción de los aditivos con el ácido clorhídrico 6N, con liberación de gases.

Tabla IV.16 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	98.3		
TALCO		47.4	47
CLORITA		50.3	50
MICA		2.3	2
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.6		<1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	1.1		1
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		1.5	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.17 TALCO 17

Los resultados del análisis mineralógico se muestran en la Tabla IV.17 .

Se trata de un talco de bastante pureza como se observa en la composición mineralógica total, con un 86% de talco y unas cantidades pequeñas del resto de los minerales acompañantes, 7% de clorita, 5% de mica, 2% de dolomita,, <1% de feldespato sódico y trazas de cuarzo, calcita, feldespato potásico e interestratificados.

Entre los filosilicatos clorita y mica, van a tener un efecto negativo sobre la piel debido a las características desfavorables de estos minerales ya mencionadas. Este efecto no va a ser importante por las cantidades moderadas, tanto de mica como de clorita presentes en esta muestra.

Los interestratificados se encuentran a nivel de trazas y son parcialmente hinchables por solvatación con etilenglicol y DMSO, se atribuye a las mismas causas expuestas en el talco 15.

Los carbonatos se encuentran en forma de dolomita fundamentalmente, lo que podría explicar las diferencias existentes entre los datos de calcimetría y difracción de Rayos X, ya que la dolomita es bastante resistente al ataque ácido como ya se ha mencionado.

Tabla IV.17 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	97.8		
TALCO		87.7	86
CLORITA		7.3	7
MICA		5	5
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	TR		TR
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	1.9		2
FELDESPATO SODICO	0.3		<1
FELDESPATO POTASICO	TR		TR
CO₃Ca EQUIVALENTE		1.2	

< 1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.18 TALCO 18

La composición mineralógica determinada por difracción de RX se muestra en la Tabla IV.18 .

Como se observa en el diagrama de polvo cristalino, existen unas proporciones considerables de calcita (aproximadamente 5%), dolomita (2%), feldespato sódico (aproximadamente 1%).

Todos estos minerales presentan una elevada dureza. El cuarzo (dureza 7 en la escala Mohs), se encuentra en una proporción del 2% que es importante y feldespato sódico (dureza 6 en la escala de Mohs) que se encuentra en un 1%, van a tender a concentrarse en las fracciones granulométricas más gruesas en el proceso de molienda de la muestra. Estas partículas de gran tamaño y extremada dureza van a tener un efecto abrasivo al frotar sobre la piel.

Los carbonatos se encuentran en proporciones importantes (5% de calcita y 2% de dolomita) además del efecto abrasivo que provocaran (ya que su dureza es 3 para calcita y 3-4 para la dolomita) van a inducir una elevación importante del pH de la piel, provocando una irritación o sensibilización de la zona donde se aplique. Esta muestra junto con la muestra número 7 son las que presentan mayor cantidad de calcita.

Según la composición declarada en el envase, esta muestra lleva un acidificante para adaptar el pH de la formulación al pH de la piel, que es de aproximadamente pH=5.5 (Litter, 1979), este aditivo puede compensar parcialmente el efecto de los carbonatos.

Tabla IV.18 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	89.6		
TALCO		65.6	59
CLORITA		30.9	28
MICA		3.5	3
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	1.8		2
CALCITA	5.3		5
DOLOMITA	2.1		2
FELDESPATO SODICO	1.2		1
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	5.1		

< 1 - No se computa en la sumatoria a 100% . TR - Detectable pero no cuantificable.

Entre los filosilicatos estudiados por los métodos de agregado orientado, detecta la presencia de aproximadamente un 30% de clorita con respecto al total de los filosilicatos (28% del total de la muestra), que es una cantidad elevada. También existe un 3% de mica y trazas de interestratificados.

La calcimetría arroja resultados algo inferiores a la cantidad de carbonatos determinada por difracción de RX. Esta diferencia podría explicarse entre otras causas a la resistencia de la dolomita al ataque ácido, a las limitaciones de resolución del método de difracción de RX, así como al hecho de mediante difracción de RX sólo se cuantifican las fases minerales, mientras que en la determinación volumétrica el peso de referencia incluye los aditivos orgánicos presentes en la muestra.

IV.19 TALCO 19

Los resultados del análisis mineralógico se muestran en la Tabla IV.19 .

Sólo existen cantidades mínimas de minerales no filosilicatados, cuarzo, calcita, dolomita en concentraciones inferiores al 1% y trazas de feldespato sódico, como se comprueba mediante difracción de polvo cristalino desorientado, siendo los filosilicatos casi el 100% de la muestra.

Sin embargo entre los filosilicatos como se comprueba en el análisis de agregado orientado, la clorita es el mineral mas abundante, con aproximadamente el 69% del total de los filosilicatos y de la muestra. La clorita puede identificarse inequívocamente, gracias a los tratamientos de solvatación con etilenglicol, dimetilsulfóxido y tratamiento térmico. La reflexión de 14 Å no se desplaza con los solvatantes, ni colapsa al calcinarla, distinguiéndose en este comportamiento de caolinita, esmectita y vermiculita. Otro rasgo distintivo es la disminución de la intensidad del pico a 7 Å, en el tratamiento térmico.

El talco se encuentra en una concentración aproximada del 29% y la mica del 3%. Existen también minerales interestratificados que se encuentran a nivel de trazas. Estos interestratificados son parcialmente hinchables por solvatación con etilenglicol y dimetilsulfóxido y colapsan también parcialmente en el tratamiento térmico, por lo que deben presentar láminas esmectíticas en su constitución.

Esta muestra junto con la muestra 13 son las muestras con mayor riqueza en cloritas y se han utilizado para la determinación de los parámetros cristalquímicos y la

fórmula estructural de las cloritas presentes en estos talcos, como ya ha sido indicado anteriormente. Los resultados obtenidos se exponen en el capítulo de resultados y discusión dedicado a las cloritas.

En cuanto a la calcimetría los datos para esta muestra se ajustan aproximadamente a los datos obtenidos por difracción de RX.

Tabla IV.19 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	98.9		
TALCO		28.9	29
CLORITA		69.3	69
MICA		1.8	2
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.4		<1
CALCITA	0.3		<1
DOLOMITA	0.4		<1
FELDESPATO SODICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	1.3		

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% . TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.20 TALCO 20

Los resultados del análisis mineralógico por difracción de RX se exponen en la Tabla IV.20 .

Se trata de un talco de relativa pureza como se observa por la composición mineralógica total, 86% del talco, 10% de clorita, 3% de mica, 1% de feldespato sódico, calcita y dolomita en concentraciones inferiores al 1%, y trazas de cuarzo e interstratificados.

Los contaminantes no filosilicatos se encuentran en pequeñas cantidades, casi despreciables, por lo que sus efectos negativos, fundamentalmente debidos a su elevada dureza no van a ser de importancia.

Entre los filosilicatos existen unas cantidades importantes aunque no excesivas de clorita (alrededor del 10% de la muestra) y de mica (3%). Así mismo se ha demostrado la presencia de minerales interstratificados los cuales son parcialmente hinchables por solvatación con etilenglicol, y sobre todo con DMSO. En el tratamiento térmico colapsan parcialmente, se aduce lo mismo que en el talco anterior.

Las cantidades de carbonatos determinadas por volumetría coinciden aproximadamente con los determinados por difracción de RX.

Tabla IV.20 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	97.7		
TALCO		87.6	86
CLORITA		9.7	10
MICA		2.7	3
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	TR		TR
CALCITA	0.5		<1
DOLOMITA	0.6		<1
FELDESPATO SODICO	1.2		1
CO ₃ Ca EQUIVALENTE	<1		

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.21 TALCO 21

En la Tabla IV.21 se exponen los resultados del análisis mineralógico de esta muestra.

Como se indica en la composición mineralógica total, es un muestra bastante pura, con un 90% de talco, 5% de clorita, 3% de mica, < 1% de cuarzo, trazas de calcita, 1% de dolomita y 1% de feldespato sódico.

Las cantidades de impurificantes no filosilicatos son muy pequeñas, sólo dolomita y feldespatos se encuentran en cantidades de alrededor del 1%, el resto se encuentran a nivel de trazas o cantidades inferiores al 1%. Estos bajos niveles de feldespatos y dolomita no van a afectar de una forma significativa a las cualidades de este preparado.

En cuanto a los filosilicatos, el talco es mayoritario (aproximadamente 90%) existiendo solamente pequeñas cantidades de clorita (aproximadamente 5%) y mica (3%) que tampoco van a inducir modificaciones importantes en las propiedades del talco. No se ha detectado la presencia de minerales interstratificados.

Las cantidades de carbonatos determinadas por volumetría concuerdan con las determinadas por difracción de Rayos X.

Tabla IV.21 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	97.3		
TALCO		92.3	90
CLORITA		4.7	5
MICA		3	3
CUARZO	0.6		<1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	1		1
FELDESPATO SODICO	1.1		1
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		1.1	

< 1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.22 TALCO 22

En la Tabla IV.22 se exponen los resultados del análisis mineralógico de la presente muestra.

En el diagrama de polvo cristalino desorientado se observa la existencia de un 97% de fases filosilicatadas, destacando sólo la presencia de alrededor de un 1% de calcita, y un 1% aproximadamente de feldespato sódico; cuarzo y dolomita se encuentran en cantidades inferiores al 1%.

Las pequeñas proporciones de calcita y feldespato sódico presentes en esta muestra, minimizan los efectos negativos que dichos minerales podrían originar sobre la piel.

Mediante análisis mineralógico de agregado orientado, se comprueba que el talco es el filosilicato mayoritario (aproximadamente el 90% de los filosilicatos y un 88% del total de la muestra), existiendo cantidades moderadas de clorita (aproximadamente un 6%) y mica (aproximadamente un 4%) que no deben plantear problemas de importancia en el uso de esta muestra. Existen también interestratificados a nivel de trazas.

Los datos de calcimetría se ajustan bien a los determinados por difracción de RX

Tabla IV.22 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	97		
TALCO		90.3	88
CLORITA		5.9	6
MICA		3.8	4
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.4		<1
CALCITA	1		1
DOLOMITA	0.5		<1
FELDESPATO SODICO	1.1		1
CO₃Ca EQUIVALENTE		1.5	

< 1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.23 TALCO 23

Los resultados del análisis mineralógico por difracción de RX se exponen en la Tabla IV.23 .

Esta muestra presenta un contenido importante de carbonatos, concretamente de dolomita, como se comprueba en el análisis de polvo desorientado: dolomita (aproximadamente 4%) y calcita (aproximadamente 1%) del total de la muestra.

Esta muestra, junto con la muestra número 10, son las que presentan una mayor proporción de dolomita de todas las estudiadas. La dolomita tiene una dureza considerable (3-4 en la escala Mohs) y puede inducir, junto con la calcita, una elevación del pH sobre la piel; esto unido a la presencia de otros minerales duros como feldespatos podría originar un efecto abrasivo o irritante sobre la piel.

Entre los impurificantes filosilicatos, destaca la existencia de una cantidad importante de mica (aproximadamente el 9%); esta muestra junto con la número 11, son las que mayores concentraciones de mica presentan. La mica es del tipo flogopita, como se deduce por la relación de intensidades relativas de las distintas reflexiones que presenta (10 A, 5.2 A, etc).

La flogopita es una mica de términos magnésicos, se trata de un filosilicato 2:1 con carga laminar de 1 y fórmula estructural $(\text{Si}_3\text{Al})(\text{OH})_2 \text{Mg}_3 \text{K}$. Su dureza es superior a la del talco, (de 2-3 en la escala de Mohs). Además está demostrado que esta mica tiene una potente actividad hemolítica debida a la existencia de una carga laminar fuerte, la

cual provoca una disrupción de las membranas celulares, al contactar con ella. También se ha demostrado que esta mica, es un potente inductor de radicales libres y que el tratamiento con ácido sulfúrico anula esta actividad, por lo que posiblemente se deba a la existencia de metales de transición en su estructura (Holopainen et al. 1990).

No se detecta la presencia de minerales interestratificados en esta muestra.

Tabla IV.23 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	93.8		
TALCO		82	77
CLORITA		8.6	8
MICA		9.4	9
CUARZO	TR		TR
CALCITA	1.2		1
DOLOMITA	3.9		4
FELDESPATO SODICO	1.1		1
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		1.1	

< 1 - No se computa en la sumatoria a 100%. TR - Detectable pero no cuantificable.

Al igual que en la muestra 10, la cantidad de carbonato cálcico equivalente calculado por volumetría es inferior a la cantidad de carbonatos detectada por difracción de RX, ello podría deberse a que los carbonatos de esta muestra se encuentran en forma de dolomita casi totalmente, la cual es más difícilmente atacable por el ácido clorhídrico 6N, necesitando largos períodos de reacción, e incluso calentamiento para que se produzca la reacción total de la misma.

IV.24 TALCO 24

Los resultados del análisis mineralógico de esta muestra se exponen en la Tabla IV.24 . La composición mineralógica total de esta muestra es 66% de talco, 30% de clorita, 4% de mica, <1% de cuarzo y trazas de calcita, dolomita, feldespato sódico y feldespato potásico.

Mediante el análisis de agregado orientado se comprueba la existencia de una impurificación importante de clorita (aproximadamente un 30%) y la presencia de mica (aproximadamente un 4%), e interestratificados a nivel de trazas. Así mismo, se ha detectado la presencia de una elevada cantidad de caolinita, la cual no está genéticamente relacionada con el talco, no habiéndose concretado en el análisis mineralógico de la presente muestra, al considerarse que es un aditivo de esta formulación. La caolinita sólo se ha detectado en esta muestra y en la número 12. En ambos casos, la presencia de caolinita está indicada en el envase.

Está ampliamente demostrada la actividad hemolítica de la caolinita. Dicha actividad, se encuentra asociada entre otras causas, a la existencia de cargas superficiales; si bien está también demostrado que el recubrimiento de la superficie de las partículas con sustancias orgánicas polares, anula esta actividad hemolítica (Oscarson et al 1981,1986; Woodworth et al., 1982; Wallace et al, 1985; 1988).

También se ha demostrado que la caolinita es capaz de generar radicales libres actuando como un agente "Fenton", estando implicado el ión Fe^{2+} presente en su

estructura (por sustitución isomórfica en huecos octaédricos) en dicha reacción (Kennedy et al. 1989).

Los datos de calcimetría concuerdan perfectamente con los datos difractométricos

Tabla IV.24 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	99.7		
TALCO		66	66
CLORITA		30	30
MICA		4	4
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.3		<1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	TR		TR
FELDESPATO SODICO	TR		TR
FELDESPATO POTASICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		<1	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100%. TR - Detectable pero no cuantificable.

IV.25 TALCO 25

Tabla IV.25 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	99.6		
TALCO		97	97
CLORITA		3	3
MICA		TR	TR
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.4		<1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	TR		TR
FELDESPATO SODICO	TR		TR
FELDESPATO POTASICO	TR		TR
MAGNESITA	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		<1	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

En la Tabla IV.25 se muestran los resultados del análisis mineralógico por difracción de RX.

Se trata de un talco muy puro, existiendo sólo trazas o cantidades mínimas de la mayoría de los minerales contaminantes que normalmente acompañan al talco, (cuarzo, calcita, dolomita, feldespato potásico, feldespato sódico, magnesita).

Entre los minerales filosilicatados existe sólo clorita en una proporción pequeña (3%) y trazas de mica e interestratificados. La magnesita solo se ha detectado a nivel de trazas en las muestras 1, 25 y 26.

Los datos de calcimetría se ajustan perfectamente a las cantidades de carbonatos determinadas por difracción de Rayos X.

IV.26 TALCO 26

Tabla IV.26 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	98.8		
TALCO		94	94
CLORITA		6	6
MICA		TR	TR
INTERESTRATIFICADOS		TR	TR
CUARZO	0.3		<1
CALCITA	TR		TR
DOLOMITA	TR		TR
FELDESPATO SODICO	0.5		<1
FELDESPATO POTASICO	0.4		<1
MAGNESITA	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		1.1	

< 1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

Los resultados del análisis mineralógico por difracción de Rayos X se muestran en la Tabla IV.26 .

Es una muestra muy similar a la anterior, con una elevada pureza como se observa en la composición mineralógica total: 94% de talco, 6% de clorita, cuarzo, feldespato sódico y feldespato potásico en cantidades inferiores al 1%, y trazas de mica, calcita, dolomita, magnesita e interstratificados.

Las concentraciones de carbonatos determinadas por volumetría se ajustan perfectamente a las determinadas por difracción de Rayos X.

IV.27 TALCO 27

Tabla IV.27 Análisis mineralógico semicuantitativo (%) y calcimetría (%).

MINERAL	POLVO CRISTALINO	AGREGADO ORIENTADO	TOTAL
FILOSILICATOS	97.1		
TALCO		76.8	75
CLORITA		20.3	20
MICA		2.9	3
INTERESTRATIFICADOS		-	-
CUARZO	0.6		<1
CALCITA	1.1		1
DOLOMITA	1.2		1
FELDESPATO SODICO	TR		TR
FELDESPATO POTASICO	TR		TR
CO ₃ Ca EQUIVALENTE		1.8	

<1 - No se computa en la sumatoria a 100% .

TR - Detectable pero no cuantificable.

En la Tabla IV.27 se exponen los resultados del análisis mineralógico por difracción de Rayos X.

En el diagrama de polvo cristalino observamos que calcita y dolomita son los únicos minerales no filosilicatos a tener en cuenta, presentándose ambos en bajas concentraciones de alrededor del 1%, cuarzo y feldespatos (los minerales con mayor dureza) se encuentran en cantidades despreciables.

Sin embargo, entre los minerales filosilicatos existe una importante cantidad de clorita (aproximadamente 20%), siendo la concentración de talco de aproximadamente el 75%. La mica se encuentra en pequeñas cantidades (3%). No se detectaron minerales interstratificados.

Los datos de calcimetría se ajustan bastante bien a las cantidades de carbonatos determinadas por difracción de Rayos X.

IV.28 CONSIDERACIONES GENERALES Y ANALISIS MINERALOGICOS MEDIOS

El estudio mineralógico realizado ha puesto de manifiesto que en muchas de las muestras, se encuentra presente la clorita. Este mineral se identifica y diferencia de otras fases filosilicatadas en los diagramas de agregado orientado, verificando solvataciones con Etilénglicol y Dimetilsulfóxido (no hincha) y con el tratamiento térmico (no colapsa).

En la exposición de resultados y discusión anteriores se apuntaba la presencia de fases interestratificadas y en algunos casos se advertía sobre su comportamiento en los tratamientos de agregado orientado. En el resto de los casos se trata se fases que no solvatan, ni colapsan, pudiendo ser, y ello será objeto de investigaciones posteriores, Mica-clorita o Talco-clorita. Nos inclinamos hacia la segunda posibilidad por las relaciones paragenéticas del talco con la clorita, donde incluso en muchas ocasiones aparecen los edificios cristalinos de ambos, mezclados por dominios, visibles en lámina delgada (Acosta 1979).

El conjunto de impurezas detectadas, cuarzo, feldespatos, carbonatos, mica, clorita, como más importantes, serán fases relacionadas paragenéticamente con el talco. Es decir, originadas o mantenidas en el mismo proceso de formación del talco, y que coexisten con él en el yacimiento. Remitimos al lector al capítulo de génesis en el que como minerales acompañantes en las reacciones, se citan muchos de los minerales detectados en las muestras.

Con respecto a la consideración que las diversas impurezas tienen para las farmacopeas pueden establecerse tres grupos de ellas:

1) Consideradas y prohibida su presencia específicamente por las farmacopeas. Tal es el caso de los carbonatos.

2) Consideradas inespecíficamente por las farmacopeas al aplicar los test de identificación del talco en los que pueden quedar incluidas. Tal podría ser el caso de las cloritas o micas, que cumplen la reacción de silicatos y son de cristales laminares.

3) No consideradas por las farmacopeas como cuarzo, feldespatos.

En la discusión precedente se han puesto de manifiesto los posibles efectos nocivos o desfavorables de cada una de ellas.

El estudio mineralógico por difracción de Rayos X es altamente específico para la identificación de todas las impurezas, determinando no sólo su presencia inequívoca sino también su proporción.

Agrupando las muestras por países, podemos calcular una composición media de este tipo de preparados en cada país (Tabla IV.28).

Aunque el muestreo realizado ha sido limitado, y no hay equivalencia en cuanto al número de muestras de cada país, podemos realizar una serie de consideraciones generales.

Tabla IV.28 Composición mineralógica media por países.

	G.B.	Francia	Andorra	Italia	Portugal	Alemania	Bélgica
Talco	86	46	56	89	72	96	84
Clorita	10	49	39	7	19	4	15
Mica	3	3	3	3	7	Tr	Tr
Cuarzo	<1	1	<1	<1	<1	<1	<1
Calcita	<1	<1	1	<1	<1	Tr	Tr
Dolomita	1	1	1	<1	2	Tr	1
Feld.Na	Tr	Tr	<1	1	<1	<1	-
Feld.K	Tr	-	Tr	-	Tr	<1	-
Otros	-	-	-	-	-	Mag.	-
CO ₃ Ca(eq)	2.39	<1	2.27	1	<1	Intr.	-

G.B. - Gran Bretaña. Intr. - Interstratificados. Mag. - Magnesita.

Los talcos de origen francés son los que menor pureza presentan encontrándose la concentración media de talco por debajo de 50% y siendo el principal mineral impurificante las cloritas. También se encuentran cuarzo y carbonatos aunque en bajas proporciones.

Las muestras de Andorra y Portugal presentan así mismo un bajo nivel de pureza con una concentración media de talco del 56% y 72% respectivamente. La clorita se

encuentra en una concentración media elevada del 39% en los talcos procedentes de Andorra y un 19% para los portugueses.

Por el contrario las muestras de mayor pureza son las de origen alemán con una concentración media de talco del 96% y una pequeña cantidad de clorita del 4%. El resto de los minerales impurificantes se encuentran en muy bajas proporciones o trazas.

Los talcos ingleses son en general bastante puros (excepto la muestra número 9) con una concentración media de talco del 86%. En algunas muestras (número 2, 7 y 10) existe una cantidad considerable de carbonatos.

Las muestras procedentes de Italia y Bélgica son igualmente de elevada pureza, con una proporción media de talco del 88 y 84% respectivamente.

Podríamos calcular asimismo una composición media para el conjunto de los talcos europeos muestreados en el presente estudio, resultando unos valores de: 75% de talco, 20% de clorita, 3% de mica, < 1% de cuarzo, 1% de calcita, 1% de dolomita y trazas de feldespatos.

Los datos de composición de polvos de talco de origen español (12 muestras) publicados por Delgado Calvo-Flores y col. 1985, arrojan una composición media del 79% de talco, 12% de clorita, 5% de calcita, 3% de dolomita y 1% de cuarzo. Según esta composición media los talcos españoles serían de mayor pureza que los talcos franceses, de Andorra y de Portugal y de inferior calidad que los alemanes, ingleses y belgas.

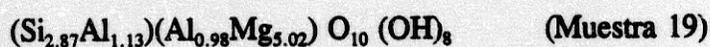
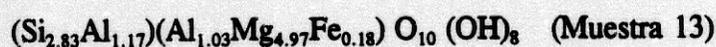
Comparando los anteriores valores de composición media de los talcos españoles y talcos europeos, habría que decir que en general los talcos españoles tendrían un mayor contenido en talco, menor cantidad de clorita y mayores niveles de carbonatos que la media de los talcos europeos.

IV.29 DETERMINACION DEL TIPO DE CLORITAS.

La reiterada presencia de las cloritas y su elevada proporción en algunas muestras de polvos de talco (muestras numero 7,9,12,13,14,15,16,18,19,20,24 y 27), como se deduce del análisis mineralógico semicuantitativo por difracción de Rayos X, hace necesario y conveniente un estudio más profundo de las mismas.

Como ya se ha indicado, algunas cloritas pueden ejercer un efecto nocivo sobre la salud, derivado de su contenido en metales pesados o de transición. La existencia de estos metales pesados, puede obtenerse a partir de las fórmulas estructurales, deducidas de la relación entre la composición química y los espaciados interplanares (001) en los difractogramas de Rayos X de agregado orientado.

La fórmula estructural para media celdilla unidad en las cloritas de muestras 13 y 19, elegidas por ser las de mayor contenido en estas fases, son respectivamente:



Según estas fórmulas estructurales, se trataría de cloritas tipo "clinocloros" (Hey, 1954; Foster, 1962; Bayliss, 1975), los riesgos de toxicidad son bajos al presentar esencialmente Al y Mg.

En el caso de la clorita de la muestra 13, que tiene un pequeño contenido de hierro, hemos determinado el valor del parámetro b_0 , que resulta 9.219 Å, corroborando

que es una clorita trioctaédrica magnésica, con sólo pequeñas cantidades de metales de transición, lo cual confirma de nuevo su bajo riesgo.

V.- ESTUDIO CON MICROSCOPIO ELECTRONICO DE BARRIDO

El estudio con el microscopio electrónico de barrido se ha dirigido fundamentalmente, hacia una observación general de las muestras número 8, 13, 18, y 22, que incluye los aspectos relacionados con la superficie y tridimensionalidad de los granos minerales, como son: forma de las partículas, exfoliación (apilamiento) textura y posible reconocimiento.

Las fotografías 0001 y 0004 correspondientes al talco 18 ponen de manifiesto la presencia de minerales distintos al talco y que ya han sido detectados mediante difracción de RX. La fotografía 0001 es de un grano de carbonato con forma externa romboédrica (forma h0hl) aunque algo fragmentado y exfoliado debido a la molienda.

La foto 0004 parece de un grano de feldespato aunque por ser sus sistemas de exfoliación menos perfectos que los de carbonato aparece mas masivo.

Hay que resaltar por último que los tamaños alcanzados en la molienda para estos granos son de una 20 μm .

Las fotografías 0008 y 0016 correspondientes al talco 13 pertenecen a cristales de filosilicatos de una composición indiscernible entre talco y clorita aunque próxima a ésta última. Se observa que existen partículas con morfología elongada, con una relación largo/ancho aproximadamente de 3/1 o superior, que según algunos autores serían consideradas como fibras. Esta muestra presenta cantidades muy importantes de clorita y la observación microscópica demuestra también el mismo hecho. Los cristales de clorita en el polvo molido son de formas planas, las laminas exfoliadas son gruesas, a diferencia

de las de talco que bajo molienda se curvan fácilmente y presentan espesores más pequeños. La causa de ello se puede atribuir a las diferencias estructurales. La clorita tiene una estructura más compacta con enlaces entre las láminas 2:1 más fuertes; la interlámina es una capa octaédrica y el enlace lámina interlámina es por puentes de hidrógeno. En el talco, las fuerzas de unión entre láminas son residuales, no existe interlámina, con lo que las exfoliaciones, curvaturas, etc., están favorecidas.

Las afirmaciones anteriores para el caso del talco quedan ilustradas en las fotografías 0018 y 0020 pertenecientes a la muestra número 8. Esta muestra, de gran pureza en talco, tiene una morfología de partículas subredondeadas curvadas, con estructura interna en capas que se exfolian o desescaman. Este último fenómeno justifica plenamente algunas de las principales propiedades por las que el talco es utilizado: con el roce sobre la piel, estas formas se irán exfoliando o desescamando y absorbiendo la energía de los movimientos, por lo que actuarán como lubricantes.

Las fotografías del talco 22 (0022 y 0024) apoyan todos los comentarios que hemos realizado sobre las muestras anteriores. La fotografía 0022 es una partícula de talco con morfología debida a la molienda: laminas curvadas, muy exfoliada, habiendo casi perdido su integridad como partícula.

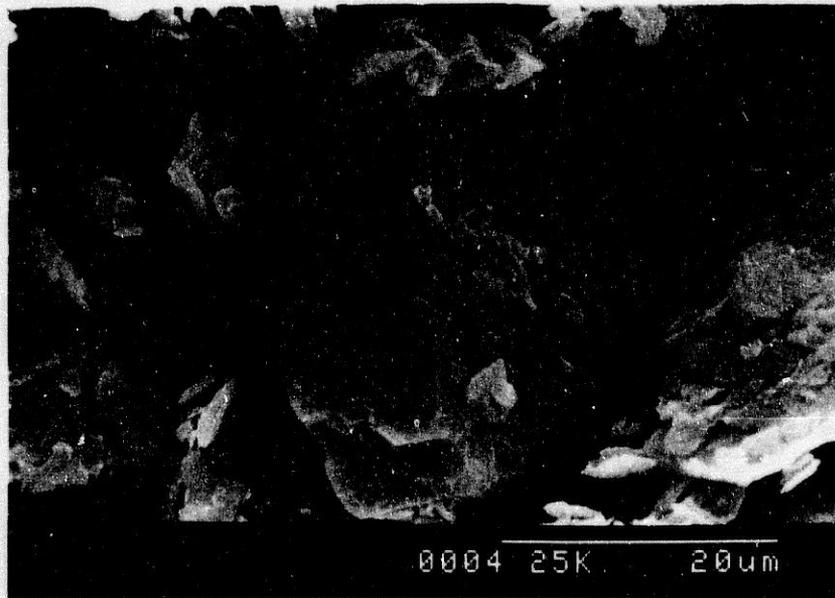
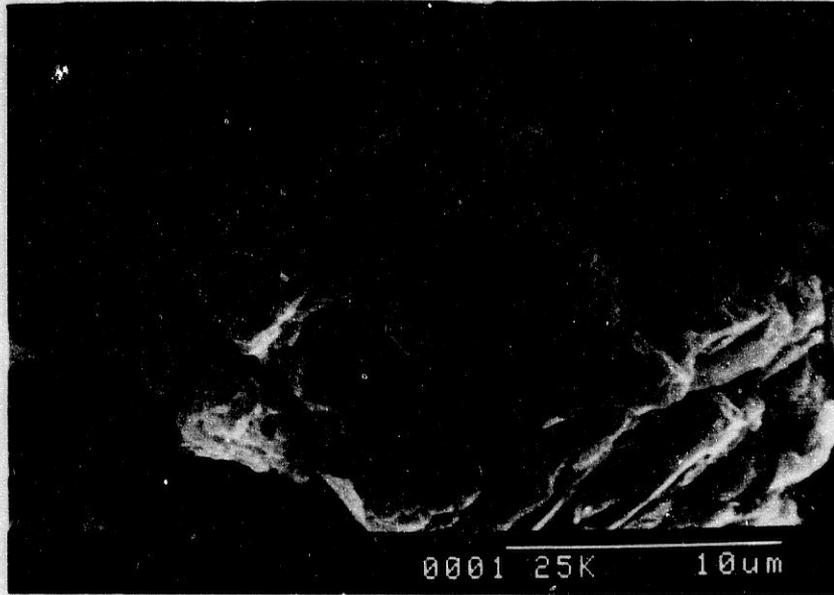
La fotografía 0024 es de un grano de carbonatos, demostrado por su forma romboédrica y las exfoliaciones así mismo con estas direcciones. Esta partícula puede tener una relación de dimensiones largo/ancho aproximada de 3/1, que algunos autores asignan como morfología fibrilar y por lo tanto potencialmente cancerígena, sin embargo

los carbonatos, en principio, no han sido descritos como minerales particularmente tóxicos o cancerígenos.

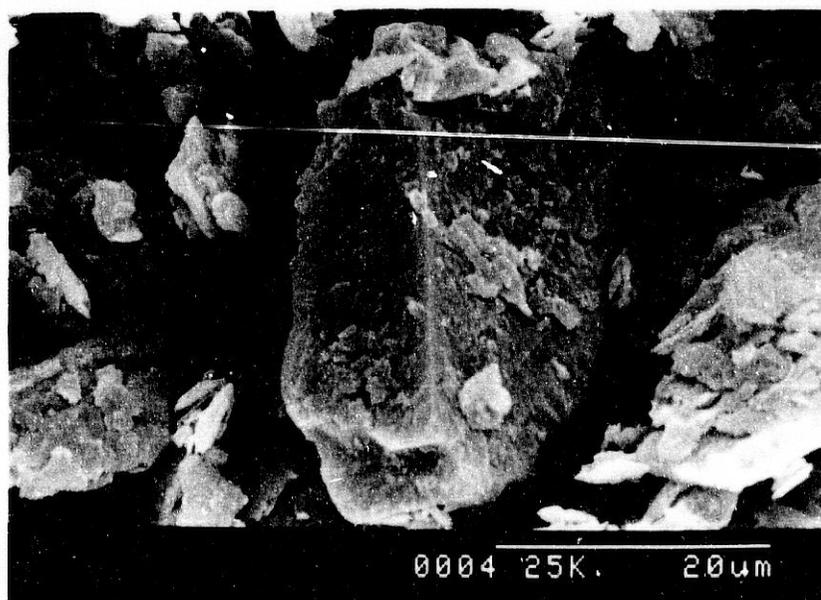
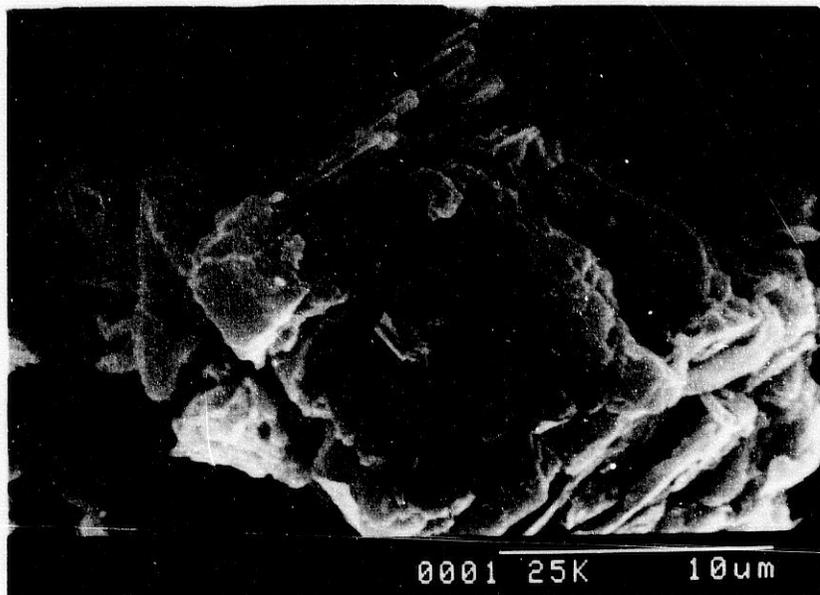
El capítulo de observaciones con microscopía electrónica de barrido, corrobora por tanto la presencia de impurezas minerales e ilustra sobre el papel lubricante del talco cuando es empleado para uso tópico.

Además pone en duda las relaciones de dimensiones (largo/ancho) 3/1 que algunos autores marcan para las fibras minerales, con el objeto de investigar la actividad cancerígena de los polvos. Partículas de carbonatos o de cloritas, ambos minerales no cancerígenos, aparecen con estas dimensiones.

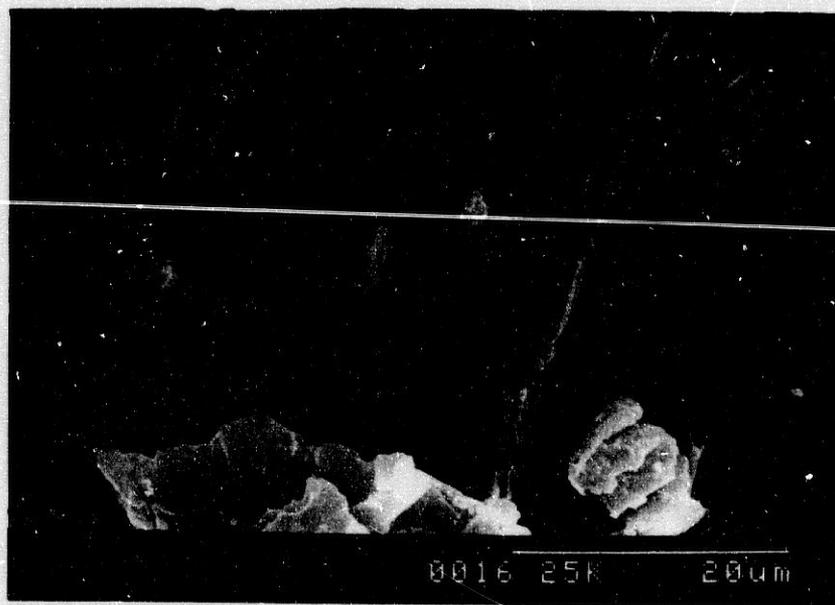
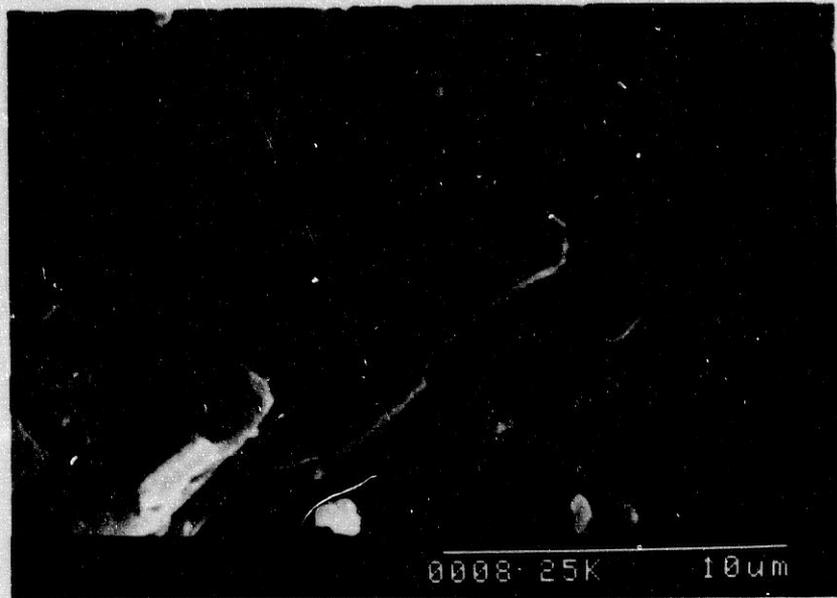
Fotografias del Talco 18



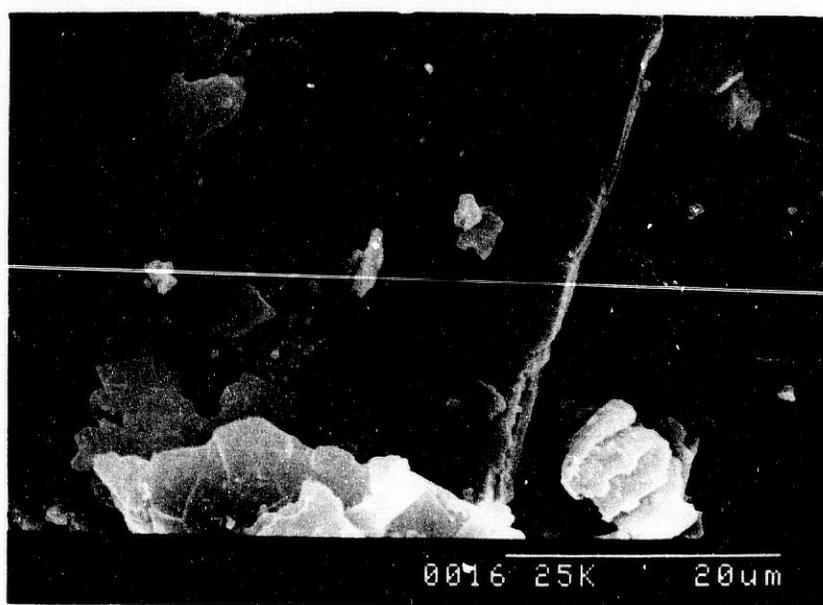
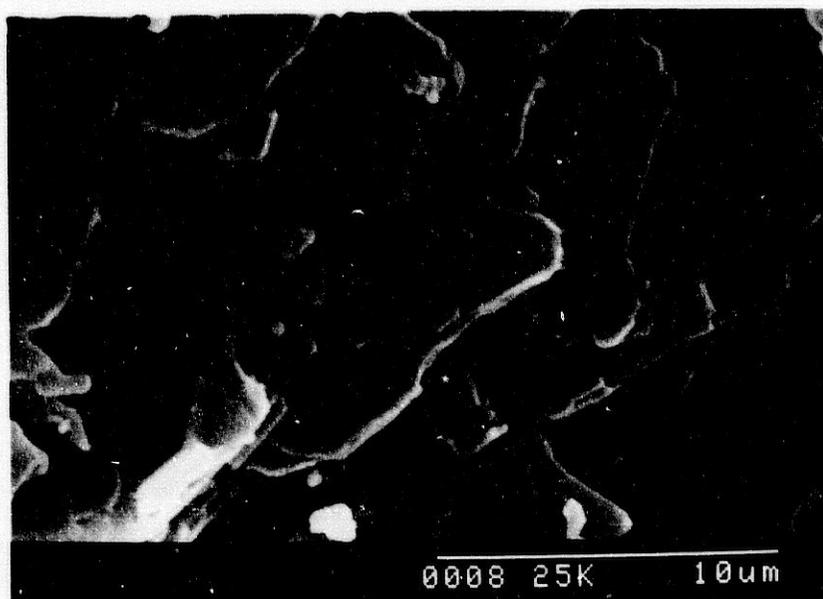
Fotografias del Talco 18



Fotografias del Talco 13



Fotografias del Talco 13



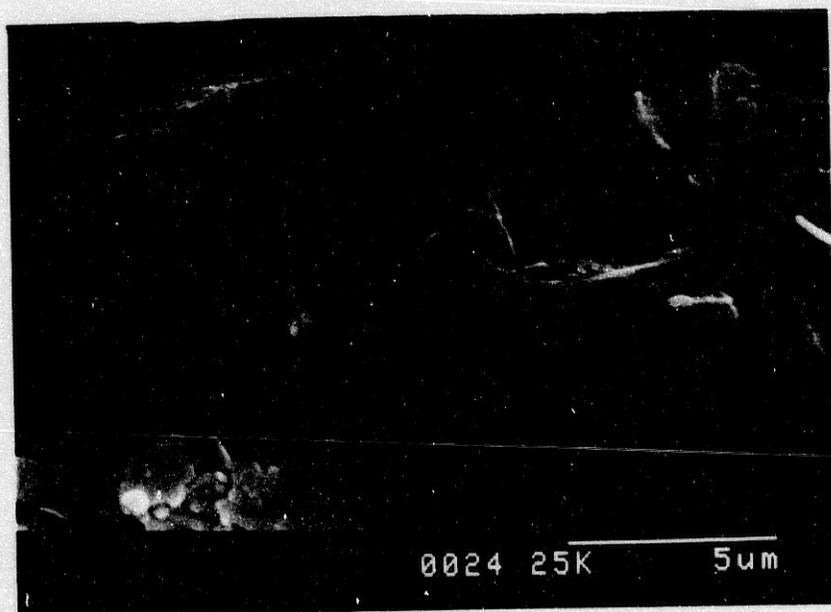
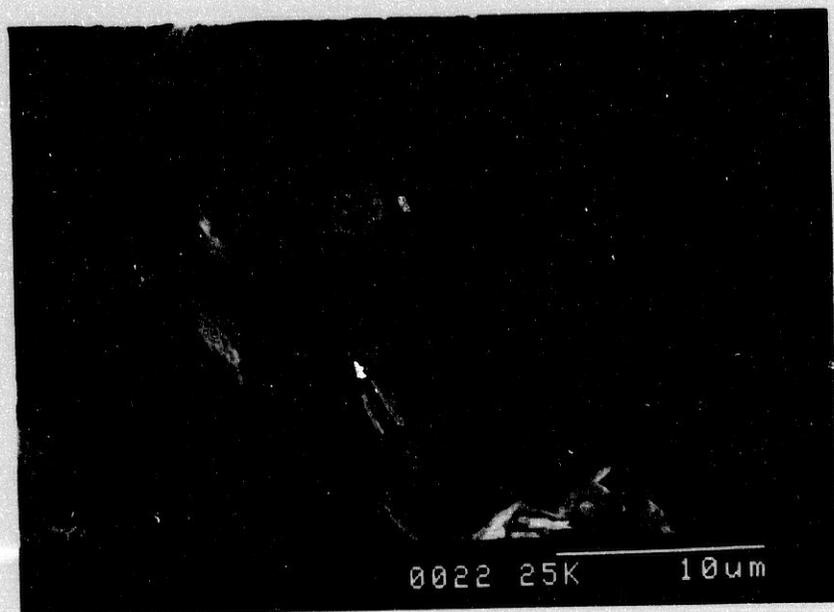
Fotografias del Talco 8



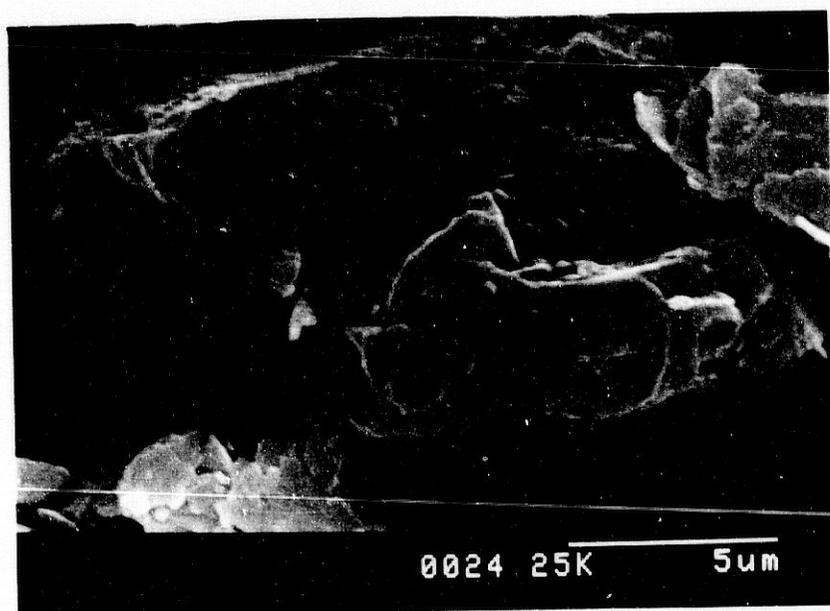
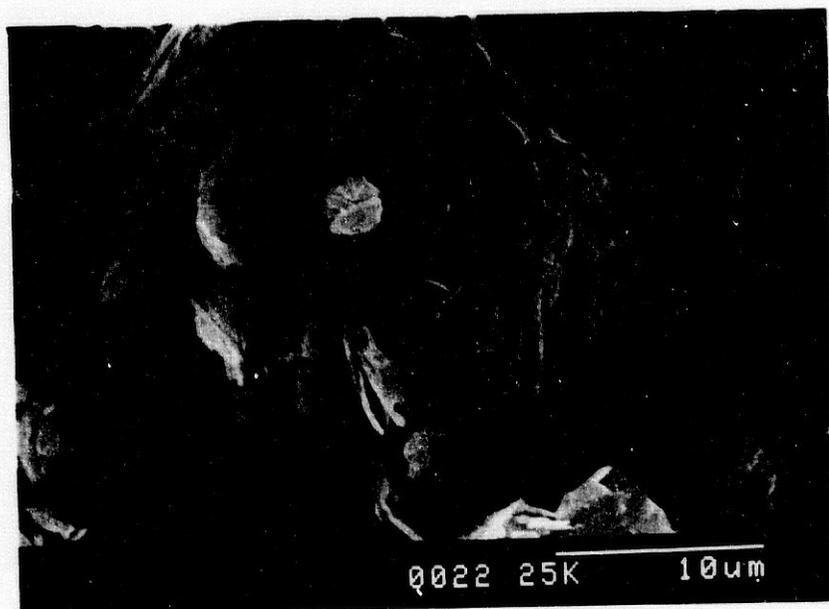
Fotografias del Talco 8



Fotografias del Talco 22



Fotografias del Talco 22



**VI.- MICROMORFOLOGIA Y MICROMORFOMETRIA MEDIANTE ANALISIS
DE IMAGEN**

Como fase previa al estudio micromorfológico y micromorfométrico del talco 2, mediante MEB y análisis de imagen, se procedió al análisis granulométrico por el método de la pipeta de Robinson y a la extracción de fracciones granulométricas.

Arroja los siguientes resultados para Talco 2:

28% de arena fina,

62% de limo,

10% de arcilla.

Es una muestra muy rica en limo, que junto a la arcilla suponen que mas del 70% del peso de misma es de un tamaño inferior a $20 \mu\text{m}$, aportando un primer resultado de la idoneidad como polvo farmacéutico, al ser bastante cercano en tamaño al rango coloidal y paracoloidal ($0.1-10 \mu\text{m}$).

El talco es un mineral masivo, por lo que es tamaño de partícula final de la muestra va a depender de la eficacia del sistema de molienda y pulverización utilizado en las industrias de transformación del talco. La distribución granulométrica de la muestra va a tener una influencia notable en las características físicas y fisicoquímicas de la misma, tales como lubricación, superficie específica, capacidad de absorción etc...

VI.1 RESULTADOS DEL ANALISIS DE IMAGEN DE LA FRACCION ARCILLA.

La Tabla VI.1 muestra los valores estimados de los distintos estadísticos para cada uno de los parámetros morfométricos utilizados.

Dmax, Dmin, área y perímetro, presentan una distribución no normal con sesgo a la derecha (sesgos alrededor de 2, excepto en el área que es de 5.295). El parámetro de forma, presenta así mismo una distribución no normal pero con sesgo a la izquierda (-1.749).

Todas las distribuciones son leptocúrticas, con valores de curtosis entre 5 y 6 , excepto en el caso del parámetro área cuya distribución es muy apuntada (curtosis = 43.493).

En cuanto a la variabilidad de los distintos parámetros en la muestra, es pequeña para el parámetro de forma (C.V. = 0.089) lo cual indica una gran homogeneidad en cuanto a forma de las partículas. Esta pequeña variabilidad y el valor medio para el parámetro de forma de 0.773, indica una morfología dominante de tipo elipsoidal o ligeramente elongada de las partículas de arcilla (el valor 1, correspondería a la morfología circular).

Dmin (CV=0.660), Dmax (CV=0.711) y perímetro (CV=0.693), presentan una mayor variabilidad; siendo el parámetro área (CV=1.668) el que mayor variabilidad presenta.

Se han representado solo los histogramas de frecuencias de D_{max} , D_{min} y parámetro de forma (Figuras VI.1.1 ; VI.1.2 y VI.1.3).

Considerando el D_{max} o D_{min} como estimadores del tamaño de las partículas se observa que existe en esta fracción arcilla una proporción considerable de partículas con un tamaño que correspondería al limo ($2-20\mu m$).

Esta contaminación de partículas de mayor tamaño puede explicarse por la morfología laminar de las partículas de talco, tal como hemos demostrado en el capítulo de MEB, que impide el cumplimiento correcto de la ley de Stokes que supone partículas esféricas.

El valor medio del parámetro D_{max} es 1.732 que se encuentra próximo al límite inferior de la fracción limo ($2-20\mu m$).

Tabla VI.1 Parámetros estadísticos del análisis morfométrico de la fracción arcilla.

	Diámetro máximo	Diámetro mínimo	Parámetro de forma	Area	Perímetro
Media	1.732	1.235	0.773	2.232	5.034
Mediana	1.437	1.030	0.788	1.062	4.120
Moda	1.150	0.679	0.809	0.187	2.787
Varianza	1.520	0.671	0.005	13.859	12.173
Desviación estandar	1.233	0.819	0.069	3.723	3.489
C.V.	0.711	0.660	0.089	1.668	0.693
Curtosis	6.767	5.382	5.171	43.493	2.256
Sesgo	2.101	1.914	-1.749	5.295	2.058
Rango	10.183	6.460	0.554	49.661	27.627
Mínimo	0.325	0.102	0.338	0.052	0.961
Máximo	10.508	6.562	0.892	49.713	28.588
Suma	2218.880	1581.709	990.767	2858.787	28.588

Nº Partículas estudiadas = 1281

C.V. - Coeficiente de Variación

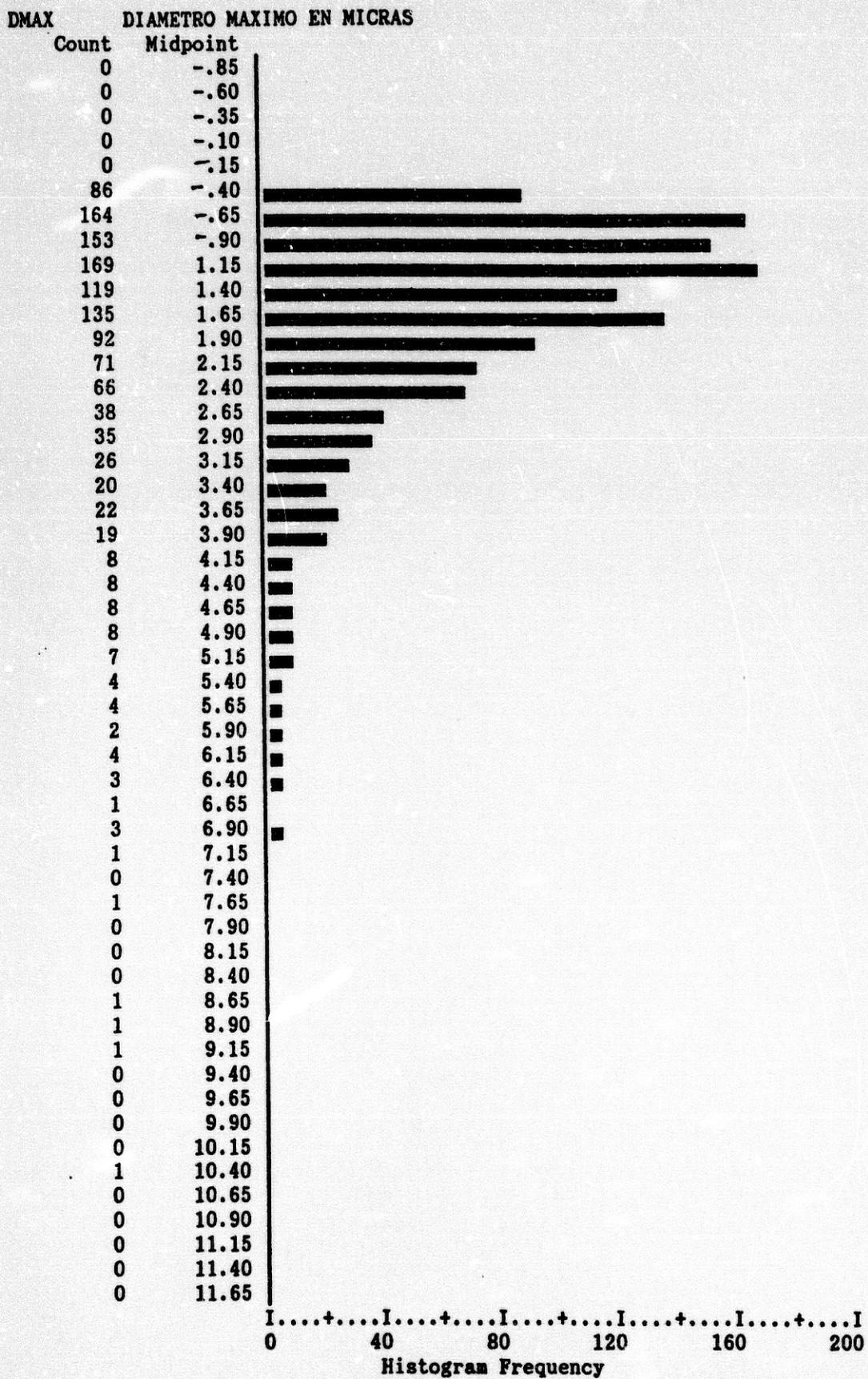


Figura VI.1.1 Distribución de frecuencias del Diámetro Máximo. Arcilla del Talco 2.

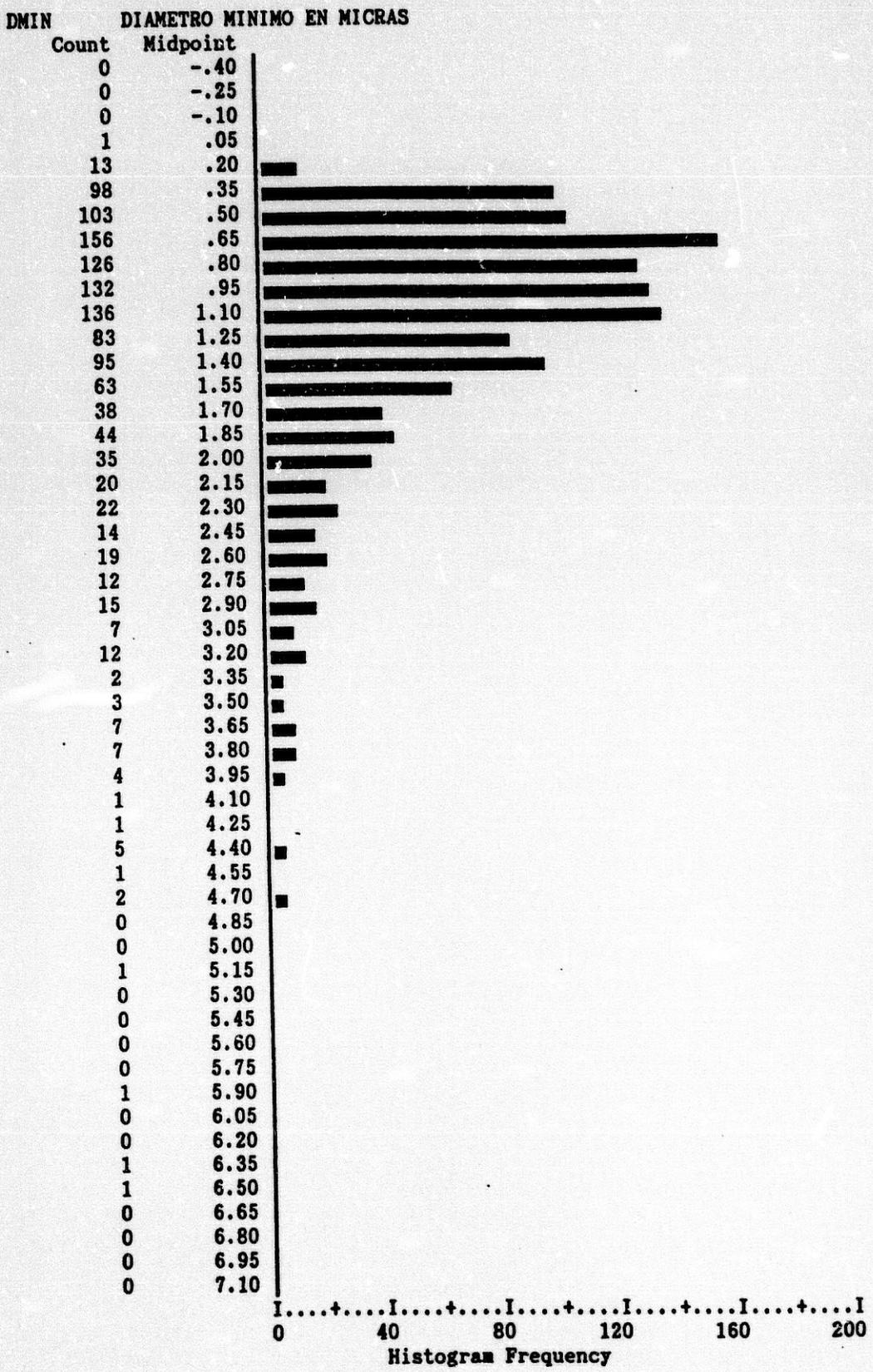


Figura VI.1.2 Distribución de frecuencias del Diámetro Mínimo. Arcilla del Talco 2.

VI.2 RESULTADOS DEL ANALISIS DE IMAGEN DE LA FRACCION LIMO.

La Tabla VI.2 muestra los valores estimados de los distintos estadísticos para cada uno de los parámetros morfométricos utilizados.

Igual que ocurre en la fracción arcilla, todos los parámetros presentan distribuciones no normales, con sesgo a la derecha (con un valor alrededor de 1.5 en D_{max} , D_{min} y perímetro y un valor de 4.276 para el área) excepto en el caso del parámetro de forma que presenta sesgo a la izquierda (-1.528).

Así mismo, todas las distribuciones son leptocúrticas, si bien los valores de curtosis son menores que los correspondientes a la fracción arcilla. El área presenta la distribución más apuntada (curtosis=25.909), igual que ocurre en la fracción arcilla.

El parámetro de forma presenta una baja variabilidad (C.V.=0.097) aunque ligeramente superior a la que presenta dicho parámetro en la fracción arcilla, lo cual indica la existencia de una gran homogeneidad en cuanto a la morfología de las partículas. D_{max} (C.V.=0.582), D_{min} (C.V.=0.589) y perímetro (C.V.=0.581) presentan una variabilidad moderada. El área es el parámetro que mayor variabilidad presenta (C.V.=1.342). En todos estos parámetros, el coeficiente de variabilidad es ligeramente inferior al correspondiente valor en la fracción arcilla.

Observando los histogramas de frecuencias (Figura VI.2.1; Figura VI.2.2 y Figura VI.2.3), tanto del D_{max} como del D_{min} , se observa la existencia en esta fracción limo,

de unas pequeñas proporciones de partículas con tamaño correspondiente a arcilla ($< 2\mu\text{m}$), así como correspondientes a arenas finas (20-200 μm). La contaminación de partículas de tamaño arcilla en la fracción limo, podría explicarse por los fenómenos de adherencia de las partículas de arcilla a la superficie de las partículas de limo durante el proceso de separación de las fracciones granulométricas, y también a que el agotamiento de la arcilla en las sucesivas extracciones no es total.

El valor medio del parámetro D_{max} , es 9.494, muy próximo al valor teórico medio de la fracción limo (11 μm).

En cuanto a la morfología de las partículas, el parámetro de forma presenta un valor medio de 0.760, muy similar al que presenta la fracción arcilla y que correspondería a una morfología ligeramente elongada, existiendo además una gran homogeneidad en la muestra como se ha indicado anteriormente.

Tabla VI.2 Parámetros estadísticos del análisis morfométrico de la fracción limo.

	Díámetro máximo	Díámetro mínimo	Parámetro de forma	Area	Perímetro
Media	9.494	6.525	0.760	58.977	27.194
Mediana	8.647	5.894	0.774	37.750	25.120
Moda	2.453	5.385	0.740	20.858	10.823
Varianza	30.488	14.780	0.006	6266.237	249.789
Desviación estandar	5.522	3.844	0.074	79.160	15.805
C.V.	0.582	0.589	0.097	1.342	0.518
Curtosis	2.554	5.309	3.505	25.909	3.803
Sesgo	1.253	1.713	-1.528	4.276	1.458
Rango	34.326	27.191	0.493	740.618	105.230
Mínimo	1.533	0.385	0.385	0.888	4.467
Máximo	35.859	27.576	0.878	741.506	109.697
Suma	4386.298	3014.742	350.921	27247.297	12563.427

Nº Partículas estudiadas = 462

C.V. - Coeficiente de Variación

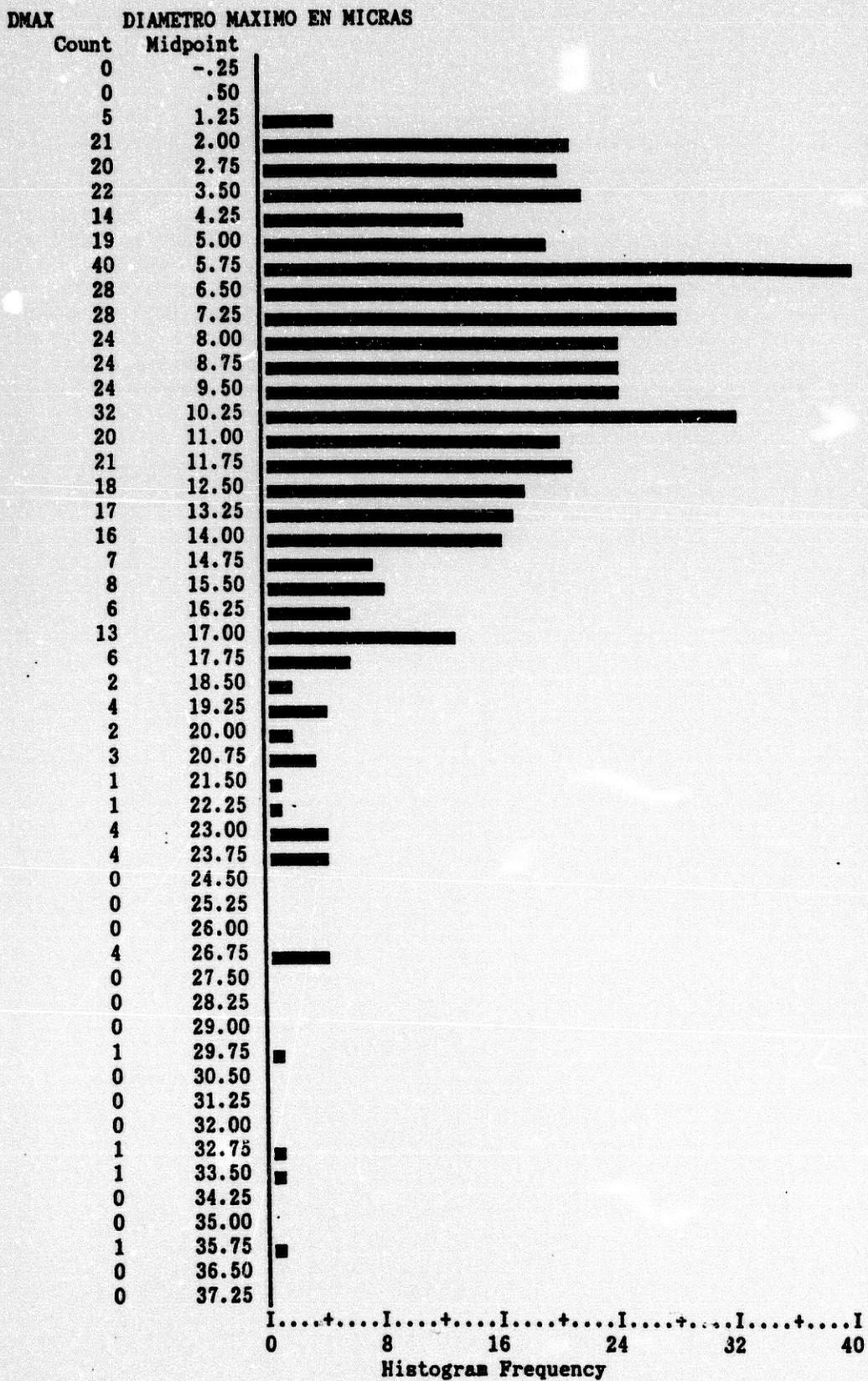


Figura VI.2.1 Distribución de frecuencias del Diámetro Máximo. Limo del Talco 2.

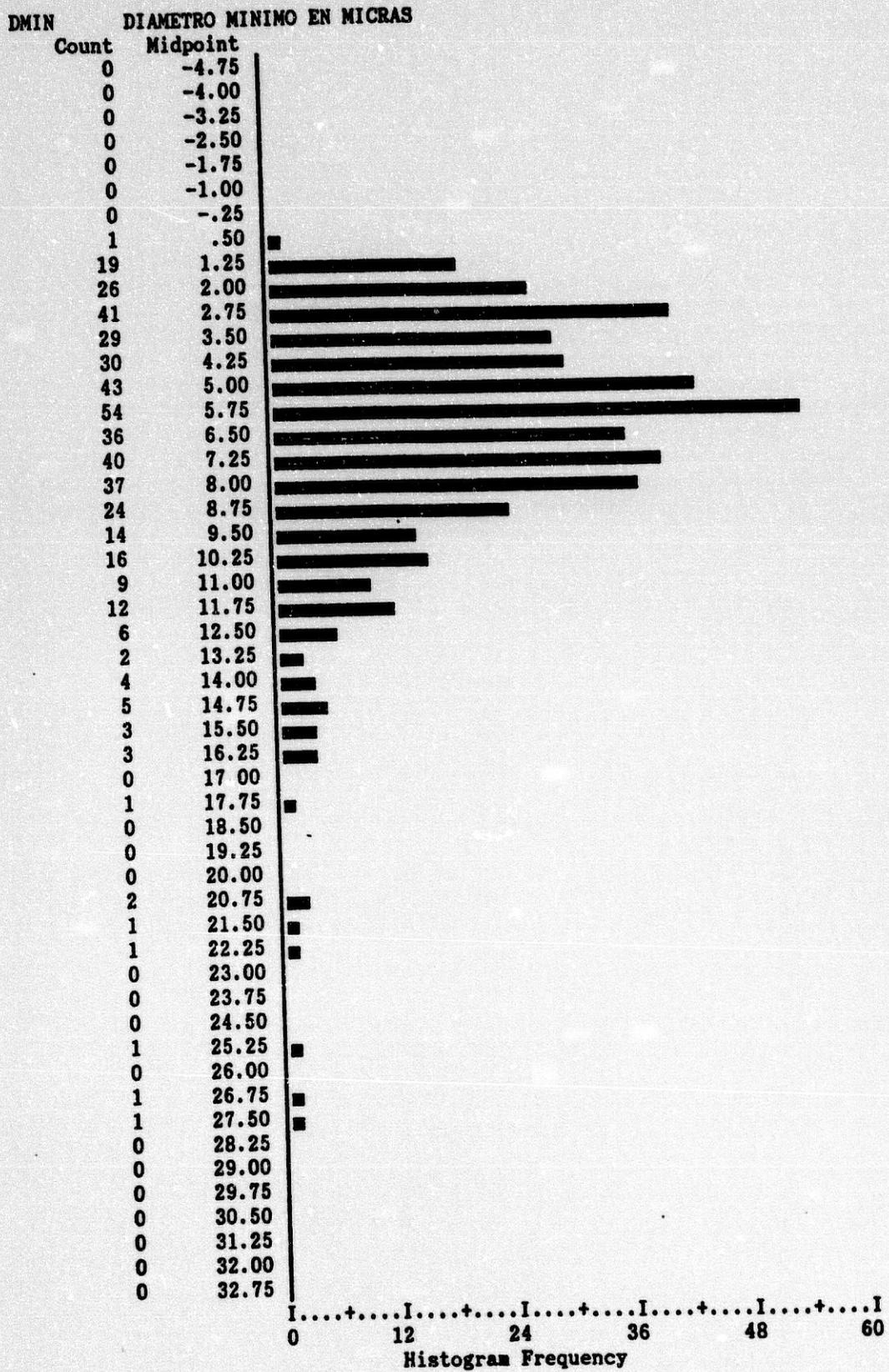


Figura VI.2.2 Distribución de frecuencias del Diámetro Mínimo. Limo del Talco 2.

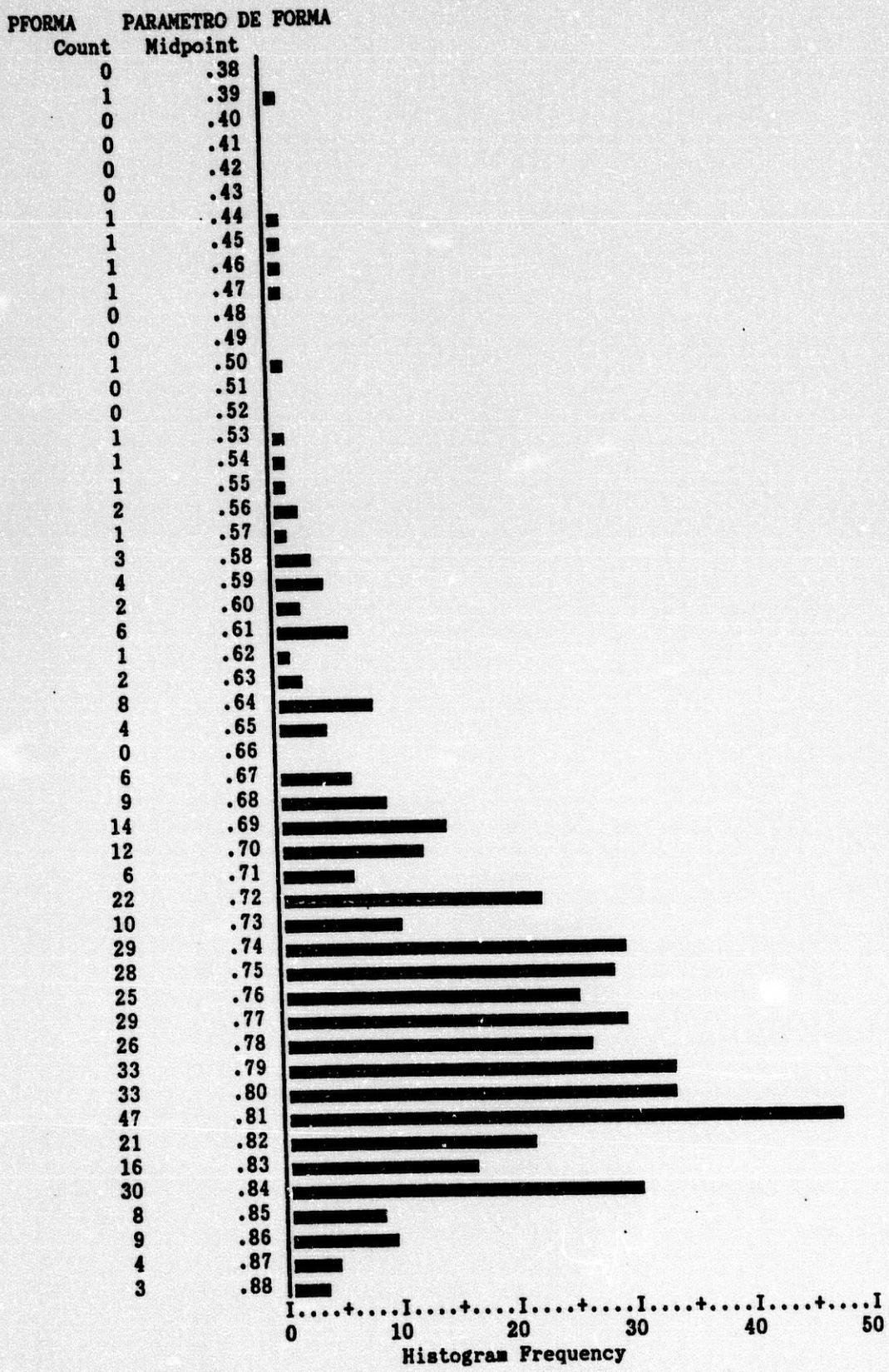


Figura VI.2.3 Distribución de frecuencias del Parámetro de Forma. Limo del Talco 2.

VI.3 RESULTADOS DEL ANALISIS DE IMAGEN DE LA FRACCION ARENA.

La Tabla VI.3 muestra los valores estimados de los distintos estadísticos para cada uno de los parámetros morfométricos utilizados.

Todos los parámetros presentan distribuciones no normales, con sesgo a la derecha (con un valor entre 0.6 y 0.8) en Dmax, Dmin y perímetro y un valor de 1.720 para el área) excepto en el caso del parámetro de forma que presenta sesgo a la izquierda (-1.129).

En esta fracción, algunos parámetros como Dmax y perímetro presentan una distribución platicúrtica con valores del coeficiente de curtosis de -0.253 y -0.092 respectivamente. El resto de los parámetros presentan distribuciones leptocúrticas, con valores de coeficiente de curtosis de 0.303 para Dmin, 2.282 para el parámetro de forma, y 4.412 para el área.

Los parámetros Dmax y Dmin, presentan una distribución bimodal, como se observa en el histograma de frecuencias, lo cual indica la existencia de partículas con diferentes litologías (como se comprueba en el análisis mineralógico de esta fracción). En la fracción limo también parecía observarse una bimodalidad, si bien, no tan clara como en esta fracción.

El parámetro de forma presenta una baja variabilidad (C.V.=0.120) aunque ligeramente superior a la que presenta dicho parámetro en la fracción limo, lo cual indica la existencia de una gran homogeneidad en cuanto a la morfología de las partículas. Dmax

(C.V.=0.500), D_{min} (C.V.=0.509) y perímetro (C.V.=0.502) presentan una variabilidad moderada. El área es el parámetro que mayor variabilidad presenta (C.V.=0.937). En todos estos parámetros, el coeficiente de variabilidad es ligeramente inferior al correspondiente valor en la fracción limo.

Observando los histogramas de frecuencias (Figura VI.3.1; Figura VI.3.2 y Figura VI.3.3), tanto del D_{max} como del D_{min} , comprobamos en la fracción arena fina, la existencia de unas considerables proporciones de partículas con tamaño correspondiente a limo ($2-20\mu m$). Esta contaminación de partículas de tamaño limo en la fracción arena, podría explicarse por fenómenos de agregación de las partículas de limo para dar pseudoarenas, y también a un agotamiento incompleto del limo en las sucesivas extracciones.

El valor medio del parámetro D_{max} , es 28.422, próximo al límite inferior de la fracción arena fina ($20-200\mu m$).

En cuanto a la morfología de las partículas, el parámetro de forma presenta un valor medio de 0.728, muy similar al que presentan las fracciones limo y arcilla, y que correspondería a una morfología ligeramente elongada, existiendo además una gran homogeneidad en la muestra como se ha indicado anteriormente.

El número de partículas contado es en total de 2360, suficiente en muestras con tamaño de partículas entre 1 y $500\mu m$ (Fils 1971). En nuestro caso el rango total es mucho menor y además se ha separado previamente a la población en tres fracciones más homogéneas, por lo que la representatividad de las medidas es mucho mayor.

Tabla VI.3 Parámetros estadísticos del análisis morfométrico de la fracción arena.

	Diámetro máximo	Diámetro mínimo	Parámetro de forma	Area	Perímetro
Media	28.422	19.413	0.728	475.314	82.175
Mediana	26.615	18.582	0.740	360.996	77.931
Moda	10.245	10.015	0.717	410.847	30.498
Varianza	201.703	97.813	0.008	198294.523	1703.030
Desviación estandar	14.202	9.890	0.088	445.303	41.268
C.V.	0.500	0.509	0.120	0.937	0.502
Curtosis	-0.253	0.303	2.282	4.412	-0.092
Sesgo	0.264	0.733	-1.129	1.720	0.663
Rango	70.677	60.937	0.620	2905.877	205.501
Mínimo	10.015	1.515	0.258	17.792	26.345
Máximo	80.692	62.452	0.878	2923.669	231.846
Suma	17536.244	11977.619	449.261	293268.885	50701.999

Nº Partículas estudiadas = 617

C.V. - Coeficiente de Variación

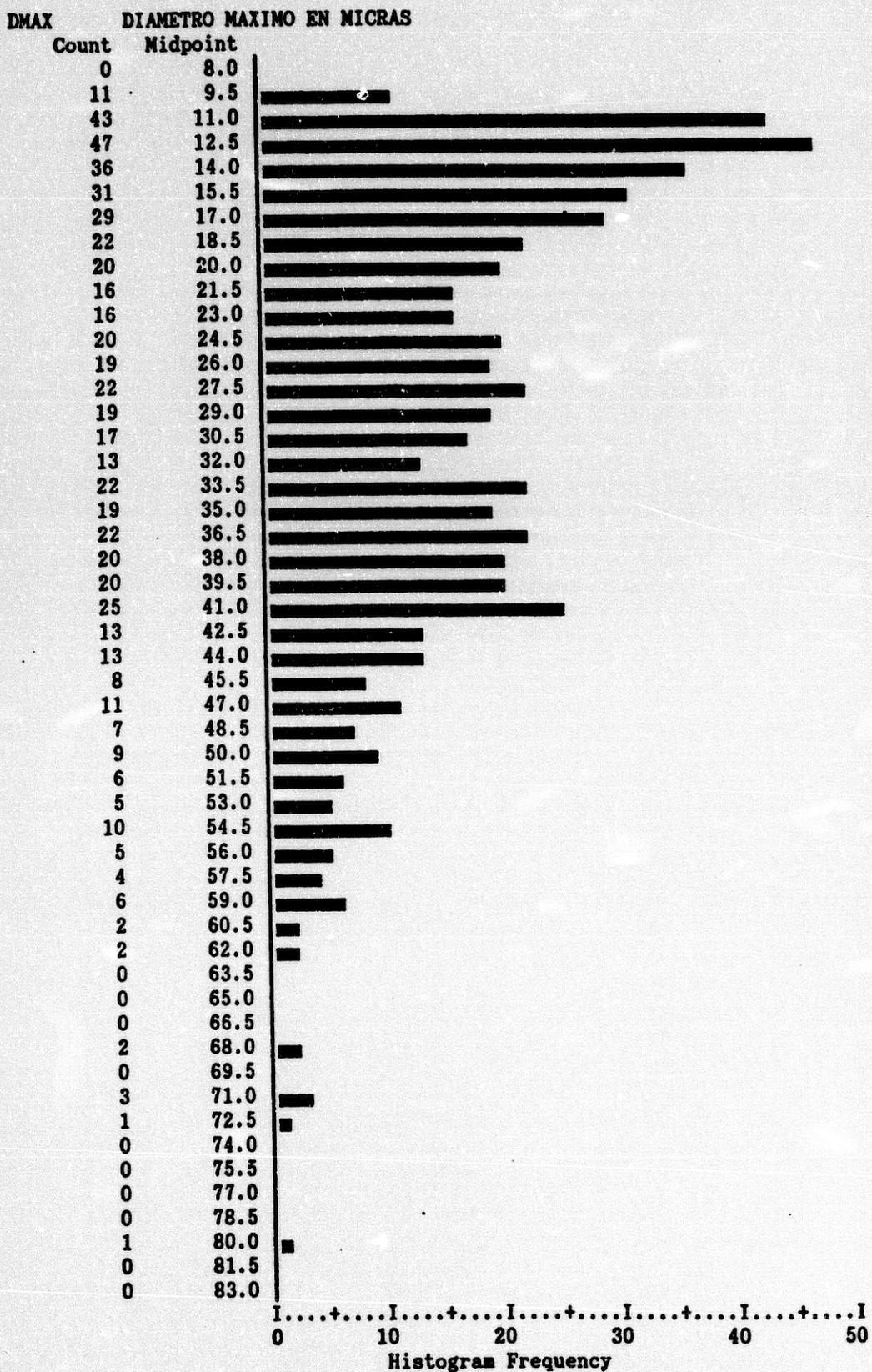


Figura VI.3.1 Distribución de frecuencias del Diámetro Máximo. Arena del Talco 2.

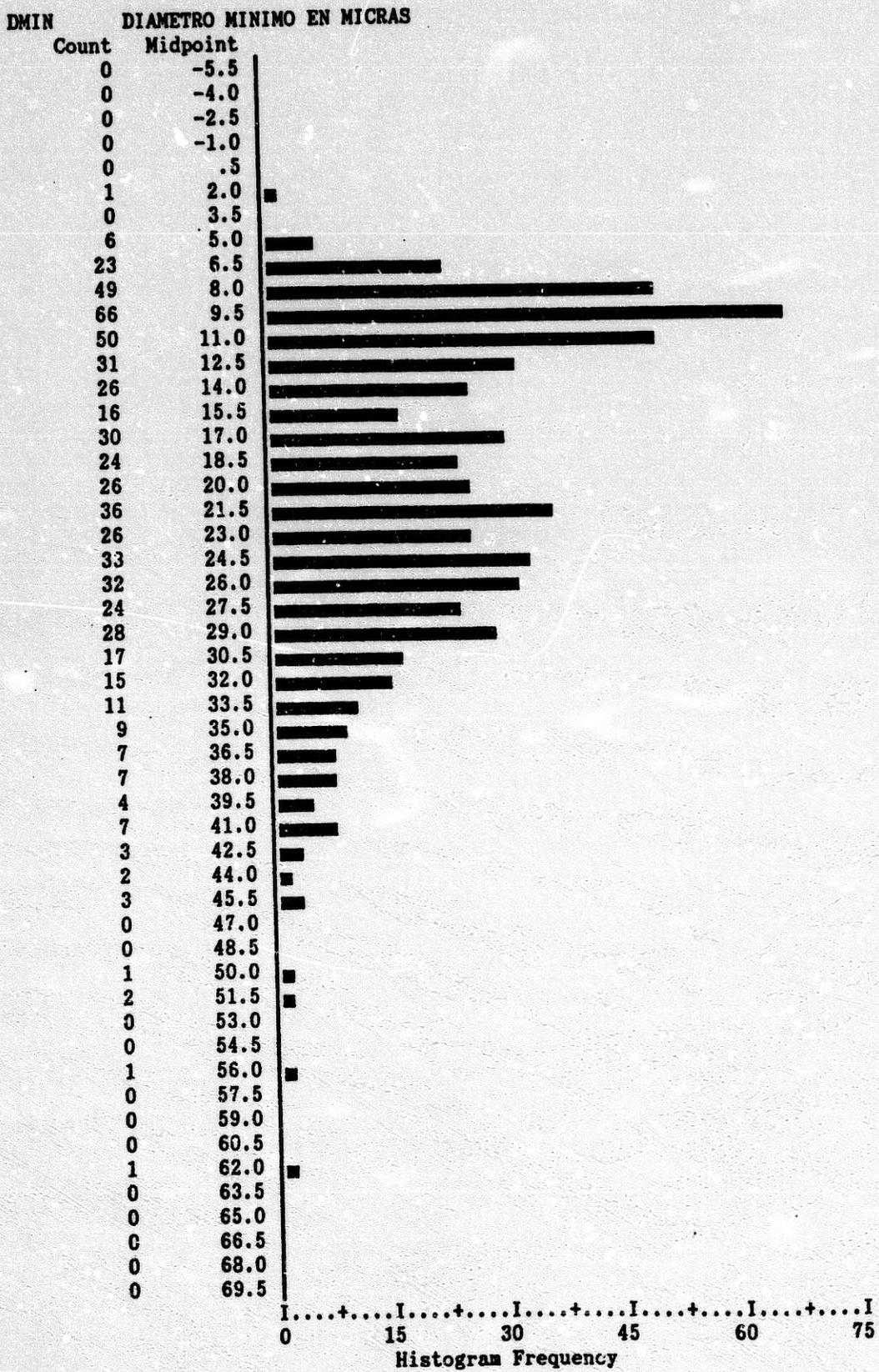


Figura VI.3.2 Distribución de frecuencias del Diámetro Mínimo. Arena del Taico 2.

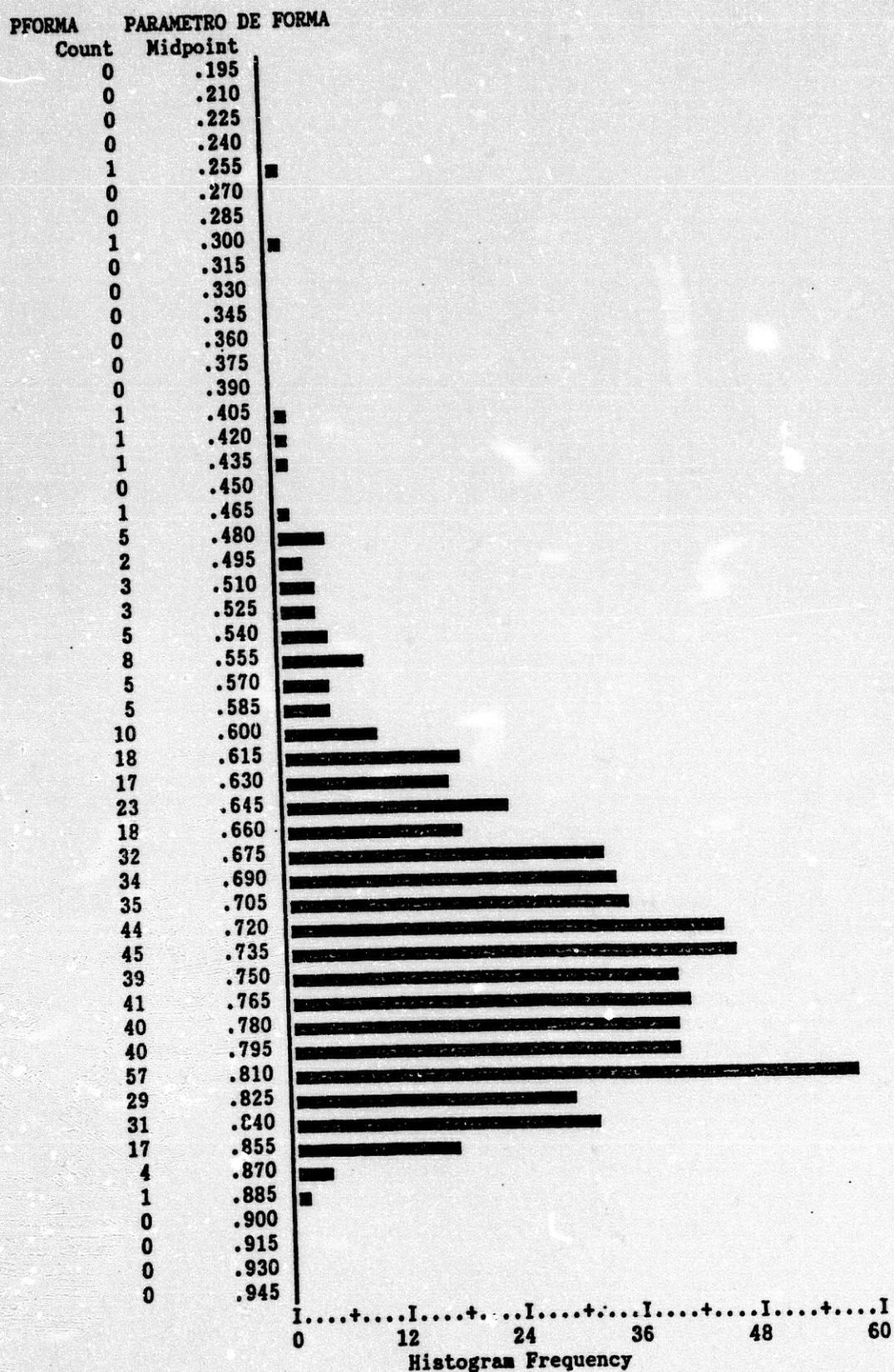


Figura VI.1.3 Distribución de frecuencias del Parámetro de Forma. Arena del Talco 2.

VI.4 CONTENIDO DE FIBRAS MINERALES

Para calcular este importante carácter de la muestra, nos hemos servido de los valores de D_{max} y D_{min} , representándolos conjuntamente. Con ello podemos demostrar la fibrillaridad o elongación de las partículas, y realizar el recuento de las que se consideren como fibras según los distintos autores. Como ya ha sido expresado en el capítulo de introducción, los límites de la relación de dimensiones (D_{min}/D_{max}) para que una partícula sea considerada como fibrosa son $> 1/3$ (Rödelsperger et al. 1987), $> 1/5$ (Muhle et al. 1987), y podríamos añadir incluso $> 1/10$ o superiores (Marconi y Verdel, 1990). Por otra parte es importante destacar también el límite mínimo de longitud de las $5\mu m$ por encima del cual las fibras son claramente carcinogénicas (Stanton et al. 1981; Pott et al. 1989).

Las representaciones gráficas D_{min}/D_{max} para las tres fracciones constituyen la Figura VI.4.1 , Figura VI.4.2 , y Figura VI.4.3 , en donde se han trazado las rectas correspondientes a las relaciones antedichas características de las fibras, y el campo de las partículas $> 5\mu m$.

Las representaciones demuestran una relación muy cercana a lineal entre D_{max} y D_{min} , para todos los casos, con coeficientes de correlación propios de regresiones altamente significativas (ver Tabla VI.4).

El valor de la pendiente la relativa homogeneidad entre las tres fracciones y que la elongación crece muy ligeramente desde la arcilla a la arena.

Tabla VI.4.1 Regresiones lineales Dmin/Dmax.

Ecuación	R	P	N	Fracción
$Y = 1.402 X$	0.960	***	1281	Arcilla
$Y = 1.455 X$	0.946	***	469	Limo
$Y = 1.464 X$	0.918	***	617	Arena

Respecto a la presencia de fibras, se pone de manifiesto que no existen en este talco partículas con relaciones de tamaño $> 1/10$. Con relaciones $> 1/5$ hay 1 en la arcilla y 1 en la arena. Partículas con dimensiones relativas $> 1/3$ aparecen 11 en la arcilla, 2 en el limo y 3 en la arena. De todas las partículas fibrilares contabilizadas, sólo las del limo y la arena presentan valores de Dmax superiores a $5\mu\text{m}$, con 1 partícula en el limo de relación $> 1/3$ y todas las de la arena.

Para calcular el contenido numérico y porcentual de fibras $> 5\mu\text{m}$ se ha supuesto que las partículas son elipsoides y se ha aplicado la densidad del talco (2.705 g/cm^3 como media). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla VI.4.2 .

El contenido en número de fibras/mg queda muy por debajo de los límites de toxicidad marcados para sepiolitas y otros minerales fibrosos por Rödelsperger et al. (1987) y Pott et al. (1989), en ensayos de inoculación en animales de experimentación.

Por el contrario, los contenidos porcentuales en peso se encuentran en el caso de las fibras con relaciones dimensionales 1/3, dentro del campo de los asbestos, según las normas AGS 1988 (>0.02%), si estas fibras fuesen de anfíboles o crisotilo. Como ya hemos demostrado en el capítulo de Microscopía Electrónica de Barrido, con relación 1/3 se encuentran partículas de todos los minerales presentes incluso talco, lo que hace inaplicable esta norma. En cambio, en el caso de relación 1/5, aunque fuesen partículas de anfíbol, su contenido estaría muy por debajo de los límites establecidos por la anterior normativa.

Tabla VI.4.2 Contenido de fibras > 5 μ m.(Talco 2)

	Fibras/mg	% Peso	Nº Fil
> 1/3	325	0.203	3
> 1/5	81	0.007	1

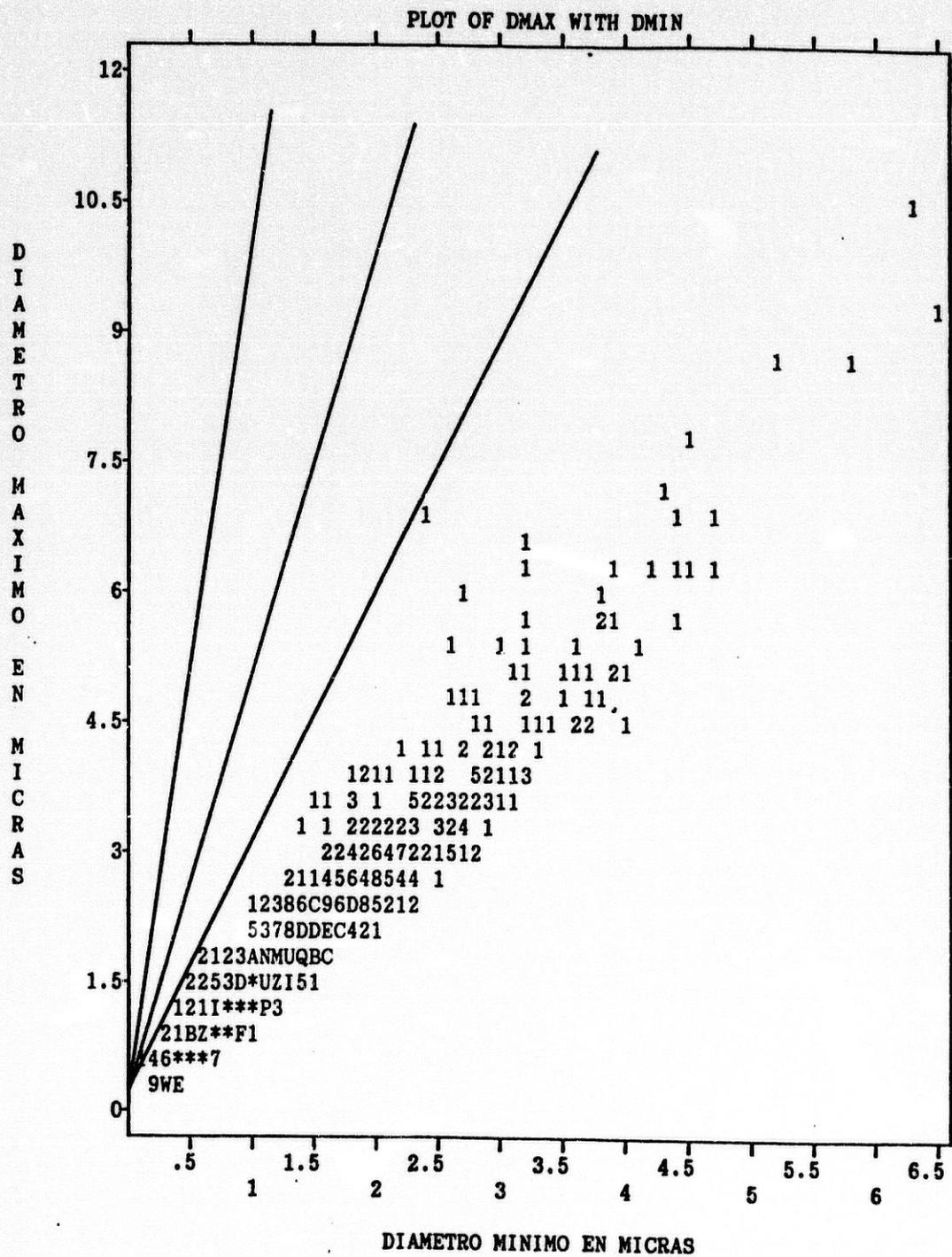


Figura VI.4.1 Representación conjunta Dmax/Dmin. Arcilla Talco 2.

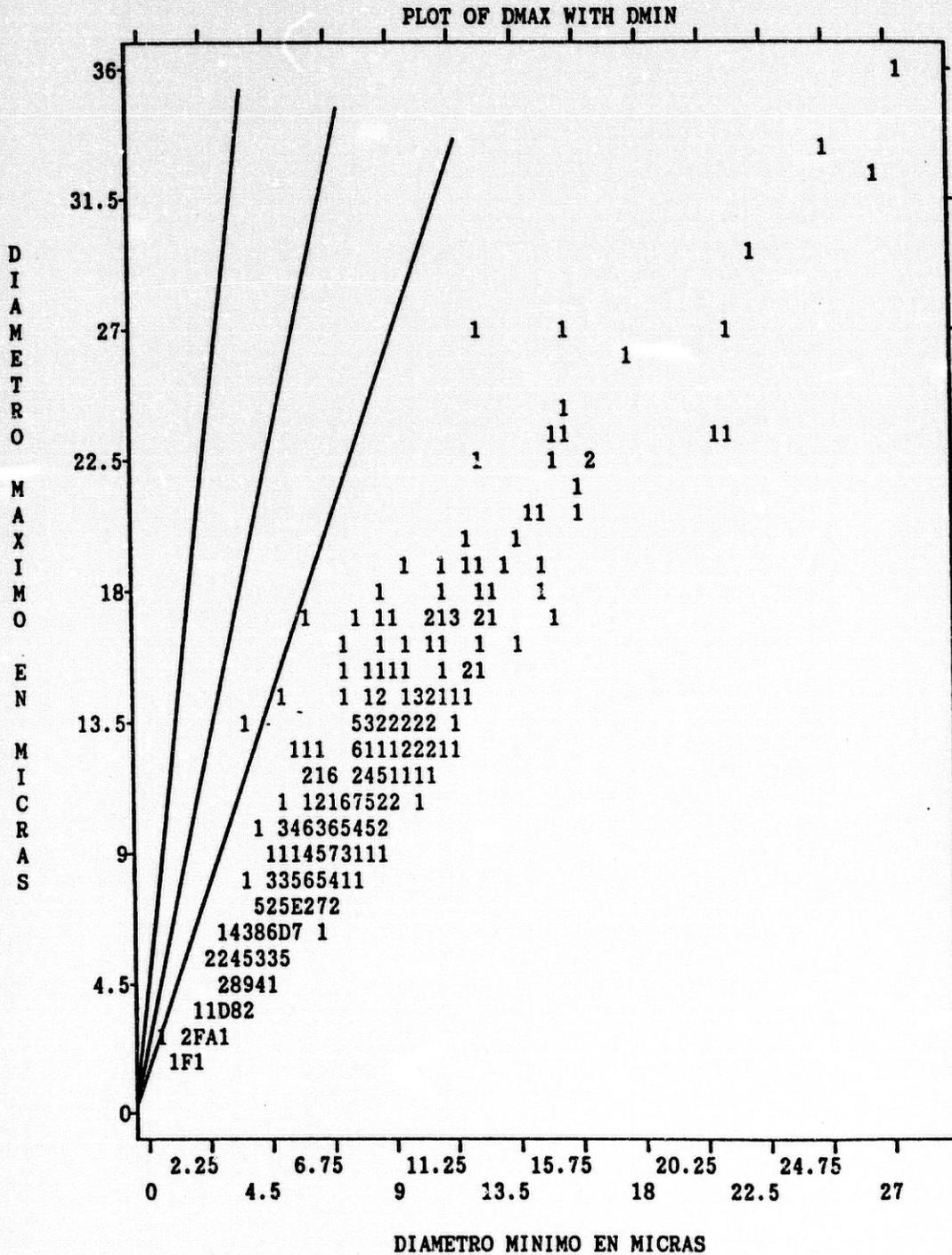


Figura VI.4.2 Representación conjunta Dmax/Dmin. Limo Talco 2.

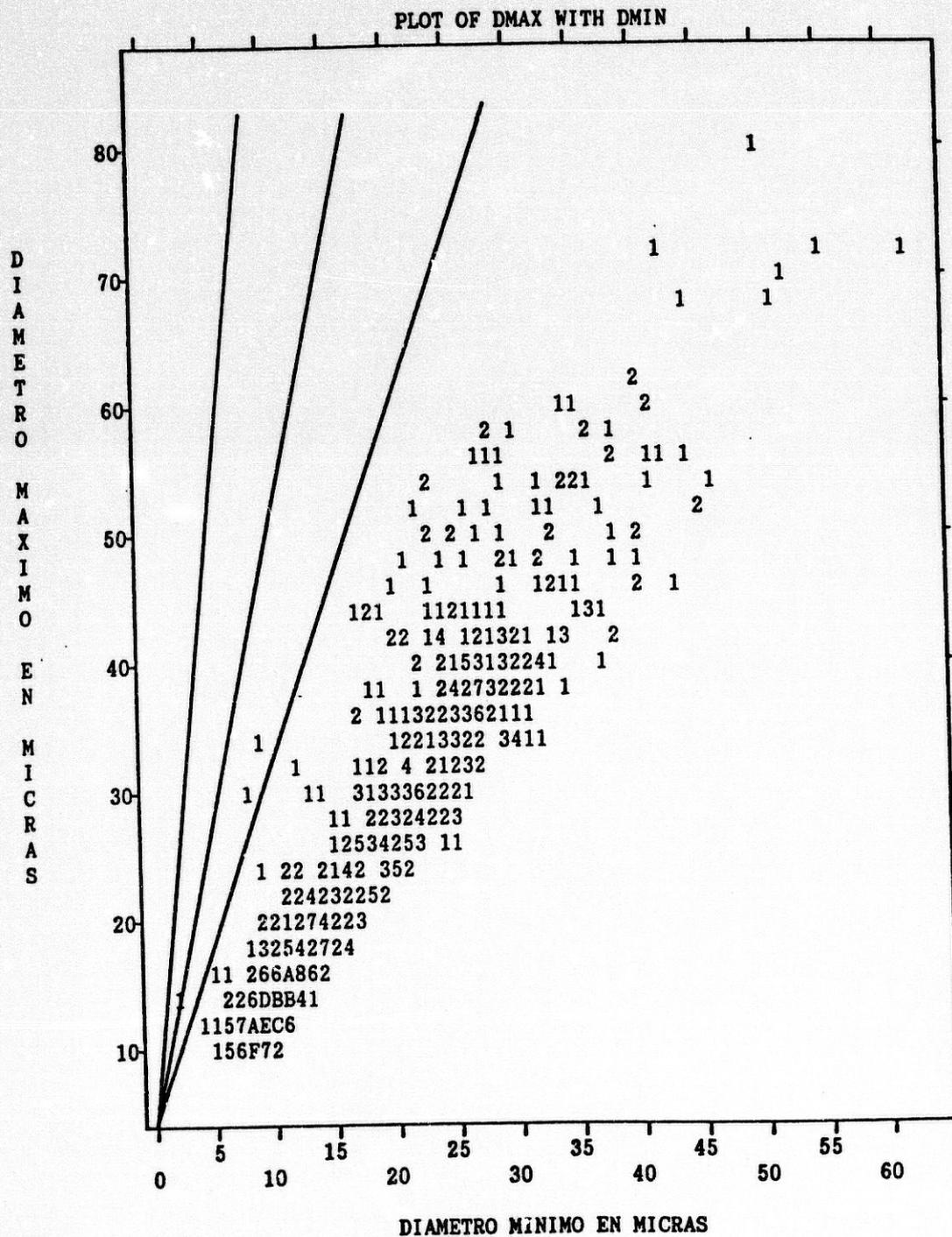


Figura VI.4.3 Representación conjunta Dmax/Dmin. Arena Talco 2.

VI.5 GRANULOMETRIA GLOBAL DEL POLVO.

Se han establecido los caracteres del mismo, en base a los resultados del análisis de imagen de las fracciones granulométricas del Talco 2. Se ha empleado el D_{max} como característico del tamaño de la partícula, al existir muy poca diferencia entre el diámetro medio de la partícula y en diámetro máximo de la misma ($D_{medio} = D_{max} + D_{min}/2$). De acuerdo con las regresiones lineales $D_{max}/D_{min} = 1.4$, lo que implica que $D_{max}/D_{medio} = 1.2$.

Para la realización de los cálculos así mismo hemos tenido en cuenta los resultados del análisis granulométrico por sedimentación y hemos supuesto una densidad media de las partículas de 2.705 g/cm^3 ya referida.

La curva granulométrica global, compuesta a partir de las distribuciones de frecuencias de los D_{max} de las tres fracciones (Figura VI.1.1; Figura VI.2.1 y Figura VI.3.1), se recoge en la Figura VI.5 . La Tabla VI.5 muestra los valores estimados de los distintos estadísticos.

Las partículas se distribuyen esencialmente entre 0.4 y $4 \mu\text{m}$. Resalta pues el hecho de que la mayoría de las partículas pertenecen al campo de la arcilla ($< 2 \mu\text{m}$), siendo despreciable el número de ellas que presentan tamaño arena y en menor medida limo. Así el tamaño medio del polvo resulta ser de $1.779 \mu\text{m}$.

La distribución granulométrica es asimétrica, sesgada a la derecha y leptocúrtica.

De esta distribución se deduce la aptitud del polvo para uso tópico, ya que a nivel de número de partículas, se encuentra fundamentalmente como arcilla ($< 2\mu\text{m}$), dentro de los límites de 0.1 a $10\mu\text{m}$.

Tabla VI.5 Parámetros estadísticos del análisis morfométrico de la muestra global.

	Diámetro máximo
Media	1.779
Mediana	1.400
Moda	1.571
Varianza	1.779
Desviación estandar	1.334
C.V.	0.750
Curtosis	12.373
Sesgo	2.692
Rango	80.367
Mínimo	0.325
Máximo	80.692

C.V. - Coeficiente de Variación

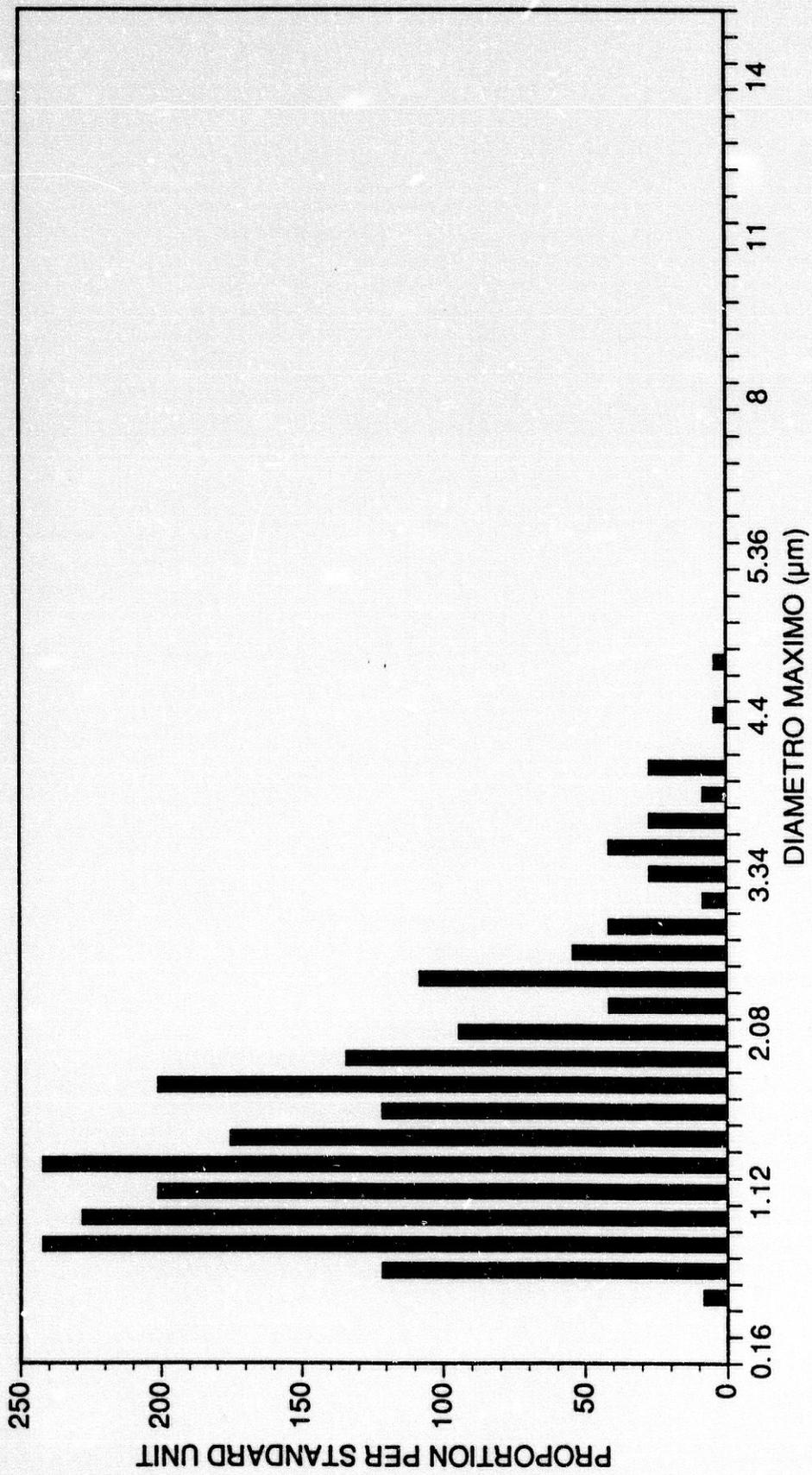


Figura VI.5 Granulometría global Talco 2. Histograma de frecuencias.

VII.- CONCLUSIONES

Del análisis geofarmacéutico de 27 talcos de uso tópico procedentes de diversos países europeos se han obtenidos las siguientes conclusiones:

PRIMERA. La composición mineralógica del talco empleados en la elaboración de las formulaciones, es en una única muestra talco puro, presentando en el resto impurificantes procedentes del yacimiento mineral, y generados en procesos paragenéticos con el talco.

SEGUNDA. La existencia de fases distintas del talco y específicamente excluidas por las normas de las farmacopeas (como es el caso de los carbonatos), indica que la mayor parte de las muestras no han sido sometidas a procesos de purificación o que estos han sido poco efectivos.

TERCERA. Se han detectado impurificantes minerales que no son considerados específicamente como tales por las farmacopeas, y así pueden citarse clorita, mica, feldspatos, entre otros.

CUARTA. A pesar de que el muestreo ha sido limitado, en cuanto a número de muestras y que la representación por países no es similar, en los resultados obtenidos puede afirmarse que las muestras más puras proceden de Alemania, y las menos favorables de Francia.

QUINTA. La media europea de pureza en talco, se encuentra levemente por debajo de la de un muestreo de talcos españoles estudiados por nuestro grupo de investigación anteriormente.

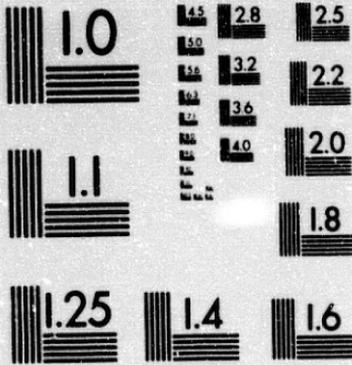
SEXTA. El estudio con M.E.B. combinado con análisis de imagen, es un método muy fiable de medida de las propiedades micromorfológicas y micromorfométricas de las partículas. Aplicado a uno de los polvos de talco, pone de manifiesto que la distribución de tamaño es adecuada para su uso en farmacia, encontrándose su media dentro del rango coloidal y paracoloidal.

SEPTIMA. El método anterior de Microscopía Electrónica de Barrido y Análisis de Imagen ha permitido además el desarrollo de un método cuantitativo y semiautomático de medida de fibras minerales, parámetro éste de gran importancia para estimar el posible poder carcinogénico de estos preparados. Aplicado a una de las muestras, se comprueba la ausencia de cantidades significativas de fases fibrosas.

VIII. BIBLIOGRAFIA

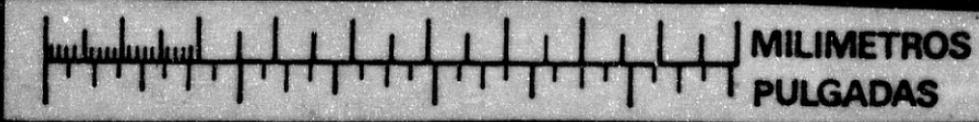
- A.I.P.E.A. (1980) Association Internationale pour l'étude des Argiles.
- A.S.T.M. (1981). Selected powder diffraction data for minerals. First supplement. International Centre for diffraction data (U.S.A.).
- A.S.T.M. (1974) Joint Committee on powder diffraction standard, USA). Selected powder diffraction data for minerals. Joint Committee on powder diffraction standards (U.S.A.).
- Acosta, A. (1979). Estudio mineralógico y genético de los yacimientos de talco del S.E. de España (Almería, Granada, y Murcia). Tesis Doctoral. Univ. Granada, pp 185.
- Albee, A.L. (1962). Relationship between the mineral association, chemical composition and physical properties of the chlorites series. Amer. Mineral. Vol. 47, pp. 851-870.
- Almind M; Lange P; Viskum K (1989). Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. Thorax; 44(8); P 627-30
- Allen, T. (1981) Particle Size Measurement -3rd.ed.- (ed. T. Allen), Chapman and Hall Ltd. , 678p.
- Anani PA; Ribaux C; Gardiol D (1987). Unusual intestinal talcosis. Am-J-Surg-Pathol; 11(11); P 890-4.
- Ashour MS; Abdelaziz AA; Hefni H; el-Tayeb OM (1989). Microbial contamination of cosmetics and personal care items in Egypt--body lotions and talcum powders. J-Clin-Pharm-Ther; 1989 Jun; 14(3); P 207-12
- AusschuB für Gefahrstoffe (AGS) (1988). BeschluB zur Um-Stufung von Asbest. Bundersarbeitsblatt 9:84-86.
- Autopoi, W (1933) Lycopodium granuloma. Its clinical and pathologic significance, together with a note on granuloma produced by talc. Arch Pathol, 24:36.

ETD



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

1:24



- A.I.P.E.A. (1980) Association Internationale pour l'étude des Argiles.
- A.S.T.M. (1981). Selected powder diffraction data for minerals. First supplement. International Centre for diffraction data (U.S.A.).
- A.S.T.M. (1974) Joint Committee on powder diffraction standard, USA). Selected powder diffraction data for minerals. Joint Committee on powder diffraction standards (U.S.A.).
- Acosta, A. (1979). Estudio mineralógico y genético de los yacimientos de talco del S.E. de España (Almería, Granada, y Murcia). Tesis Doctoral. Univ. Granada, pp 185.
- Albee, A.L. (1962). Relationship between the mineral association, chemical composition and physical properties of the chlorites series. *Amer. Mineral.* Vol. 47, pp. 851-870.
- Almind M; Lange P; Viskum K (1989). Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. *Thorax*; 44(8); P 627-30
- Allen, T. (1981) Particle Size Measurement -3rd.ed.- (ed. T. Allen), Chapman and Hall Ltd. , 678p.
- Anani PA; Ribaux C; Gardiol D (1987). Unusual intestinal talcosis. *Am-J-Surg-Pathol*; 11(11); P 890-4.
- Ashour MS; Abdelaziz AA; Hefni H; el-Tayeb OM (1989). Microbial contamination of cosmetics and personal care items in Egypt--body lotions and talcum powders. *J-Clin-Pharm-Ther*; 1989 Jun; 14(3); P 207-12
- AusschuB für Gefahrstoffe (AGS) (1988). BeschluB zur Um-Stufung von Asbest. *Bundesarbeitsblatt* 9:84-86.
- Autopol, W (1933) Lycopodium granuloma. Its clinical and pathologic significance, together with a note on granuloma produced by talc. *Arch Pathol*, 24:36.

- Autopol, W. (1933) Lycopodium granuloma. Its clinical and pathologic significance, together with a note on a granuloma produced by talc. Arch. Pathol. 24:36.
- Bailey, S.W. (1980a) Summary of recommendations of AIPEA Nomenclature Committee. Clay Minerals Vol 15, pp 81-89.
- BAILEY, S.W. (1980b). Structures of layer silicates. In: Crystal structures of clay minerals and their X-Ray identification. Edited by Brindley G.W. y Brown G. Mineralogical Society. London. pp.1-25
- Balsam, M.S.; Sagarin, E. (1972) (Editores). Cosmetic. Science and Technology. Second edition. Vol. I, II, y III.
- Barahona, E. (1974) Arcillas de ladrillería de la provincia de Granada. Evaluación de algunos ensayos de materias primas. Tesis Doctoral. Univ. Granada.
- Barret, J.C., Lamb, P.W.; Wiseman, R.W. (1989) Multiple mechanisms for the carcinogenic effects of asbestos and other minerals fibers. Environ Health Perspec. In press.
- Barrett, J.C.; Wiseman, R.W. (1987) Cellular and molecular mechanism of multistep carcinogenesis: relevance to carcinogen risk assessment. Environ Health Perspec 76:65-70.
- Bayliss, P. (1975). Nomenclature of the trioctahedral chlorites. Can. Mineralogist. Vol. 13, pp.178-180
- Beddow, J.K. (1984) Particle Characterization in Technology (ed. J.K. Beddow), CRC Press, 265p.
- Bohor, B.F.; Hughes, R.E. (1971). Scanning electron microscopy of clays and clay minerals. Clays and clay minerals. Vol. 19, p. 49-54.
- Boniface E; Guerin JC (1989). Value of talc administration using thoracoscopy in the symptomatic treatment of recurrent pleurisy. Apropos of 302 cases. Rev-Mal-Respir; 1989; 6(2); P 133-40.

- Boniface,E.;Guerin,J.C.(1988) Intérêt du talcage par thoracoscopie dans le traitement symptomatique des pleurésies récidivantes. A propos de 302 cas. Rev.Mal Resp.In press.
- Bourke S; Kelly C; Bundi RS; Boyd G (1987). Bilateral talc pleurodesis in metastatic pneumothorax [letter] Chest; 92(3); P 576
- Brindley, G.W., Brown,G. (Editores)(1980) Crystal structures of clay Minerals and their X-ray identification. Mineralogical Society Monograph número 5, London,pp.495.
- Brindley, G.W. (1961).Chorite minerals. Chapter 6 in the X-ray identification and crystal structures of clay minerals.pp.242-296. (G. Brown, Ed.) Mineralogical Society. London.
- BRINDLEY, G.W. (1980). Quantitative X-Ray Mineral Analysis of clays,cap.7 in Crystal structures of clay minerals and their X-Ray identification (G.W. Brindley and G.Brown,edit.). Mineralogical Soc. London.
- BRINDLEY, G.W. (1980). Order-Disorder in clay mineral structures cap.2 in Crystal Structures of clay minerals and their X-Ray identification (G.W. Brindley and G.Brown, edit.). Mineralogical Soc. London.
- Brindley,G.W.; Kurtossy, S. (1961). Quantitative determination of kaolinite by X-ray diffraction. Am. Miner.Vol.46,pp.1205-1215.
- British Pharmacopoeia. (1988). Vol I. Publ. on the recomendation of the Medicines Cmmision. London.
- Brown,G. (1961). The X-ray identification and crystal structures of clay minerals. Mineralogical Soc. London.
- Butenandt,I; Daeumling,S.;Hager,C.(1981). Akzidentelle bapypuder-aspiration.Monatsschr Kinderheilkd,129,10:605.

- CAILLERE,S.;HENIN,S.;RAUTUREAU,M. (1982). Mineralogie des argiles. I y II. Classification et nomenclature. INRA y Masson. Paris.
- Cohen,G.(1985) in Handbook of Methods for Oxygen Radical Research (Greenwald RA,Ed.)pp.55-64,CRC Press,Boca Raton,F.L.
- COOMBS, S. (1961). Cit. by Winkler (1978).
- Cornejo, J.; Hermosin, M.C.; White, J.L.; Barnes, J.R. Hem, S.L. (1983). Role of ferric iron in the oxidation of hydrocortisone by sepiolite and palygorskite. Clays and Clay Miner. 31,2:109-112.
- Costa,D.; Guignard,J. et al.(1989). Production of free radicals arising from the surface activity of minerals and oxygen.Part.I: Iron mines ores toxycol and Ind Health 5:under press.
- Craighead, J.E.; Emerson, R.J. (1984). Slateworkers' pneumoconiosis pneumoconiosis: Lung disease due to a mixture of slate and silicate dust. Goldsmith, D.F., Winn, D.M. Shy, C.M. (eds.) In: Silica, Silicosis and Cancer: Controversy in Occupational Medicine. Cancer Research Monographs 2:533.
- Craighead,J.E.; Kleinerman,J.;Abraham,J.L.,et al (1988).Deseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. Arch Pathol.Lab.Med. 112:673-720.
- Cramer,D.W.;Welch,W.R.;Scully,R.E.;Wojciechowski,C.A.(1982).Ovarian cancer and talc - A case-control study. Cancer,50:372-376.
- Cramer,D.W.;Welch,W.R.Scully,R.E.;Wojciechowski,C.A.(1982).Ovarian cancer and talc- A case-control study.Cancer,50:372-376.
- Crouch,E.D.;Churg,A.(1983).Progressive massive fibrosis of the lung secondary to intravenous injection of talc.A pathologic and mineralogic analysis.Am.J.Clin.Pathol.80:520-526.

- Chamberlain, M.; Tarmy, E.M. (1977) Asbestos and glass fibers in bacterial mutation tests. *Mutat Res.* 43:159-164.
- Churg A; Wiggs B (1989). Types, numbers, sizes, and distribution of mineral particles in the lungs of urban male cigarette smokers. *Environ-Res*; 42(1); P 121-9
- Daniel TM; Tribble CG; Rodgers BM (1990). Thoracoscopy and talc poudrage for pneumothoraces and effusions. *Ann-Thorac-Surg*; 50(2); P 186-9
- Davidson, D.L. (1984) in *Particle Characterization in Technology* (ed. J.K. Beddow), CRC Press, 59.
- Davies, D.; Cotton, R. (1983). Mica pneumoconiosis. *Br.J. Ind. Med.* 40:22-27.
- DE WAAL, S.A. (1970). Nickel minerals from Baberton, South Africa: III Willemseite, a nickel-rich talc. *Am. Miner.* Vol.55, pp.18-30.
- DEER, W.A.; HOWIE, R.A.; ZUSSMAN, J. (1983). Fourteenth. Edi. An. *Introduction to the Rock forming Minerals* Longman.
- Delgado Rodriguez, M.; Delgado Calvo-Flores, R.; Gámiz Martín, E.; Delgado Calvo-Flores, G. (1984). Estudio Optico del tamaño y forma de las partículas de polvos de talco. *Ars Pharmaceutica*. Tomo XXV. Núm.3.
- Delgado Calvo-Flores, R.; Delgado Rodriguez, M.; Gámiz Martín, E. (1984). Empleo del análisis por difracción de R.X, para la determinación de la composición de los polvos de talco. *Ars Pharmaceutica*. Tomo XXV. Núm.2.
- Delgado Calvo-Flores, R. (1980). *Edafología y Geoquímica de las alteraciones superficiales en la cuenca alta del rio Dilar (Sierra Nevada)*. Tesis Doctoral. Univ. Granada. 668p.
- Delgado Calvo-Flores, R.; Sierra Ruiz de la Fuente, C.; Gámiz Martín, E.; Delgado Rodriguez, M. (1985). Composición mineralógica de polvos de talco de uso tópico. *Ars Pharmaceutica*. Tomo XXVI. Núm.3. pp 165-173.

- Dement, J.H.; Zumwalde, R. (1979). Occupational exposure to talcs containing asbestiform minerals In: Lemen R. and Dement JM Eds. Dust and diseases. pp.287-305. Pathotox. Inc. Illinois.
- DOMINGUEZ, A.; FERNANDEZ, D.; SCHUBNEL, H.J.; TELLO, B.; TORCAL, R.; TORCAL R. jr.; VELASCO, C. (1970). Enciclopedia Salvat de las Ciencias, vol. VII. Ed. Salvat.
- Eswaran, H.; Shoba S.A. (1983). Scanning electron microscopy in soil reasearch. pp 19-53. In: Soil Micromorphology. Vol. I. Techniques and applications. Academic Publishers.
- Factor, S.M. (1975). Granulomatous pneumonitis: A result of intrapleural instillation of quinacrine and talcum powder. Arch Pathol. Lab. Med. 99:499-502.
- Farber, H.W.; Falls, R.; Glauser F.L. (1981). Transient pulmonary hypertension from the intravenous injection of crushed, suspended pentazocine tablets. Chest, 80:2.
- Fentiman IS (1987). Effective treatment of malignant pleural effusions. Br-J-Hosp-Med; 37(5); P 421, 424-8
- Fils, F. (1971). Importance de la granulometrie en pharmacie: incidence sur la resorption des medicaments. Silicates Industriels , Vol. 36, 65.
- FORBES W.C. (1969). Unit-cell parameters and optical properties of talc on the join $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2-Fe_3Si_4O_{10}(OH)_2$. Am. Miner. Vol. 54. pp. 1399-1408.
- Foster, M.D. (1962). Interpretation of the composition and a classification of the chlorites. U.S. Geol. Surv. Prog. Paper 414-A. pp. 1-33
- Galán Huertos, E. (1872). Caolines españoles: Geología, Mineralogía y Génesis. Tesis Doctoral. Univ. Computense. Madrid.
- Galán, E., (1985). Boletin Soc. Española Mineralogía (ed. R. Arana), Sociedad Española de Mineralogía. Murcia, Spain , Vol. 8, 369

- Gámiz, E. (1983). Analisis de polvos de talco de uso tópico españoles. Tesina de licenciatura. Facultad de Farmacia. Univ. Granada.
- Gámiz, E. (1987). Caracterización de caolines, talcos y bentonitas españoles, para su posible aplicación. Tesis Doctoral. Universidad Granada, 418p.
- Gámiz, E.; Delgado Calvo-Flores, G.; Párraga, J.; Delgado Calvo-Flores, R. (1989). Étude de talcs à usage pharmaceutique. Essais des pharmacopées. Ann. Pharmaceutiques françaises, 47, núm. 1, pp. 33-41.
- Gámiz, E.; Caballero, E.; Delgado Rodríguez, M.; Delgado Calvo-Flores, R. (1989). Etude de talcs spagnols à usage pharmaceutique. Composition minéralogique, chimique, propriétés physico-chimiques. Ann. Pharmaceutiques françaises, 47, núm. 2, pp. 53-61.
- Gibas, Z.; Li, F.P.; Antman, K.H.; Bernai, S.; Stahel, R.; Sandberg, A.A. (1986). Chromosome changes in malignant mesothelioma. Cancer Genet Cytogenet 20:191-201.
- Gibbs, A.R.; Craighead, J.E.; Pooley, F.D. et al (1988) The pathology of slateworkers pneumoconiosis in Wales and Vermont. Ann. Occup. Hyg. 32: 273-278.
- GIESE, R.F. (1975). Interlayer Bonding in talc and pyrophyllite. Clays Clay Miner. Vol. 23. pp 165-166.
- González García, S.; Sánchez Camazano (1968). Differentiation of caolinite from chlorite by treatment with dimethyl-sulphoxide. Clay Minerals. Vol. 7. pp. 446-451.
- Goodman, L.; Gilman, A. (1981). Bases farmacológicas de la terapéutica. Sexta ed. Ed. Panamericana. p. 941.
- GRUNER, J.W. (1934). The crystal structure of talc and pyrophyllite. Zeit. Krist. Vol. 88 pp. 412.
- Guillot, J.E. (ed) (1987). Clay in engineering geology. Elsevier Science Publishers, B.V. Amsterdam. The Netherlands.

- Hamed H; Fentiman IS; Chaudary MA; Rubens RD (1989). Comparison of intracavitary bleomycin and talc for control of pleural effusions secondary to carcinoma of the breast. *Br-J-Surg*; 76(12); P 1265-7
- Harlow BL; Weiss NS (1989). A case-control study of borderline ovarian tumors: the influence of perineal exposure to talc. *Am-J-Epidemiol*; 130(2); P 390-4.
- Hausheer FH; Yarbrow JW (1987). Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Cancer-Metastasis-Rev*; 6(1); P 23-40
- Hesterberg, T.W.; Barret, J.C. (1984). Dependence of asbestos and mineral dust-induced transformation of mammalian cells in culture on fiber dimension. *Cancer Res.* 44: 2170-2180.
- Hesterberg, T.W.; Butterick, C.J.; Oshimura, M.; Brody, A.R.; Barret, J.C. (1986b). Role of phagocytosis in Syrian hamster cell transformation and cytogenetic effect induced by asbestos and short and long glass fibers. *Cancer Res.* 46:5795-5802.
- Hesterberg, T.W.; Brody, A.R.; Oshimura, M.; Barrett, J.C. (1986a) Asbestos and silica induce morphological transformation and mammalian cells in culture: A possible mechanism. In: *Silica, silicosis, and cancer* (Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds), Praeger Press New York, pp177-190.
- Hesterberg, T.W., Barrett, J.C. (1985) Induction by asbestos fibers of anaphase abnormalities: Mechanism for aneuploidy induction and possibility carcinogenesis. *Carcinogenesis* 6:473-475.
- Hey, M.H. (1954). A new review of the chlorites. *Min. Mag.* Vol.30. pp.277-292.
- Hildick-Smith, G.Y. (1976). The biology of talc. *Br.J.Industrial Med.* 33-217.
- Holopainen, M.; Vallyathan, V.; Hedenborg, Klockars, M. (1990). Toxicity of Phlogopite and Muscovite in vitro. Bignon, J. (ed). *Health Related Effect of Phyllosilicates*. NATO ASI Series. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Hollinger MA (1990). Pulmonary toxicity of inhaled and intravenous talc. *Toxicol-Lett*; 52(2); P 121-7; discussion 11

Hughes, R.;Bohor,B.(1970). Random clay powders prepared by spray-drying. *Amer. Min. Vol.*55. pp.1780-1787.

IARC (ed)(1977) Monograph on the Evaluation of carcinogenic Risk of chemicals to man vol.14, asbestos. International agency for Research on Cancer,Lyon.France.

IARC (ed) (1988). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 43, Man-made mineral fibres and radon. World Health Organization. International for Research on Cancer, Lyon.

Jaurand,M.C.(1989). A particulate state carcinogenesis:Recent data on the mechanisms of action of fibers.IARC Publications 90:54-73.

Jepson, W.B.; Comyns, R.A.; Sewart, J. (1985) Pulmonary implications of the inhalation of china clay (Kaolin) dust.Sixth Inter.symposium on inhaled particles.Br occup hyg Soc 108-109.

Kalliomaki PL; Taikina-aho O; Paakko P; Anttila S; Kerola T; Sivonen SJ; Tienari J; Sutinen S (1989-90). Smoking and the pulmonary mineral particle burden. *IARC-Sci-Publ*; 1989(90); P 323-9

Kennedy,T.P.;Dodson,R.;Rao,N.V. et al.(1989) Dusts causing pneumoconiosis generate OH and produce hemolysis by acting as Fenton catalysts.*Arch Biochem and Biophys* 269:359-364.

Kepezhinskas, K.B. (1965). Composition of chlorites as determined from their physical properties. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR. Earth, Sci.*164

Kleinerman,J.;Green,F.;Laqueur,W.,et al (1979). Pathology standards for coal workers'pneumoconiosis:Report of the pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists to the Nacional Institute fot Occupational Safety and Health.*Arch Pathol.Lab.Med.*103:373-432.

- Kleinfield, M.; Messite, J. and Zaki, M.H. (1974). Mortality experiences among talc workers: a follow up study. *J. Occup. Med.* 16:345-349.
- Kok, K.; Osinga, J.; Carritt, B. Davis, M.B.; Van der Hout, A.H. Van der Veen, A.Y.; Landsvater, R.M.; de Leij LFMH et al. (1987) Deletion of a DNA sequence at the chromosomal region 3p21 in all major types of lung cancer. *Nature* 330:578-581.
- Koskela, R.S.; Klockars, M. et al (1987) Cancer mortality of granite workers. *Scand J. Work J. Work Env Health* 13:26-31.
- Krainer, L.; Berman, E.; Wishnick, S.D. (1962). Parenteral talcum granulomatosis: a complication of narcotic addiction (Abstract). *Lab. Invest.* 11:671.
- Krainer, L.; Berman, E. Wishnick, S.D. (1962). Parenteral talcum granulomatosis: a complication of narcotic addiction (Abstract). *Lab. Invest.* 11:671.
- Kupryjanczyk J (1989). Adenomatoid tumour of the ovary and uterus in the same patient. *Zentralbl-Allg-Pathol*; 135(5); P 437-44
- KUZVART, M. (1984). *Industrial Minerals and rocks*. Elsevier Comp. Amsterdam, pp.453.
- Ladjimi S; M'Raihi L; Djemel A; Mathlouthi A; Ben Ayed F; Zegaya M (1989). Results of talc administration using thoracoscopy in neoplastic pleurisy. Apropos of 218 cases. *Rev-Mal-Respir*; 6(2); P 147-50
- Lamm, S.H., Levine, M.S.; Starr, J.A. and Tirey, S.L. (1988). Analysis of excess lung cancer risk in short term employees. *Am. J. Epidem.* 127:1202-1209.
- Lapenas, D.; Gale, P.; Kennedy, T. et al (1984). Kaolin pneumoconiosis: radiologic, pathologic and mineralogic findings. *Am. Rev. Respir. Dis.* 4:282-288.
- Laszlo, P. (1987). Chemical reactions on clays. *Science* 235:1473-1477.

- Leanderson, P.; Söderkvist, P.; Tagesson, C.; Axelson, O. (1988) Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine by asbestos and manmade mineral fibres. *Brit. J. of Industr Med* 45: 309-311.
- Lecler, J.M. (1965). *Formulaire pharmaceutique de pharmacie homeopathique de pharmacie veterinaire de phitopharmacie*. Ed. Vigot Freres, pp. 1642.
- Leibowitz, M.C.; Goldstein, B.; (1987). Some investigations into the nature and cause of masive fibrosis (MP) in the lungs of South African gold, coal and asbestos mine workers. *Am. J. Ind. Med.* 12:129-143.
- Litter, M. (1979). *Farmacología*. 5ª Edición. Ed. EC Ateneo. Buenos Aires. pp 1432-1433.
- Lundquest DE; Young WK; Edland JF (1987). Maternal death associated with intravenous methylphenidate (Ritalin) and pentazocine (Talwin) abuse. *J-Forensic-Sci*; 32(3); P 798-801
- Ma JYC; Weber KC (1986) Dipalmitoil lecithin and lung surfactan adsorption at an air-liquid interface by respirable particles. *Environ Res.* 41:120129
- MacLaughlin AIG (1957) Pneumoconiosis in foundry workers. *Br. J. Tuber and Dis. Chest* 4:297-308.
- Marconi, A.; Maccione, M.; Rossi, L. (1986). Asbesto e talco: determinazione del contenuto di particelle minerali fibrose in polveri di talco commerciali mediante tecniche associate di microscopia ottica. *Med. Lav.* 77(5):496-510.
- Marconi, A.; Verdel, U. (1990). Asbestos content of talcs from italian mines and fibre concentration in varius commercial talcum powders used in Italy. Bignon, J. (ed). *Health Related Effect of Phyllosilicates*. NATO ASI Series. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Mastin JP; Stettler LE; Shelburne JD (1088). Quantitative analysis of particulate burden in lung tissue. *Scanning-Microsc*; 2(3); P 1613-29

- McCandless, R.M., McKay, D.S.;Landle G.H. (1971). The use of polyvinyl acetate in the preparation of scanning electron microscope mounts of small particulate materials. Amer. Min. Vol.56.pp.1114
- McDonald JC; Armstrong B; Case B; Doell D; McCaughey WT; McDonald AD; Sebastien P (1989). Mesothelioma and asbestos fiber type. Evidence from lung tissue analyses. Cancer; 63(8); P 1544-7
- McGRAW-HILL-BOIXAREU (Editor) (1981) "Diccionario de términos científicos y técnicos. Vol.1. Barcelona.pp.524.
- Merchant JA (1990). Human epidemiology: a review of fiber type and characteristics in the development of malignant and nonmalignant disease. Environ-Health-Perspect; 88; P 287-93
- Merliss,R.R.(1971).Science 173:1141
- Motomatsu,K.; Adachi,H.;Uno,T.(1979).Two infant deaths after inhaling baby powder.Chest,75:448-450.
- Motomatsu,K.;Adachi,H.;Uno,T.(1979).Two infant deaths after inhaling baby powder.Chest,75:448-450.
- Muhle, H., Pott, F.; Bellmann, B.; Takenaka, S.; Ziem, U. (1987). Inhalation and injection experiments in rats to test the carcinogenicity of MMMF. Ann. Occup. Hyg. 31:755-764.
- Nadjem MA; Graham JH; Johnson FB (1988). Lycopodium granuloma. J-Cutan-Pathol; 15(2); P 120-3
- Nam,K.;Gracey,D.R.(1972).Pulmonary talcosis from cosmetic talcum powder.JAMA,221:492-493.

- National Research Council (1984) *Asbestiform Fibers: Nonoccupational Health Risks*. National Academy Press, Washinton, DC.
- Negri E; Piolatto G; Pira E; Decarli A; Kaldor J; La Vecchia C (1989). Cancer mortality in a northern Italian cohort of rubber workers. *Br-J-Ind-Med*; 46(9); P 624-8
- Niskanen, E.(1964). Reduction of orientation effects in the quantitative X-ray diffraction analysis of Kaolin minerals. *Am. Miner.* Vol.49, pp.705-714.
- Norrish,K.; Taylor,R.M. (1962). Quantitative analysis by X-ray diffraction. *Clay Miner. Bull.* Vol.5 , pp. 98-109
- Oscarson,DW;Van Scoyoc,GE;Ahrichs JI.(1986) Lysis of erythrocyte by silicate minerals.*Clays and Clays minerals* 34:74-80.
- Oscarson,DW;Van Scoyoc,GE;AhrichsJI.(1981) Effect of poly-2-vinylpyridine-N-oxide and sucrose on silicate induced hemolysis of erythrocytes.*J.Pharm.Sciences*,70:657-659.
- Oshimura,M.;Hesterberg,T.W. et al (1984)Correlation o asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian hamster embryo cells in culture. *Cancer Res.*44:5017-5022.
- Oshimura,M; Hesterberg,T.W.; Barret,J.C. (1986) An early, nonrandom karyotypic change in inmortal Syrian hamster cell lines transformed by asbestos: trysomy of chromosome 11.*Cancer Genet Cytogenet* 22:225-237
- Paoletti, L.; Caiazza, S.; Donelli, G.; Pocchiari, F. (1984). Evaluation by electron microscopy techniques of asbestos contamination in industrial, cosmetic and pharmaceutical talcs. *Regulat Toxicol Pharmacol* 4:222-235.
- Paoletti,L.;Batisti,D.Caiazza,S. et al (1987) Mineral particles in the lungs of subjectsresident in the Rome area and not accupationally exposed to mineral dusts.*Environ Res* 44:18-28.

- Pezzerat,H.; Zalma,R.;Guignard,J.; Jaurand,M.C. (1989).Production of oxygen radicals by the reduction of oxygen arising from the surface activity of mineral fibres.In Non occupational exposure to mineral fibres Bignon J.,Peto J.,Saracci,R. (Ed) IARC Scientific publication núm.90 100-111.
- Plancon, A.; Tchoubar,C. (1977a). Determination of structural defects in phyllosilicates by X-ray powder diffraction.I. Principle of calculation of the diffraction phenomenon. Clays Clay Minerals. Vol.25, pp.430-435.
- Plancon,A.; Tchoubar, C. (1977b). Determination of structural defects in phyllosilicates by X-ray diffraction. Part.II.Qualitative and quantitative study of stacking faults in some natural kaolinites. Clays and Clay Miner. Vol.25, pp.436-450.
- Pott, F.; Ziem, U.; Reiffer, F.J.; Huth, F.; Ernst, H.; Mohr, U. (1987). Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dust in rats. Exp. Pathol. (Jena) 32: 129-152.
- Pott, F.; Roller, M.; Ziem, U.; Reiffer, F.J.; Bellmann, B.; Rosenbruch, M.; Huth, F. (1989). Carcinogenicity studies on natural and man-made fibres with the intraperitoneal test in rats. In: Bignon, J.; Peto, J.; Saracci, R. (eds). Non occupational exposure to mineral fibres. Intern. Agency for Research on Cancer, Lyon (IARC Sci. Publ. N° 90, p 173).
- Rahman,Q.;Beg,MU;Viswanathan PN;Zaidi SH (1973) Solubility of Kaolin,talc and mica dusts under physiological conditions.Environ Physiol Biochem 3:286-294.
- RAYNER,J.H.,BROWN,G. (1973). The crystal structure of talc. Clays Clay Mineral. vol.21, pp. 103-114.
- Rees, J.E. (1977). Characterisation of Pharmaceutical particulate materials. Boll. Chim. Farm., Vol. 116, 125.

- Reyes de la Rocha S; Brown MA (1989). Normal pulmonary function after baby powder inhalation causing adult respiratory distress syndrome. *Pediatr-Emerg-Care*; 5(1); P 43-8
- Rich, C.I.; Barnhisel, R.I. (1977). Preparation of clay samples for X-Ray diffraction analysis. Cit. by Dixon, J.B. y Weed, S.B. (Edt.). *Minerals in soils environments*. Cap. 23, Soil. Sci. Soc. Am.
- Rigdon, R.H. (1975) Tissue reaction to foreign materials critical. *Reviews in Food Science and Nutrition*, 3:435-476.
- Rigdon, R.H. (1975) Tissue reaction to foreign materials critical reviews in food Science and Nutrition, 3:435-476.
- Robertson, A.; Dodgson J; Gormley IP; Collings P (1982) An investigation of the adsorption of oxides of nitrogen on respirable mineral dusts and the effects on their cytotoxicity. *Ann. Occup. Hyg* 26:607-623.
- Rödelsperger, K.; Brückel, B.; Manke, J.; Woitowitz, H.J.; Pott, F. (1987). Potential Health Risks from the Use of Fibrous Mineral Adsorption Granulates. *Brit. J. Ind. Med.* 44:337-343.
- Rödelsperger, K.; Brückel, B.; Patzich, R.; Pott, F. (1990). Concentrations of fibres in phyllosilicates. Bignon, J. (ed). *Health Related Effect of Phyllosilicates*. NATO ASI Series. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- ROSS, M.; SMITH, W.C.; ASHTON, W.H. (1968). Triclinic talc and associated amphiboles from Gouverneur mining district, New York. *Am. Miner.* vol. 53, pp. 751-769.
- Rubino, G.F.; Scanssetti, G.; Piolatto, G.; Romano, C.A. (1976). Mortality study of talc miners and millers. *J. Occup. Med.* 18:186-193.
- SALVAT (Editor) (1972). *Diccionario terminológico de Ciencias Médicas* (1972). Décima Edición. Barcelona.

- Sawin R; Brooks DC (1988). Chronic pancreatitis secondary to an inflammatory polyp of the duodenum 25 years after Billroth II reconstruction. *Surgery*; 104(3); P 575-6
- Schultz, L.G. (1964). Quantitative interpretation of mineralogical composition from X-Ray and chemical data for the pierre shale. *Geol. Surv. Prof. Pap. U.S.A.* 391 C.
- Schwartz, L.W.; Knight, H.D.; Whitting, L.D. et al. (1981). Silicate pneumoconiosis and pulmonary fibrosis in horses from the Monterrey-Carmel peninsula. *Chest* 80: 82-85.
- Seaton, A.; Louw, S.J.; Cowie, H.A. (1986). Epidemiologic studies of Scottish oil shale workers: 1. Prevalence of skin disease and pneumoconiosis. *Am. J. Ind. Med.* 9: 409-421.
- Selevan, S.; Dement, J.M.; Wagoner, J.K. and Froines, J.R. (1979). Mortality patterns among miners and millers of non-asbestiform talc. In: Lemen, R. and Dement, J.M. eds. *Dust and Diseases*, pps 379-388. Pathotox Inc. Illinois.
- Sheers, G. (1964). Prevalence of pneumoconiosis in Cornish kaolin workers. *Br. J. Ind. Med.* 12: 218-225
- Sierra, C.; Gámiz, E.; Delgado Calvo-Flores, R. (1985). Caracterización de polvos de talco por métodos químicos. *Ars Pharmaceutica*. Tomo XXVI. Núm. 4.
- Souza Santos H. de; Yada K. (1988) Thermal transformation of talc as studied by electron-optical methods. *Clays and Clay Miner* 36: 289-297.
- Stanton, M.F.; Layard, M.; Tegeris, A.; Miller, E.; May, M.; Morgan, E.; Smith, A.; (1981). Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J. Natl. Cancer Inst.* Vol 67: 965-975.
- STEMPLE, I.S.; BRINDLEY, G.W. (1960). A structural study of talc and talc-talmolite relations. *J. Am. Ceram. Soc.* Vol. 43, pp. 34-42.

- Stenman, C. Olofsson, K.; et al (1986) Chromosomes and chromosomal evolution in human mesotheliomas as reflected in sequential analyses of two cases. *Hereditas* 105:233-239.
- Terzakis, J.A.; Shustak, S.R.; Stock, E.G. (1978) Talc granuloma identified by x-ray microanalysis. *JAMA* 239:2371-2372.
- Thomas TL; Stewart PA (1987). Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica and talc. *Am-J-Epidemiol*; 125(1); P 35-43.
- Thomas TL (1990). Lung cancer mortality among pottery workers in the United States. *IARC-Sci-Publ*; 1990(97); P 75-81
- Thorel, C. (1986). Talc lung. A contribution to the pathological anatomy of pneumoconiosis. *Beiträge zur Pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie*, 20:85-101.
- TILLEY, C.E. (1948). Earlier stages in the metamorphism of siliceous dolomites. *Min.Mag.* Vol.28, pp.272.
- U.S.D.A. (1972). SSIR1, U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C. , 63p.
- USP XXII (1990). The Pharmacopoeia of the United States of America. Twenty-second Revision. National Formulary XVII. USP convention, Inc. Rockville 1989. 2067 p.
- Vallyathan, N.V.; Craighead, J.E. (1981). Pulmonary pathology in workers exposed to nonasbestiform talc. *Human Pathol.* 12:28-35.
- Verdel, U.; Sperduto, B.; Richiardi, P.; Laurini, G. (1985). Caratteristiche dei talchi italiani e possibilità di associazioni con minerali nocivi. *Ind. Mineraria* 2:25-33.
- Virta R.L. (1985) The phase relationship of talc and amphiboles in a fibrous talc sample. *Rep. Investigations/1985-RI8923. US Bureau of Mines*, 11p.

- Wallace, W.E.; Vallyathan, V.; Keane, M.J.; Robinson, V. (1985). <in vitro biological toxicity of native and surface-modified silica and kaolin. *J. Toxicol. Environ. Hlth.* 16:415-424.
- Wallace, W.E.; Keane, M.J.; Vallyathan, V.; Hathaway, P.; Regad, E.D.; Castranova, V.; Green, F.H.Y. (1988). Suppression of inhaled particle cytotoxicity by pulmonary surfactan and re-toxification by phospholipase: distinguishing properties of quartz and kaolin. *Ann. Occup. Hyg.* 32:291-298.
- Wang, N.S.; Jaurand M.C.; Magne, L. et al (1987) The interactions between asbestos fibers and metaphase chromosomes of rat pleural mesothelial cells in culture. *Am.J.Pathol.* 126:343-349.
- Whang-Peng, J.; Kao-Shan, C.S. et al (1982) Specific chromosome defect associated with human small-cell lung cancer: deletion 3p14-23. *Science* 215:181-182.
- Whittemore AS; Wu ML; Paffenbarger RS Jr; Sarles DL; Kampert JB; Grosser S; Jung DL; Ballon S; Hendrickson M (1988). Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee. *Am-J-Epidemiol*; 128(6); P 1228-40.
- Williams J; Wilhoite S; Manos P; Zollars P; Youngberg G; Dralle W (1988). Pulmonary talc granulomatosis due to intravenous ritalin. *J-Tenn-Med-Assoc*; 81(9); P 560-1.
- WINKLER, H.G.F. (1978). *Petrogénesis de rocas metamórficas*. Ed. Blume-Madrid.
- Woodworth, C.D.; Mossman, B.T., Craighead, J.E. (1982). Comparative effects of fibrous and nonfibrous minerals on cells and liposomes. *Environ. Res.* 27:190-205.
- ZVYAGIN, B.B.; MISHCHENKO, K.S.; SOBOLEVA, S.V. (1969). Structure of pyrophyllite and talc in relation to the polytypes of mica-type minerals. *Soviet Phys. Crystallogr.* Vol.13, pp.511-515.