



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

"PREPARACIÓN DE PSEUDOLÁTICES
FARMACÉUTICOS POR EL MÉTODO DE
EMULSIFICACIÓN-DIFUSIÓN"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :

MAESTRO EN FÍSICOQUÍMICA
(MÉTODOS Y METROLOGÍA)

P R E S E N T A :

ISRAEL HERNÁNDEZ VALDEPEÑA

ASESORES: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DRA. ADRIANA GANEM RONDERO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2001

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres María Luisa y Augusto, por que sin su apoyo incondicional no hubiera podido culminar ésta etapa de mi vida, gracias por todo.

A mis hermanos Ana María y Ulises, por estar siempre conmigo y apoyarme moralmente para culminar mis metas.

A mis sobrinos, Arturo, Mario Eduardo y Javier, por los momentos agradables que hemos compartido juntos.

A la U.N.A.M., por darme una formación académica que me permitirá desenvolver en el ámbito profesional.

A mis asesores de tesis, David y Adriana, por ayudarme en la culminación de este trabajo y por las enseñanzas que me dejaron, gracias.

A la sección de Microscopía Electrónica de la F.E.S.-C, en especial al Técnico Rodolfo Robles por su asistencia en las pruebas de Microscopía Electrónica de Barrido realizadas.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE FIGURAS	iv
ÍNDICE DE TABLAS	vii
I INTRODUCCIÓN	í
II MARCO TEÓRICO	4
II.1 Sistemas Dispersos (Coloides)	4
II.2 Dispersiones Poliméricas	6
11.3 Látex y Pseudolátex	7
11.4 Estabilidad	8
11.4.1 Estabilidad Electrostática.....	10
U.4.1.1 Fuerzas de Atracción.....	10
11.4.1.2 Fuerzas de Repulsión.....	11
11.4.2 Estabilidad Estérica.....	12
11.4.3 Doble capa eléctrica difusa	13
11.5 Surfactantes.....	14
II.5.1 Clasificación y métodos de selección de surfactantes.....	15
11.6 Procesos de manufactura de látices poliméricos.....	17
11.6.1 Polimerización en emulsión.....	18
11.6.2 Emulsificación con solventes orgánicos.....	19
11.7 Látices comerciales para recubrimientos farmacéuticos.....	21
11.8 Recubrimiento de película.....	26
II.8.1 Tipos de recubrimientos de película.....	28
II.8.1.1 Recubrimientos de película de desintegración rápida.....	28

11.8.1.2 Polímeros con grupos amino.....	28
11.8.i.3 Polímeros con grupos carboxílicos.....	29
11.8.1.4 Recubrimientos insolubles o hinchables en fluidos gástricos.....	31
II.8.2 Mecanismo de formación de la película.....	32
11.9 Solventes.....	40
11.9.1 Relación entre la evaporación del solvente y la viscosidad.....	41
11.9.2 Compuestos Orgánicos Volátiles (VOC's) en látices acuosos.....	42
11.9.3 Solvencia y parámetro de solubilidad.....	43
11.9.4 Interacción de las fuerzas moleculares sobre la solubilidad.....	44
11.9.5 Familias de solventes.....	45
11.9.5.1 Hidrocarburos.....	46
11.9.5.2 Solventes oxigenados.....	46
11.9.5.2.1 Cetonas.....	46
11.9.5.2.2 Esteres.....	47
11.9.5.3 Agua como solvente.....	48
11.9.5-3.1 Agua como vehículo en sistemas dispersos poliméricos.....	49
11.9.5.4 Polaridad.....	50
11.10 Preparación de pseudolátices submicrónicos.....	50
11.10.1 Emulsificación-Difusión.....	51
III. HIPÓTESIS.....	55
IV. OBJETIVOS.....	55
IV.1 Objetivo General.....	55
IV.2 Objetivos Particulares.....	55
V. MATERIALES Y MÉTODOS.....	56
V.1 Materiales y Hquipo.....	56
V.I.1 Polímeros.....	56

V. 1.2 Estabilizantes.....	56
V.1.3 Solventes.....	56
V.1.4 Equipo.....	56
V.2 Métodos.....	57
V.2.1 Preparación de las Nanopartículas.....	57
V.2.2 Determinación de la talla de partícula.....	58
V.2.3 Microscopía Electrónica de Barrido (MEB).....	58
V.2.4 Efecto del tipo de polímero y estabilizante empleado.....	58
V.2.5 Efecto del tipo de solvente y estabilizante empleado.....	60
V.2.6 Estudio del tipo de solvente y concentración del polímero empleado....	62
VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	63
VI. 1 Estudio del tipo de polímero y estabilizante empleado.....	63
VI.2 Estudio del tipo de solvente y la influencia del estabilizante empleado.	70
VI.3 Influencia del tipo de solvente y concentración del polímero empleado.	73
VII. CONCLUSIONES.....	81
VII. PERSPECTIVAS.....	82
VIII. REFERENCIAS.....	83
IX. APÉNDICE 1.....	93

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Representación esquemática de tres tipos de problemas de estabilidad	8
2. Repulsión electrostática.....	11
3. Diagrama representativo de la repulsión esférica entre partículas.....	12
4. Doble capa eléctrica difusa.....	13
5. Interacción entre partículas y acción de la presión capilar sobre las mismas	33
6. Mecanismo de formación de película.....	34
7. Gráfico de pérdida de agua durante el proceso de secado del látex.....	36
8. Formación de película con defectos de porosidad.....	38
9. Técnica de Emulsificación-Difusión.....	52
10. Diagrama representativo del proceso de preparación de las nanopartículas, (1) a nivel laboratorio y (2) a nivel piloto.....	57
11. Proceso de formación de las nanopartículas mediante la técnica propuesta	60
12. Micrografía de nanopartículas de Eudragit [®] E100 (10%) sin estabilizante, metiletilcetona como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación.....	66

índice de figuras

13. Mecanismo de formación de nanopartículas mediante la técnica de Emulsificación-Difusión, desplazamiento del solvente por destilación a presión reducida.....	68
14. Micrografía de Poli (2-hidroxietil) metacrilato (2.5%) y PVAL (2.5%) como agente estabilizante, meüetilcetona como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 20000 rpm durante el proceso de emulsificación.....	69
15. Micrografía de partículas de Eudragit® E100 al 10% (P/V) y PVAL (2.5%) como agente estabilizante, acetato de isopropilo como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación.....	71
16. Micrografía de partículas de Eudragit* E100 al 10% (P/V), sin estabilizante, acetato de metilo como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 2500 rpm durante el proceso de emulsificación.....	73
17. Gráfico de variación del diámetro promedio de partícula a diferentes concentraciones de Eudragit E100 (% P/V) en la fase interna, sin el empleo de estabilizante a 2500 rpm.....	74
18. Gráfico de la relación % polímero y diámetro promedio de partícula, utilizando PVAL (2.5%) y una velocidad de agitación de 2500 rpm.....	76
19. Gráfico de la concentración de polímero contra diámetro promedio de partícula sin empleo de estabilizante a 20,000 rpm.....	77
20. Micrografía de partículas de Eudragit* E100 al 10% (P/V) sin el empleo de estabilizante, acetato de etilo como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación.....	78

Índice de figuras

21. Gráfico de % polímero contra diámetro promedio de partícula, PVAL al 2.5% como estabilizante y a una velocidad de agitación de 20000 rpm.....79
22. Micrografía de partículas de Eudragit® E100 al 35% (P/V), utilizando PVAL al 2.5% como estabilizante y metililcetona como solvente orgánico a una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación.....80

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistemas dispersos típicos.....	5
Tabla 2. Dispersiones comerciales.....	24
Tabla 3. Clases de solventes utilizados en recubrimientos.....	45
Tabla 4, Propiedades específicas de algunos de los solventes más usados en recubrimientos.....	48
Tabla 5. Clasificación de solventes de acuerdo a su polaridad.....	50
Tabla 6. Propiedades específicas de los solventes trabajados.....	62
Tabla 7. Tabla comparativa de diferentes condiciones del proceso de Emulsificación-Difusión para diferentes polímeros farmacéuticos utilizando metiletilcetona como solvente parcialmente miscible al agua.....	64
Tabla 8, Tabla comparativa de la talla de partícula obtenida, a partir de diferentes solventes empleados.....	72

I. INTRODUCCIÓN

El primer recubrimiento sobre una forma farmacéutica fue a base de azúcar, la finalidad de este proceso fue principalmente para enmascarar sabores desagradables y darle una apariencia más elegante al producto final; durante mucho tiempo estas fueron las principales razones para utilizar un recubrimiento, hoy en día existen otras razones para hacerlo como por ejemplo:

- a) Protección del o de los principios activos contra el aire y la humedad.
- b) Incremento en la resistencia mecánica durante el proceso de manufactura, empaque y embarque.
- c) Protección del fármaco contra la acción de los fluidos digestivos.
- d) Liberación controlada de los principios activos.
- e) Incorporación de otro fármaco en el recubrimiento y producir una liberación secuencial de fármacos, evitando así incompatibilidades químicas entre ambos.

Existen varios tipos de recubrimientos los cuales consisten de una mezcla de sustancias de las que sobresalen los formadores matriciales, que son los responsables de dar la estabilidad a la estructura del recubrimiento, de la misma manera determinan el proceso de recubrimiento a utilizar. Los diferentes recubrimientos los podemos clasificar en tres tipos:

- a) Recubrimientos con sacarosa u otros azúcares
- b) Fusión ("Mol melts")
- c) Recubrimientos de película

En los recubrimientos de película se utilizan polímeros sintéticos, los cuales son los principales constituyentes en este tipo de recubrimiento; la rapidez en la aplicación y el factor económico son dos razones importantes que hacen que este proceso vaya desplazando al tradicional con azúcar. La principal desventaja es el alto uso de solventes, aspecto que ha ido cobrando importancia principalmente por su alto costo y el deterioro del medio ambiente, una alternativa importante es el uso de polímeros en medio acuoso como

Introducción

soluciones o dispersiones, la ventaja de las dispersiones es que pueden ser utilizadas a concentraciones de polímero relativamente altas.^{1,11}

Las dispersiones poliméricas acuosas (látex) surgen como una opción, su buena estabilidad y fácil concepción las hacen una alternativa interesante para su continuo desarrollo. Su principal uso farmacéutico es como acarreadores de fármacos, que igual de importante es su uso como recubrimientos de película, es ahí donde estos sistemas nanodispersos cobran importancia por su tamaño y composición; las partículas poliméricas de talla submicrónica son capaces de formar delgadas películas de excelente calidad, es por eso que se pueden utilizar como agentes fumógenos.

En los últimos años las resinas acrílicas han cobrado importancia en el uso de este tipo de recubrimientos, su resistencia al fluido gástrico y por consecuencia la liberación controlada del principio activo son sus principales beneficios, sin embargo, las dispersiones comerciales existentes son hechas a partir de un proceso de polimerización en emulsión, por lo mismo, el desarrollo de una técnica de elaboración para formar un pseudolátex de estos y algunos otros compuestos que tienen este inconveniente es de gran importancia en el ámbito farmacéutico.

En la industria de recubrimientos el uso de estos sistemas es de gran importancia ya que para el mejoramiento de las propiedades físicas y funcionales de las películas son de utilidad este tipo de sistemas látex, lo esencial es que son parte de la solución para los requerimientos de polímeros de alto peso molecular y la aplicación mínima de compuestos orgánicos volátiles (VOC's) sin un apreciable incremento en su viscosidad a un bajo costo en comparación a los métodos tradicionales.^{7,8}

En la actualidad, la tendencia es emplear recubrimientos de base acuosa desplazando así a los solventes orgánicos; la introducción de esta técnica de recubrimiento ha dado lugar a grandes avances en cuanto al proceso, al diseño de los equipos y al desarrollo de nuevas formulaciones para el recubrimiento de película, siendo aún más el auge en cuanto al desarrollo de nuevas técnicas de elaboración de sistemas látex, de esta manera, ahora es posible emplear soluciones o dispersiones de diversos polímeros y por lo tanto, debe darse mayor importancia al continuo avance tecnológico que se tiene para estos sistemas desde su

Introducción

concepción, comprensión del comportamiento físicoquímico y la caracterización de los mismos, para su posible uso y adaptación a nivel industrial.

En el presente trabajo se retomará la técnica propuesta por Quintanar-Guerrero y colaboradores⁴, donde emplea la técnica Emulsificación-Difusión para la obtención de partículas látex a partir de polímeros preformados, se adaptará dicha técnica para producir un pseudolátex que pueda ser usado como recubrimiento de película, utilizando para ello polímeros utilizados para recubrimientos de tipo entérico, por otro lado se estudiará la relación polímero/solvente, a partir de una relación de familia de solventes empleados, el tipo de estabilizante usado, la velocidad de agitación en el proceso de emulsificación y la saturación solvente orgánico/agua. En dicho estudio se buscará encontrar también un límite máximo en cuanto a la concentración del polímero en la fase orgánica que nos permita la elaboración de un sistema disperso de talla submicrónica.

II. MARCO TEÓRICO

II.1 Sistemas Dispersos (Coloides)

El uso de coloides en el campo farmacéutico ha ido creciendo de manera rápida en los últimos años y se espera que en un futuro siga en auge su desarrollo. Los coloides a su vez dentro de los sistemas dispersos han surgido de manera importante, para una mayor comprensión de los mismos se deben analizar desde su origen y composición.

En un sistema disperso coexisten dos fases inmiscibles entre sí, consisten de una *fase dispersa* (fase discontinua) distribuida uniformemente en un *medio de dispersión* (fase continua).

Como ejemplos de estos sistemas podemos citar: La neblina, el vapor y el humo los cuales son dispersiones de finas gotas líquidas o sólidas en un gas (aerosoles), la leche que es una dispersión de finas gotas de grasa en una fase acuosa (emulsión), las pinturas y el barro son ejemplos característicos de dispersiones de finas partículas sólidas en un medio líquido (soluciones o suspensiones coloidales), los geles que son macromoléculas dispersas en una fase acuosa, el vidrio teñido u opalescente que es una dispersión de partículas sólidas de sílica en una matriz sólida o de partículas de oro en vidrio (dispersiones sólidas), soluciones de moléculas activas de superficie (tensoactivos o surfactantes) en agua (miceías) entre otros, los aquí citados son ejemplos de dispersiones simples en donde se puede hacer una distinción clara entre la fase dispersa y el medio de dispersión.

De acuerdo a las dimensiones de la fase dispersa podemos clasificar al tipo de dispersión; un coloide es un sistema disperso con tamaños de partícula de 10 a 1000 nra (1 μm) las que nos ocupan son del tipo poliméricas.^{1,4,7,12} En la Tabla 1 se observan algunos ejemplos y el tipo de dispersión al que pertenecen

Tabla 1. Sistemas dispersos típicos/

Sistemas Dispersos	Clases	Fase Dispersa	Medio de Dispersión
Vapor, Neblina. Humo de cigarro (aerosoles, sprays)	Aerosol líquido o aerosol de partículas líquidas	Líquido	Gas
Humo Industrial	Aerosol sólido o aerosol de partículas sólidas	Sólido	Gas
Leche, Mantequilla, Mayonesa, Asfalto, Cremas farmacéuticas ,	Emulsiones	Líquido	Líquido
Coloides inorgánicos, loro, yoduro de plata, azufre. hidróxidos metálicos, etc.)- Látices poliméricos	Soluciones o Suspensiones coloidales	Sólido	Líquido
Arcilla, Pasía para dientes	Concentraciones altas de sólidos.- Pastas	Sólido	Líquido
Vidrio teñido u opalescente, plásticos pigmentados	Suspensión o dispersión sólida	Sólido	Sólido
Espuma	Espumas	Gas	Líquido
Hule espuma, plástico expandido	Espumas sólidas	Gas	Sólido
Coloides Maero moleculares Geles, pegamentos	Geles	Macromoléculas	Solvente
Coloides Asociados Jabón\agua, detergente\agua	-	Micelas	Solvente

II.2 Dispersiones Poliméricas

Para cumplir con las restricciones gubernamentales sobre la emisión de solventes a la atmósfera, la industria de recubrimientos ha desarrollado procesos que van desplazando a los recubrimientos base solvente, uno de los más ampliamente estudiados son los recubrimientos base acuosa, su funcionalidad, efectividad, conveniencia en el manejo y el aspecto económico son algunas de las ventajas que presentan, otro tipo de recubrimientos desarrollados son los que tienen un alto contenido de sólidos, los de electrodeposición y los radiocurables.

Los polímeros a base agua usados en las formulaciones de recubrimiento pueden ser divididos en 3 categorías de acuerdo al estado de subdivisión del polímero, los cuales son:

- a) Látex o látices.- Dispersiones coloidales de partículas poliméricas caracterizadas por tener viscosidades bajas, las cuales son independientes del peso molecular del polímero.
- b) Soluciones poliméricas.- Dispersiones moleculares de polímeros caracterizados por sus altas viscosidades, las cuales incrementan según aumente el peso molecular del polímero y su concentración.
- c) Polímeros solubles en agua.- Son dispersiones intermedias de tamaño entre las partículas coloidales de los látices y las moléculas poliméricas de las soluciones, estas dispersiones tienen características generales intermedias.³ⁿ¹

Una dispersión acuosa es un sistema disperso en donde la fase continua es el agua, cuando la fase dispersa está formada a partir de polímeros es lo que se conoce como una dispersión polimérica acuosa. Los látices que son usados en recubrimientos base acuosa pueden a su vez ser divididos en tres tipos, relacionados a su origen y método de preparación, los cuales son:

- 1) Látex natural, que es el producto metabólico de varias plantas y árboles.
- 2) Látex sintético, que es preparado por una reacción de polimerización en emulsión a partir del correspondiente monómero o mezcla de monómeros.

- 3) Látex artificiales o pseudolátex, los cuales son dispersiones hechas a partir de polímeros preformados.

11.3 Látex y Pseudolátex

La formación de un *látex* es a partir de la polimerización de un monómero o mezcla de monómeros usualmente emulsificados en un medio acuoso, empleando surfactantes aniónicos o no iónicos, este proceso requiere el empleo de iniciadores que reaccionan por un mecanismo de polimerización por radicales libres, las partículas del látex generado son de tamaño submicrónico del orden de 0.1-0.3 μm de diámetro pero el gran inconveniente de este látex es que sustancias residuales empleadas en la reacción le confieren un alto grado de toxicidad y su consecuente remoción genera problemas extras en su manejo.^{1,7,10,13,26,52}

El término *Pseudolátex* es referido para sistemas preparados al emulsificar una solución orgánica que contiene al polímero con una solución acuosa que contiene un agente tensoactivo para posteriormente remover el solvente por destilación o bajo presión reducida. Un pseudolátex tiene todas las características de un látex verdadero en términos de estabilidad, tamaño de partícula, altas concentraciones de sólidos y habilidad para formar películas uniformes.^{1_3_8_10_11_13_16_23_25_27,2,50_52}

Una de las propiedades más importantes de estos sistemas es el tamaño de partícula obtenido que va de 10 a 1000 nm, el límite superior es impuesto por la convección térmica y el movimiento Browniano de las partículas, los cuales, deben impedir que ocurra un proceso de sedimentación a una cierta diferencia de densidades entre la fase dispersa y el agua, esto se puede conocer si la velocidad de sedimentación de las partículas de acuerdo a la ley de Stokes es menor a 1 mm en 24 horas.

Los látices son caracterizados por su baja viscosidad y su alto contenido de sólidos, los sistemas de talla de partícula más baja llegan a ser casi transparentes y se les denomina microemulsiones. En procesos farmacéuticos el término látex es sinónimo de dispersión, sin embargo, hay que recalcar que algunas dispersiones usadas en formulaciones de recubrimiento de película tienen tamaños de partícula de 1 μm aproximadamente, los cuales

por su tamaño sedimentan rápidamente y hace difícil su manejo, otra desventaja importante es que la película formada con estas dispersiones tienen defectos que pueden ser detectados microscópicamente y que provocan un recubrimiento deficiente, es por eso que el tamaño de la partícula obtenido es importante ya que tallas nanométricas nos ayudan a disminuir esos defectos, estas aseveraciones se cubrirán más adelante.

2-4.7.13-15

II.4 Estabilidad

Entre menor sea el tamaño de partícula de un látex tendrá mayor estabilidad, el tamaño de partícula es importante ya que dependiendo del mismo se pueden dar fenómenos de sedimentación o cremado, como ejemplo se puede citar el siguiente: Un sistema monodisperso de poliestireno cuya densidad es de 1.050 g/ml y una talla de partícula de 800 nm sedimentará después de 1 a 3 meses de almacenado, mientras que un látex del mismo material, pero con tallas de 200 a 500 nm, no sedimentará, este es el primer requisito para un látex artificial, pseudolátex que será utilizado como recubrimiento, que sea autoestable y cuyas partículas no deben sedimentar o cremar con el paso del tiempo. En la Figura 1, se muestra una representación esquemática de lo que es un proceso de sedimentación, cremado y floculación de una dispersión.

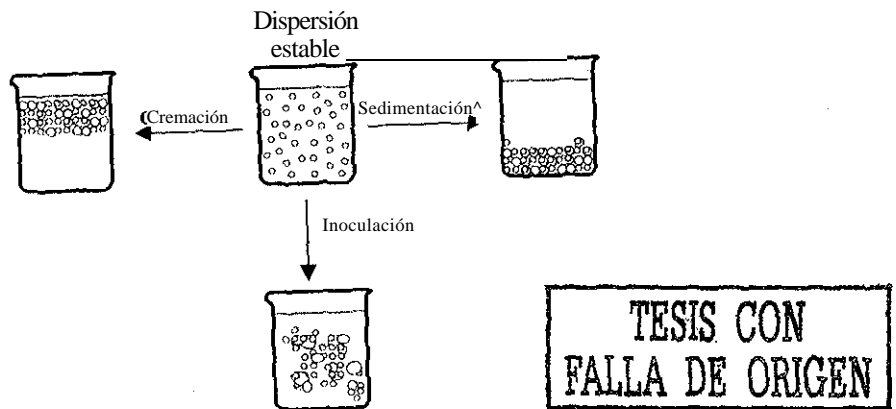


Figura 1. Representación esquemática de tres tipos de problemas de estabilidad.

El tamaño de partícula crítica de sedimentación puede ser calculado mediante el criterio empleado por Overbeek en 1952, el cuál establece que partículas coloidales que sedimenten a una velocidad de 1 rom en 24 hrs nunca llegarán a sedimentar totalmente, dicho cálculo realizado mediante la ley de Stokes,

De acuerdo al movimiento Browniano de las partículas y las corrientes de convección térmicas que surgen de los pequeños gradientes de temperatura en la muestra se contraponen y provocan ja estabilidad o la sedimentación del sistema. El movimiento Browniano es el resultado de las pequeñas colisiones existentes entre las moléculas de solvente y las partículas coloidales, la intensidad de las colisiones se incrementa con la disminución del tamaño de las partículas. Las corrientes de convección dependen del tamaño de la muestra y sus condiciones de almacenaje.

La velocidad de sedimentación o cremado de partículas esféricas es calculada de acuerdo a la ley de Stokes que define la velocidad de sedimentación de una partícula en un fluido en particular, la ecuación general es la siguiente:

$$V=(D^2/18\eta)(\rho_p-\rho_m)g$$

Donde:

V=velocidad de sedimentación o cremado

D=diámetro de las partículas

ρ_p =densidad de las partículas

ρ_m =densidad del medio

g=constante gravitacional

η =viscosidad del medio

Al sustituir en la ecuación la velocidad de sedimentación de 1 mm en 24 hrs, nos daría como resultado el valor del tamaño de partícula crítico al cuál se daría la sedimentación; retomando el ejemplo de las partículas de poliesüreno, la diferencia de densidades entre las partículas látex y el agua del medio es de 0.05 g/ml, la viscosidad del medio es de aproximadamente 1 cp esto daría como resultado un diámetro de partícula crítica para sedimentar de 650 nm, este dato es una buena referencia con lo observado

experimental ni en donde partículas látex monodispersas de poliestireno de 800 nm sedimentan de 1 a 3 meses y partículas de 500 nm de diámetro o más pequeñas nunca lo hacen.

La mayoría de los polímeros utilizados en la formación de un pseudolátex tienen densidades que van de 1.10 a 1,15 g/ml, esto por consecuencia nos dice que el diámetro de partícula en el cual empiezan a sedimentar las partículas estaría por el orden de los 300 nm o menor.

En un sistema suspendido como lo son los sistemas dispersos, las partículas tienen movimiento térmico que pueden provocar pequeñas colisiones como ya se ha dicho a esto se le denomina movimiento Browniano, existen tanto fuerzas de atracción como de repulsión cuando las fuerzas de atracción predominan se da la formación de aglomerados a este fenómeno se le denomina floculación o coagulación, por el contrario cuando las fuerzas de repulsión dominan en el balance da como resultado una dispersión estable.

H.4.1 Estabilidad Electroestática

La estabilización electrostática de un sistema coloidal fue descrita de manera cuantitativa por Deryaguin y Landau, y por Verwey y Overbeek, la teoría resultante es conocida como DLVO¹. Una dispersión coloidal es estable cuando la energía potencial de repulsión que surge en la aproximación de partículas cargadas excede por mucho la energía atractiva inherente entre las partículas a una distancia dada de separación. Acorde a la teoría DLVO la interacción entre partículas coloidales está dada por la superposición de la repulsión electrostática y la atracción de van der Waals.

11.4*1.1 Fuerzas de Atracción

En un látex las fuerzas atractivas de interacción son llamadas fuerzas de van der Waals que surgen cuando las partículas son dispersadas en un medio con una diferente constante dieléctrica. Entre las partículas existen varios tipos de interacción atractiva que son:

- a) Fuerzas dipolo-dipolo
- b) Fuerzas dipolo-dipolo inducido
- c) Fuerzas de London
- d) Fuerzas electrostáticas

Las fuerzas atractivas entre especies no polares, comúnmente llamadas fuerzas de London-van der Waals resultan de la interacción de dipolos electromagnéticos en las partículas, esta interacción es debida a la oscilación entre dipolos.

11.4.1.2 Fuerzas de Repulsión

Las fuerzas de repulsión pueden originarse de varias fuentes como por ejemplo de la repulsión electrostática, la cuál surge de la presencia de una carga iónica en la superficie de las partículas o del impedimento estérico el cuál a su vez surge de la presencia de partículas sin carga y las cuales por cambios entrópicos o entrápicos previenen la aglomeración cuando las partículas se aproximan entre si; también existen las fuerzas repulsivas de hidratación en la región interfacial.

El origen de la carga en una partícula suspendida se puede dar en la partícula misma o debido a la interacción de la partícula con el medio líquido o la combinación de ambas; en un medio no polar como lo es el agua se pueden dar varios tipos de interacciones eléctricas. En la Figura 2. se puede representar el fenómeno de repulsión entre dos partículas.

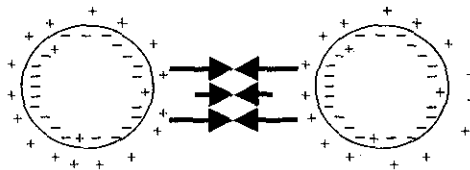


Figura 2. Repulsión electrostática.

Grupos funcionales en la superficie de las partículas pueden ser ionizados en presencia de un líquido no polar, el pH del medio juega un papel muy importante, en sistemas de pH bajo se promovería la formación de una carga positiva sobre las partículas dispersadas, por el contrario a un pH alto se tendría una carga negativa en la superficie de las mismas.

U.4.2 Estabilidad Estérica

La estabilización estérica previene la floculación de partículas coloidales por la adsorción de moléculas poliméricas no iónicas. La estabilización estérica puede ser fácilmente distinguida por la ausencia de algún componente electrostático. Napper⁴ en 1970 apuntó que el término estérico tiene un amplio sentido termodinámico más que el usual significado químico.

La estabilidad estérica surge de la presencia de moléculas poliméricas no iónicas adsorbidas físicamente a las partículas o enlazadas químicamente a las mismas. El mecanismo para la estabilización estérica aún no ha sido del todo elucidado, sin embargo, se tiene que cuando dos partículas al aproximarse una a la otra, la interacción de las capas del polímero adsorbido permiten un cambio positivo en la energía libre de las dos partículas que interactúan y con esto se da la repulsión entre las mismas; látices esféricamente estabilizados pueden ser floculados a los cambios de temperatura y presión, a la adición de un no solvente incompatible con el sistema o en la adición a una baja concentración de un segundo polímero. En la Figura 3. se representa el tipo estabilización estérica existente entre dos partículas.

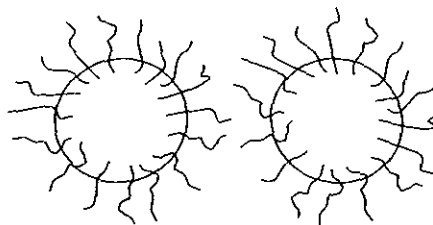


Figura 3. Diagrama representativo de la repulsión estérica entre partículas.

La estabilidad estérica puede ser combinada con la electrostática; dispersiones coloidales estabilizadas esféricamente son más estables a la adición de electrolitos, al corte mecánico y al proceso de congelamiento y deshielo que en comparación con las dispersiones estabilizadas electrostáticamente. Una ventaja importante de la estabilidad estérica es que puede ser usada tanto en sistemas acuosos y en no acuosos.

11.4.3 Doble capa eléctrica difusa

La carga superficial de una partícula coloidal esta compensada por un número equivalente de iones de carga opuesta que se acumulan en el medio cerca de la superficie de la partícula. La carga de la superficie y la carga de los contraiones constituyen la doble capa eléctrica difusa, en la Figura 4 se observa un ejemplo de lo que sería esta capa.

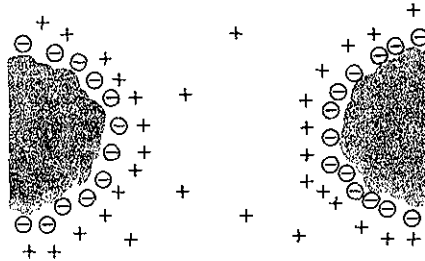


Figura 4. Doble capa eléctrica difusa.

Los contraiones son atraídos a la superficie de la partícula de manera electrostática, también tienden a difundir lejos de la superficie aunque su concentración en la solución es más baja que la que está cerca de la superficie de las partículas. Esta combinación de atracción electrostática y de difusión da lugar a la formación de una nube de contraiones alrededor de la partícula con una definida distribución de contraiones como una función de la distancia desde la superficie y que da lugar a la formación de esa doble capa eléctrica difusa.

El grosor de la doble capa es calculado por la longitud de Debye $1/k$, donde k para electrolitos simétricos es:

$$K=(87nz^2e^2/\epsilon kT)^{1/2}$$

Donde n es el número de grupos ionizados, z su valencia, e la carga elemental, ϵ la constante dieléctrica, k la constante de Boltzman y T la temperatura absoluta. La longitud de Debye es una función inversa de la raíz cuadrada de la concentración del electrolito y de su valencia.

La carga en la superficie de la partícula da a la formación de dos potenciales electrostáticos: el potencial superficial (ψ_0) el cuál existe en la superficie y el potencial de Stern (ψ_s) que está en la doble capa difusa a una distancia δ de la superficie, ninguno de los dos potenciales ha sido medido experimentalmente. Un tercer potencial es el potencial zeta, el cuál existe en la doble capa difusa a una distancia dada desde la superficie exterior de la capa de Stern, este potencial puede ser medido experimentalmente por electroforesis como el potencial en el plano donde la doble capa migra cuando la partícula se mueve en un campo eléctrico; no se conoce la relación entre los potenciales teóricos de superficie y el de Stern con el experimental potencial zeta, pero este último se toma como una buena aproximación del potencial que cruza la parte difusa de la doble capa eléctrica. ^{15n 2 13:26}

II.5 Surfactantes

Los surfactantes tienen un papel importante en la formulación y aplicación de los látices, en la polimerización en emulsión el tipo y concentración de surfactante o tensoactivo determina el mecanismo de nucleación, el número de partículas nucleadas y la velocidad de la reacción. Los surfactantes son importantes para la estabilidad de los sistemas látex durante su preparación, formulación, almacenaje e inclusive durante la remoción del monómero residual.

Una gran cantidad del surfactante en un látex es adsorbido en la interface partícula-agua pequeñas fracciones son adsorbidas en la interface agua-aire o permanecen en la fase

acuosa totalmente diluida, el surfactante adsorbido en la interface partícula-agua es determinante para las propiedades finales del látex.

La adsorción de las moléculas del surfactante en las partículas del látex es un proceso termodinámico que se da en el decremento de la energía libre total del sistema, las fuerzas de interacción envueltas en la adsorción de un surfactante son las fuerzas de van der Waals, estas fuerzas de interacción son débiles, sin embargo, las moléculas del surfactante pueden desorber fácilmente de la superficie de las partículas, esta facilidad de adsorción y desorción del surfactante es importante en la formulación final del recubrimiento en donde el látex va mezclado con dispersiones de pigmentos, los cuales también tienen grandes áreas superficiales, la desorción de las moléculas de surfactante de las partículas látex y la readsorción sobre las partículas del pigmento con frecuencia causan fenómenos como la floculación de las partículas i_{ex}.

II.5.1 Clasificación y métodos de selección de surfactantes

Existen polímeros naturales que han sido empleados como surfactantes, su estructura química los hace idóneos para estos fines, sin embargo, de acuerdo a los requerimientos que se van dando con el avance tecnológico, se sintetizan polímeros que posteriormente son usados como surfactantes con funciones específicas, como por ejemplo homopolímeros o copolímeros aleatorios que son usados como agentes anti-floculantes y copolímeros en bloque o ramificados como estabilizantes.

Las moléculas de surfactante comprenden una cadena o tallo hidrofóbico y una cabeza hidrofílica, estos surfactantes pueden ser clasificados en cuatro categorías de acuerdo a la naturaleza de la cabeza:

- f) Si la molécula de surfactante no está ionizada es clasificado como un surfactante no iónico, los más importantes son los derivados Polioxietilénicos (POE).
- 2) Si la molécula del surfactante al ser disuelto o dispersado en agua presenta una carga negativa es clasificado como aniónico, los grupos más importantes de surfactantes aniónicos incluyen a los alquilsulfatos y los jabones.

Marco Teórico

- 3) Sí el surfactante al ionizarse produce una carga positiva se clasifica como catiónico; los miembros más importantes de este tipo de surfactantes son las aminas y los compuestos de nitrógeno cuaternario, estos presentan además propiedades anti microbianas.
- 4) Los surfactantes que en su molécula presentan ambas capas son zwitteriónicos o anfotéricos, la prevalencia de alguna de las cargas será influenciada por el pH de la solución.

En el proceso de emulsificación, al incrementar la concentración del surfactante el tamaño del glóbulo decrece considerablemente debido a la disminución de la tensión interfacial entre la fase oleosa y la acuosa. Existen varias reglas a considerar para la selección del surfactante apropiado en una emulsificación del tipo aceite en agua (o/w), esto es importante a considerar tomando en cuenta que mediante una emulsificación directa del polímero disuelto en un solvente orgánico con agua conteniendo al surfactante y la posterior remoción del solvente nos da como consecuencia una dispersión del polímero en agua, esta dispersión, estabilizada en gran parte al tipo de surfactante utilizado. Los criterios a utilizar son:

- a) La estructura molecular del surfactante debe ser específica con grupos terminales polares y no polares.
- b) Debe ser más soluble en la fase acuosa y fácilmente adsorbido sobre la gota oleosa formada.
- c) Tiene que ser adsorbido fuertemente y no ser fácilmente desplazado cuando las gotas colisionen entre si.
- d) La tensión interfacial debe ser reducida considerablemente con el empleo del tensoactivo, el orden es de 5 dinas/cm o menos.
- e) Debe impartir un cierto potencial electrocinético a los glóbulos de la emulsión para su estabilización.
- f) Debe ser eficiente aún trabajando a bajas concentraciones.
- g) No ser muy caro, no tóxico y fácil de manejar.

La selección de un surfactante no es tan sencillo como pudiera parecer, por ejemplo una selección basada en ensayo y error es impráctica y costosa, una selección que parece ser la más adecuada es la propuesta por Griffin y colaboradores¹⁷, denominada sistema HLB, el cual de acuerdo a sus siglas es el balance hidrofílico-lipofílico de un surfactante, muchos de los tensoactivos amfóicos y no iónicos tienen valores de HLB de 1 a 20, un valor de 1 indica solubilidad en la fase oleosa y un valor de HLB de 20 nos predice una buena solubilidad en agua; este sistema es esencial para la selección de surfactantes con una buena solubilidad.

Davies y Ridcal propusieron una técnica para el cálculo de valores de HLB de todo tipo de surfactantes, un soporte teórico adicional fue dado por Lin¹⁸ al inicio de los años 70's; no obstante el aspecto teórico en esta técnica al calcular el valor de HLB dependiendo de la estructura de la molécula, algunos de sus valores eran un tanto inciertos por lo que este sistema es de cierto valor limitado en la práctica, sin embargo, provee un enlace teórico importante con el concepto de la concentración micelar crítica (CMC). Becher y colaboradores^{19*} en 1984 relaciona la CMC al principio HLB para dar un importante enlace entre el aspecto práctico del HLB y el concepto más teórico de la CMC. ^{19,20}

11.6 Procesos de manufactura de látices poliméricos

Las dispersiones poliméricas pueden ser hechas a partir de varios métodos, los cuales dependerán en primera instancia del polímero y del proceso tecnológico para su posterior aplicación. Originalmente el auge de las dispersiones poliméricas acuosas fue motivado por el reemplazo de solventes orgánicos para procesos farmacéuticos ya que la alta toxicidad y elevado costo son sus principales inconvenientes; los polímeros utilizados como agentes de recubrimiento farmacéuticos tienen características específicas que hace que varíe el método de obtención de una dispersión acuosa, varias de las rutas empleadas son las siguientes:

- 1) Reacciones de polimerización.
- 2) Hmulsificación de los polímeros y la subsecuente remoción del solvente.
- 3) Emulsificación directa de polímeros neutros en agua.

- 4) Uso de sales de polímeros aniónicos en solución acuosa.
- 5) Dispersiones de polímeros micronizados en soluciones acuosas con plastificantes.

Se puede hacer una clara distinción entre los diversos procesos de manufactura, separando lo que es la polimerización en emulsión de los demás que son emulsificaciones directas de un polímero en fase orgánica con una fase acuosa que contiene un agente activo de superficie y su posterior remoción del solvente.^{52f}

11.6.1 Polimerización en emulsión

La formación del látex es a partir de la polimerización de un monómero o mezcla de monómeros emulsificados en un medio acuoso, la polimerización empieza al adicionar iniciadores al medio de reacción, la misma comienza preferentemente en la fase acuosa al reaccionar las moléculas de monómero que se llegaron a solubilizar, cuando la concentración del emulsificante es baja se empiezan a formar pequeñas cadenas radicalmente vivas llamadas oligómeros, las cuales al ir creciendo precipitan y son estabilizadas por el emulsificante en solución dando lugar a la formación de partículas látex primarias; cuando se utilizan altas concentraciones del tensoactivo las gotas del monómero son solubilizadas en micelas del tensoactivo, las cuales pueden ser activadas por el iniciador o por un oligómero vivo para continuar la polimerización en este lugar.

Dependiendo del flujo de las partes activas en el medio, las reacciones pueden ser terminadas y algunas otras empezadas con el subsecuente crecimiento de las partículas; la masa relativa de estas partículas puede ser controlada en primera instancia por la calidad y cantidad del iniciador empleado otro factor a considerar es el tipo y la cantidad de (ensoactivo utilizado, que va de la mano con el tamaño de partícula obtenido.

En las primeras etapas de la polimerización justo en el crecimiento de la partícula una cantidad insuficiente de emulsificante daría como consecuencia una aglomeración entre partículas las cuales dan lugar a la formación de grumos en el producto final.

Existen 3 tipos de procesos tecnológicos para la polimerización en emulsión:

- a) **Kn volumen ("Batén").**- En este proceso todos los ingredientes de reacción se adicionan al reactor y la mezcla se calienta y agita a la temperatura de la misma polimerización.
- b) **Semicontinuo o "semibatch".**- En este proceso el monómero tal cual o preemulsionado (algunas veces también iniciador y emulsificante) son adicionados continuamente a la mezcla de reacción bajo la temperatura de la polimerización.
- c) **Continuo.**- Aquí todos los ingredientes son adicionados de manera continua a una parte del sistema, el látex que se va formando es parcial o totalmente removido de la reacción, este proceso puede ser llevado en una serie interconectada de reactores para los diferentes pasos que están involucrados en el mismo.

En estos tres tipos de procesos se utiliza la adición de una emulsión previa del mismo material a la reacción, denominada semilla.

Un látex típico tiene un número de partículas por mililitro entre 10^{12} y 10^{17} cuyos diámetros van desde 50 hasta 300 nm, obviamente dependiendo de las condiciones que se dieron en el proceso de manufactura.

Para procesos farmacéuticos se utilizan sustancias que son aprobadas en farmacopeas, algunos de los iniciadores utilizados son peróxidos los cuales son incluidos en las moléculas poliméricas como grupos terminales en forma de alcoholes o ésteres que desaparecen durante la polimerización y que al terminar la reacción en su mayoría no se encuentran en el producto final. El monómero residual es eliminado por medio de un proceso de destilación. Los látices sintéticos usualmente son dispersiones muy finas cuyo tamaño de partícula promedio es de 200 nm con distribuciones muy estrechas, las cuales tienen una alta estabilidad y excelentes propiedades como formadores de recubrimiento de película; el inconveniente principal es en relación a la toxicidad de los reactivos residuales que lo hace un sistema difícil de manejar para usos farmacéuticos.^{13,15,26,50,53}

11.6.2 Emulsificación con solventes orgánicos

Un pseudolátex es preparado a partir de polímeros termoplásticos insolubles en agua, para usos farmacéuticos los más empleados son los derivados de la celulosa como por ejemplo la

Etilcelulosa y el Acetato Ftalato de Celulosa (CAP) y los derivados del ácido poliláctico.^{9,11,13,14,22,25,28,29,33,34,36,44,54-58}

Inicialmente un pseudolátex era preparado al emulsificar el polímero previamente disuelto en un solvente orgánico (inmiscible al agua) con una solución acuosa que contenía al surfactante empleado, una vez formada la emulsión se removía el solvente por agitación o bajo presión reducida.^{10,11,24,25,45,46}

Previo a la eliminación del solvente la emulsión es pasada por un proceso de homogeneización para reducir el tamaño del glóbulo; el principal inconveniente en esta técnica es el uso de solventes tóxicos y los pasos previos para la obtención del producto final.

Algunos polímeros como los poliuretanos, resinas epóxicas, poliésteres, polipropileno y etilcelulosa no son preparados a partir de una reacción de polimerización en emulsión, un método alternativo para la preparación de estos látices es la emulsificación del polímero. Warson^o y Blackley^{o*} describen varios métodos de emulsificación para la preparación de un pseudolátex a partir de soluciones poliméricas.

- 1) Emulsificación Directa.- El polímero líquido o en solución de un solvente volátil inmiscible al agua (o mezcla de solventes) es emulsificado con una solución acuosa que contiene un surfactante, posteriormente la solución se somete a un proceso de destilación para la remoción del solvente.
- 2) Emulsificación Inversa.- El polímero líquido o en solución es mezclado con un ácido graso de alto peso molecular como por ejemplo el ácido oleico, posteriormente se realiza un segundo mezclado con una solución acuosa alcalina diluida, de esta manera se obtiene una emulsión del tipo agua en aceite (w/o) la cual es invertida a una emulsión polímero en agua al adicionar de manera continua y con agitación más solución alcalina, la emulsión es destilada para la remoción del solvente.
- 3) Autoemulsificación.- Las moléculas poliméricas son modificadas químicamente al introducir grupos básicos (aminas) o ácidos (carboxílicos) en su estructura, el polímero logra así una autotemulsificación sin el empleo de un surfactante, este tipo de dispersiones son dependientes del pH.

Rohm Tech. Inc. (Rohm Pharma) tiene dispersiones acuosas al 30%, las cuales son:

- a) Eudragil E30D, un látex de polietil acrilato-co-metil metacrilato (67:33) preparado por polimerización en emulsión.
- b) Eudragit NE30D, un látex neutro de polietil acrilato-co-metil metacrilato, preparado por polimerización en emulsión.
- c) Eudragit L30D-55, un látex 50:50 de polietil acrilato-co-ácido metacrílico, preparado por polimerización en emulsión.
- d) Eudragil RL30D, un pseudolátex preparado por autoemulsificación de un polietil acrilato-co-metil metacrilato-co-2-trimetilamonioetil metacrilato (31:63:6) en agua.
- e) Eudragit RS30D, un pseudolátex preparado por autoemulsificación de polietil acrilato-co-metil metacrilato-co-2-trimetilamonioetil metacrilato (32:65:3) en agua.

Los pseudolátex de Eudragit E30D y RL30D son recomendados para recubrimientos de rápida desintegración y el Eudragit L30D y RL30D para recubrimientos de liberación sostenida.

Colorcon Inc., maneja dispersiones como:

- a) Surelease, un pseudolátex al 25% de sólidos de Etilcelulosa plastificada con dibutil sebacato, preparada por emulsificación inversa usando ácido oleico en la fase polimérica y amonio en la fase acuosa para formar oleato de amonio como emulsificante *in situ*.
- b) Coateric, un concentrado en polvo de Poliacetatoftalato de vinilo con plastificante y pigmentos, el cual es dispersado en agua, para formar un pseudolátex.
- c) Opadry, un concentrado en polvo de Etilcelulosa, plastificante y pigmento, desarrollado para usarse en sistemas de solventes tanto orgánicos o acuosos.

- d) Opadry II, una modificación del anterior se caracteriza por tener altos sólidos y tiempos cortos de recubrimiento.
- e) Opaspray. un concentrado en polvo que puede ser usado en sistemas acuosos u orgánicos mediante un proceso de atomizado.

El pseudolátex denominado Surelease es recomendado para recubrimientos de liberación sostenida y Coateric para del tipo entérico.

FMC Corporation, tiene:

- a) Aquacoal, un pseudolátex al 30% de sólidos de Etilcelulosa, preparado por miniemulsificación usando un sistema de mezcla de surfactantes de lauril sulfato de sodio y alcohol cetílico.
- b) Aquaterie. un recubrimiento del tipo entérico y acuoso, es un pseudolátex formado al redispersar Acetoflato de celulosa (CAP), preparado originalmente por miniemulsificación usando una mezcla de surfactantes de polioxido de propileno-b-óxido de etileno y un monoglicérido.

Los pseudolátex de Aquacoat y Aquaterie tienen tallas de partícula promedio de 200 nm aproximadamente y una distribución amplia que va de los 50 a los 3000 nm.

Aquacoat se recomienda usarlo para recubrimientos de liberación controlada cuando son plastificados con dibutil sebacato o Iritil cilralo y para películas solubles en agua cuando es formulado con una cantidad equivalente de Hidroxipropilmetil celulosa (MPMC). Aquateric también requiere del uso de un plastificante como podría serlo dietilftalato o trietil citrato, es recomendado exclusivamente para recubrimientos del tipo entérico.^{3,4,13}

En la Tabia 2. se puede apreciar la relación entre el tipo de polímero, su proceso de manufactura, aditivos requeridos, excipientes contenidos y el nombre comercial de algunas dispersiones poliméricas acuosas.

Tabla 2. Dispersiones comerciales.³

Polímero	Producto	Proceso de manufactura	Excipientes	Aditivos requeridos	Tipos de recubrimiento
CAP	Aquatric [®] (polvo)	Pseudolátex	Emulsificante Plasificante	Plasificante Polisorbato	Recubrimientos entéricos
CMC	Douceir (polvo)	Desconocido	Desconocido	Base (50%) Polisorbato	Recubrimientos entéricos
EC	Aquacoat [®] Dispersión al 30%	Pseudolátex	Emulsificante	Plasificante (20 al 30%)	Recubrimientos de liberación sostenida
EC	Surelease [®] Dispersión al 25%	Pseudolátex	Plasificante SiO ₂	Ninguno	Recubrimientos de liberación sostenida
HPMCAS	Aqoal [™] (polvo)	Micronización	-	Plasificante Antiespumante	Recubrimientos entéricos y de liberación sostenida
PVAP	Coaleric (polvo)	Desconocido	Plasificante Pigmentos	Amonio (24%)	Recubrimientos entéricos
Polimetacrilatos					
MA-EA 1:1	Fudraga [™] L30D Dispersión al 30%	Polimerización en emulsión	Emulsificante	Plasificante (10 al 20%)	Recubrimientos entéricos
MA-EA 1:1	Eudragit [™] L 100-55 (Polvo)	Polimerización en emulsión	Emulsificante	Base al 6% Planificante (10 al 20%)	Recubrimientos entéricos
MA-MMA 1:1	Eudragit [™] L 100 (Polvo)	Polimerización en emulsión	Ninguno	Base al 6% Formador de película	Recubrimientos entéricos solubles pH>6
MA-MMA 1:2	Eudragit [™] S 100 (Polvo)	Polimerización en emulsión	Ninguno	Base al 6% Formador de película	Recubrimientos entéricos
EA MMA2:1	Eudragit [™] NE30D Dispersión al 30%	Polimerización en emulsión	Emulsificante	Ninguno	Recubrimientos y granulos de liberación sostenida
TAMC1-EA-MMA 0.2:1.2	Eudragit [™] RE Dispersión al 30%	Polimerización en masa	Acido sórbico	Plasificante del 10 al 20%	Recubrimientos de desintegración rápida
TAMC1-EA-MMA 0.1:1.2	Eudragit [™] RS Dispersión al 30%	Polimerización en masa	Acido sórbico	Plasificante del 10 al 20%	Recubrimientos y granulos de liberación sostenida

CAP=Acelaido Hálalo de celulosa, CMOCarboximetil celulosa, EC=Etíl celulosa, MPMCAS= Hidroxipropil metilcelulosa aceto succinato , PVAP=Poliacetofalato de vinilo, MA=Acido metacrílico. MMA=Metil metacrilato, EA^Etíl acrilato, TAMC1=Clofuro de trimetilamonioetil metacrilato.

Se han realizado muchos estudios sobre el uso de látex y pseudolátex como recubrimientos de película. Banker y Peck en 1981 fueron los primeros en describir a los pseudolátex como una nueva alternativa en los recubrimientos para productos farmacéuticos, ellos hicieron énfasis en que estos pseudolátex daban los primeros recubrimientos entéricos de liberación controlada base agua. Porter y Hogan en 1984 y Onions y colaboradores en 1986 a su vez ya habían propuesto el uso de pseudolátex como recubrimientos de películas en tabletas, Chang en 1987 realizó un estudio de preparación de látex y su uso como recubrimientos para liberación sostenida de Teofilina en pellets, Lehmann en 1985 ya había descrito previamente la preparación de látex de copolímeros de ácido metacrílico y su uso como recubrimientos de liberación controlada⁵.

Otros investigadores han enfocado sus estudios hacia los factores que influyen en la formación de la película, Guo y colaboradores en 1993 investigaron las propiedades mecánicas y de transporte en películas formadas a partir de un pseudolátex y ofrecieron una nueva hipótesis para el mecanismo de formación de la película, en la cuál proponían que la coalescencia entre partículas era dependiente del tiempo y la temperatura.

El uso de dispersiones látex y pseudolátex para recubrimientos de película de liberación controlada ha ido creciendo de manera rápida, mucho de este trabajo es propiedad de grandes compañías farmacéuticas dueñas de las patentes⁵.

Chang en 1989 estudió la formación de un pseudolátex de copolímeros acrílicos, en la cuál relacionó las distintas variables del procesamiento y sus efectos en la formulación final, Adikwu y Ossai en 1994 proponen un sistema para granulado a partir del uso de un pseudolátex, el cuál provee una liberación rápida del principio activo y Patel⁶ en 1992 en el mismo camino, había propuesto el uso de un látex de etilcelulosa en un proceso de granulado que produciría un producto de liberación controlada.^{1,5,13}

II.S Recubrimiento de película

Como proceso el recubrimiento de película es complejo, relaciona principalmente a la química de polímeros, la industria de adhesivos y de la pintura, dicho proceso, involucra la deposición de una película delgada sobre la superficie del sustrato, otros compuestos que tienen una función de plastificante y pigmentos son incluidos en la formulación. En el caso específico de procesos farmacéuticos la capa o película sobre la superficie de un sustrato es muy delgada, algunos de los sustratos recubiertos son: tabletas, granulos, cápsulas, polvos de un principio activo o cristales. El recubrimiento de película puede ser aplicado manualmente pero ello implica una técnica de atomización, en el proceso de la atomización, la mayor parte del líquido recubridor es finamente atomizado y liberado en forma de gotas que conservan una buena fluidez para mojar la superficie del producto que será recubierto, la solución es esparcida hasta obtener la película sobre la superficie del sustrato.

La alta adhesividad de la solución recubridora se debe en parte a que las gotas del líquido empleado secan casi instantáneamente al momento que hacen contacto con la superficie del sustrato, sino ocurriera esto se presentarían problemas como que los sustratos se peguen unos con otros o bien aparecieran picados.

De acuerdo al tipo de solvente utilizado en el proceso, el recubrimiento de película puede ser clasificado en recubrimiento de película base orgánica o base acuosa, debido a la naturaleza del recubrimiento base orgánica, el uso de solventes le da un alto costo al proceso, además de presentar riesgos de toxicidad y problemas de contaminación, por tanto a pesar de la aceptación que tiene en la industria farmacéutica el empleo de esta técnica ha disminuido en los últimos años.

Existen una gran variedad de polímeros para recubrimiento de película, para su selección es necesario definirlos en cuanto a su estructura química y peso molecular, dada la influencia que tienen sobre la viscosidad de la solución recubridora, la flexibilidad de la película formada y sus propiedades mecánicas. Los principales polímeros empleados para recubrimiento de película son los derivados de la celulosa, derivados polioxietilénicos, derivados vinílicos y los derivados acrílicos. La celulosa es el polímero más utilizado en el recubrimiento de película, principalmente los derivados de éteres, entre los cuales se

encuentran la Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Hidroxipropilcelulosa (HPC) y la Etilcelulosa (BC), o bien los derivados esterificados como el Acetofalato de celulosa (CAP); el CAP es uno de los más utilizados en recubrimiento de tabletas y cápsulas principalmente de tipo entérico, es relativamente permeable a la humedad y al jugo gástrico, de modo que puede retardar la liberación del fármaco. Recientemente las resinas acrílicas han cobrado importancia en el uso de este tipo de recubrimientos, el inconveniente que presentan es que las dispersiones comerciales existentes son elaboradas a partir de un proceso de polimerización en emulsión, por lo mismo, el desarrollo de una técnica de elaboración para formar un pseudolátex de estos y algunos otros compuestos que tienen este inconveniente es de gran importancia en el ámbito farmacéutico.

Los derivados polioxicilénicos se dividen en dos categorías de acuerdo al peso molecular del polímero, a) los de peso molecular inferior a 50,000 y b) los de peso molecular superior a 50,000; los polioxiétilenglicoles son un ejemplo claro de los de bajo peso molecular no así los polímeros de óxido de etileno ya que sus pesos moleculares varían de 100,000 a 5,000,000. Las películas formadas a partir de estos polímeros son solubles en agua, flexibles, resistentes, higroscópicas y solo a temperaturas elevadas ofrecen moderado ablandamiento.

De los derivados vinílicos la Polivinilpirrolidona (PVP) es el principal polímero empleado para recubrimiento de película, las películas formadas a partir de PVP son quebradizas o frágiles, higroscópicas, transparentes y fácilmente adherentes a su soporte, por lo general su uso va en combinación con otros polímeros.

Los derivados acrílicos son alternativos de los éteres de celulosa, principalmente los polímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo; los polimetacrilatos son solubles en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos clorados, ésteres y cetonas, en medios alcalinos (dependencia del pH) y alcoholes, su uso es frecuente principalmente en la elaboración de películas protectoras debido a su resistencia al fluido gástrico, las dispersiones con estos polímeros son recomendadas para retardar la liberación de un principio activo, las películas formadas son insolubles en agua y en los jugos gástricos, hinchables, permeables, incoloras, brillantes y estables a la luz y el aire, así como resistentes al ataque microbiano, la resina es

extremadamente adhesiva y es casi imposible usarla sola en una formulación de recubrimiento.

II.8.1 Tipos de recubrimientos de película

Los diferentes tipos de recubrimiento de película pueden ser divididos en diferentes grupos, los cuales dependerán de la disolución, permeabilidad y desintegración de la película formada, para lo cual, son empleados diferentes tipos de polímeros de acuerdo a la función de la misma.

II.8.1.1 Recubrimientos de película de desintegración rápida

Los polímeros empleados son solubles en agua o también se emplean mezclas de polímeros solubles con no solubles, estas mezclas se emplean cuando se quiere controlar la permeabilidad del agua hacia el núcleo, obteniendo una buena resistencia a la humedad por medio de la película.

Algunos ejemplos de polímeros solubles en agua para este tipo de películas son: Éteres de celulosa como la Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), Metilcelulosa (MC), Hidroxipropil celulosa (HPC), Hidroxiethyl celulosa (HEC) y Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC); la Polivinilpirrolidona (PVP) y copolímeros de Acetato de vinilo/vinil pirrolidona en forma de sales son otros ejemplos de polímeros solubles en agua de origen entérico. La Etilcelulosa (EC) y las resinas acrílicas como los polimetacrilatos son algunos de los insolubles en medio acuoso.

II.8.1.2 Polímeros con grupos amino

Este tipo de polímeros inicialmente fueron usados para enmascarar sabores, pero las películas formadas con este tipo de polímeros han demostrado características de protectoras

debido a su resistencia al Huido gástrico, esto las hace importantes dentro del campo de recubrimientos; estos polímeros son insolubles en agua pero al contacto con la saliva se hinchan y se solubilizan poco a poco en el medio ácido del estómago. Como ejemplos de estos tenemos: Polibulil metacrilalo (2-dímetilaminocil) metacrilato, melil melacrilato, en una proporción de 1:2:1, este producto es conocido comercialmente como Eudragit¹* E100 o también como Budragilⁿ¹ H12.5, una solución orgánica al 12.5% de una mezcla de alcohol isopropílico/acetomi 60:40, dicha solución es preparada por polimerización en masa y una subsecuente extrusión.

Eudragit[~] E es soluble en HCl 1N o en soluciones buffer de pH de 2 a 5, comúnmente es utilizado en concentraciones del 4 a! 10%, no es necesaria la adición de un plastificante pero si es recomendado el uso de talco o estearato de magnesio como agentes deslizantes.

II.8.1.3 Polímeros con grupos carboxilicos

Son insoiubíes en medio ácido y disuelven al formarse en sales a pH's de 5 a 6, de aquí su uso como recubrimientos de película del tipo entérico. Algunos ejemplos de estos polímeros son: derivados de la celulosa como el Acetato ftalato de celulosa (CAP), Ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP) y la Carboximetilcelulosa (CMEC); polimelacrilatos y el poliacctoftalato de vinilo (PVAP), los cuales pueden estar tanto en formulaciones de recubrimiento acuosas u orgánicas.

Una ventaja importante det CAP y del HPMCP es que son aceptados por la USP/NF y la farmacopea europea. El CAP de peso molecular aproximado de 30 000 es una mezcla parcial del éster de la celulosa y un grupo acetilo (17 a 23%) con ácido ftálico (30 a 40%), disuelve en acetona y mezclas de alcoholes de bajo peso molecular con hidrocarburos clorados o acetona, son insolubles en agua pura y en medios ácidos diluidos pero es soluble en soluciones buffers de pH arriba de 6.0; la HPMCP está disponible en varios grados de substitución, lo cuál, determina su valor de pll y su consecuente solubilidad, disuelve en varias eclonas, esteres y mezclas de alcoholes con hidrocarburos clorados o de cetonas con agua.

El HPMCP muestra una mejor resistencia a la hidrólisis que el CAP, su temperatura de transición vítrea (T_g) que es baja, lo hace requerir una baja cantidad de plastificante en su formulación, no así el CAP cuya T_g de 175 °C le hace requerir de un 5 a 30% del mismo. Por lo general este tipo de polímeros ibrmadores de película son usados en soluciones orgánicas a concentraciones del 3 al 7%, pero si se quiere lograr una mejor resistencia al fluido gástrico se recomienda utilizar del 5 al 9% de CAP en polvo y del 4 al 5% de HPMCPcn la misma forma.

La CMEC es un éter de la celulosa obtenido a partir de una reacción en medio alcalino de la celulosa con inonocloroacetato de sodio y cloruro de etilo; disuelve en etanol al 60%, propanol al 70%, acetona, dicloromctanol/etanol (1:1) y en soluciones buffer de pH entre 5-6 dependiendo del grado de grupos carboxílicos y etoxi de la CMEC, como los grupos carboxílicos están unidos por un grupo alquil éter entrecruzado, lo hacen altamente resistente a ia hidrólisis, una concentración del 3 al 4% es suficiente para lograr una buena resistencia al Huido gástrico.

Los polimetacrilatos son descritos en la USP/NF como polímeros metacrílicos, los cuales se clasifican en 3 tipos:

- 1) Tipo A, que corresponde al copolímero de ácido metacrílico/metü metacrilato (1:1) cuyo nombre comercial es Eudragit[^] L100.
- 2) Tipo B, que relaciona al copolímero de ácido metacrúico/metil metacrilato (1:2) conocido como Eudragit[®] SI00,
- 3) Tipo C, que corresponde al copolímero de ácido metacrílico/etil acrilato (1:1), luidragit* L100-55 y el polímero en dispersión que es el L30 D-55.

Los copolímeros de ácido metacrílico son producidos por polimerización en emulsión, son solubles en alcohol isopropilico, acetona, etanol y metanol, también en mezclas con agua arriba del 40%, son insolubles en medios ácidos diluidos, fluido gástrico y en agua pura, por el contrario disuelven en soluciones buffer a un pH determinado, a un pH superior a 5.5 (L 100-55), pH de 6 (L 100) y a un pH de 7 (S 100). Este tipo de productos son disponibles comercialmente en polvo y el tipo C también en dispersión acuosa a un 30% de sólidos. Para propósitos de recubrimiento se recomienda usarlos a un 12.5% en solución de alcohol

isopropílico aunque también es común emplearlos en una solución de alcohol isopropílico/acetonico (1:1). es recomendable la adición de un plastificante en la formulación final como se pueden ser esteres de ácido cítrico, PEG 6000 o dibutilftalato. Para recubrimientos entéricos es recomendable aplicar del 3 al 5% del polímero empleado.

El Poliacetato de vinilo (PVAP) esta disponible en forma de polvo, es obtenido a partir de Poliacetato de vinilo (PVA) hidrolizado al 88% con anhídrido itálico, tiene una Tg de 42°C y disuelve en metanol, etanol al 95%, acetona/etanol 1 y acetona/metanol, en soluciones bufler disuelve a pH arriba de 4.5, el solvente recomendado es metanol, en el cuál, se pueden alcanzar concentraciones hasta del 25%, otro de los recomendados para propósitos de recubrimiento es la mezcla etanol/agua (3:1), la adición de un plasificante en la formulación final también es aconsejable; para una buena resistencia al fluido gástrico se requiere un recubrimiento que sea aproximadamente del 6% de la tableta.

11.8.1-4 Recubrimientos insolubles o hinchables en fluidos gástricos

Este tipo de recubrimientos permite la difusión del o de los principios activos a través de la membrana permeable que forman permitiendo con esto una liberación controlada. Derivados de la celulosa como la etil celulosa (EC) y polimetacrilato esteres están dentro de esta categoría. La etilcelulosa (EC) grado USP/NF es obtenido de la reacción de cloruro de etilo con la celulosa en medio básico, la Tg del compuesto anhidro es de 43°C. Con el incremento de los grados de substitución (GS, que es igual al número promedio de grupo éter sobre una unidad de glucosa) la etilcelulosa va pasando por etapas de hidrofiliidad, desde las más solubles hasta llegar a ser insoluble, con su subsecuente incremento de la solubilidad en solventes orgánicos. La etilcelulosa llega a ser soluble a un GS de 0.5 a 0.7% e insoluble en agua pero soluble en alcoholes a un GS de 2.3 a 2.6 que es el tipo de etilcelulosa utilizada para recubrimientos de tipo farmacéutico. Los solventes utilizados para estos fines son mezclas de acetona y alcohol isopropílico, etanol y diclorometano, además de la mezcla etanol con etilglicol monoetil éter y agua, se recomienda utilizar dibutilftalato (20%) como plastificante; la adición de substancias hidrofílicas como por

ejemplo PEG permite una liberación controlada por medio de la difusión del principio activo.

Para recubrimientos del tipo permeables de liberación retardada se utilizan copolímeros de metil metacrilato y etil acrilato (2:1) los cuales contienen de manera adicional Cloruro de trimetilamonioetil metacrilato (TAMAC1) en proporciones del 5% (Eudragit™ RS) y del 10% (Eudragit[®] RL) como unidades hidrofílicas. La proporción molar de los grupos amonio cuaternarios está entre 1:20 y 1:40; ambos copolímeros son insolubles en agua pero confieren películas que permean de una manera rápida (Eudragit* RL) o de manera lenta (Eudragit[®] RS) el principio activo siendo independiente del pH. Estos polímeros son preparados por polimerización en masa y eximidos posteriormente, disuelven en solventes tales como alcohol isopropílico, acetona, etanol y metanol, también son solubles en mezclas con agua por encima del 40%; dispersiones acuosas de estos polímeros también están disponibles comercialmente.

Las soluciones se diluyen a un 6 o 10% antes de usarse, su Tg es de 50°C aproximadamente, se recomienda la adición de un plastificante en un 10 o 20%, inclusive para una mejor permeabilidad en las películas se recomiendan mezclas de ambos tipos de copolímeros y para mejorar la velocidad de liberación el grosor de la membrana es el determinante.¹¹¹¹

11.8.2 Mecanismo de formación de la película

El proceso de formación de una película a partir de una dispersión polimérica acuosa (látex) comienza al momento de la evaporación del agua, este proceso va provocando la aproximación entre partículas hasta que lleguen a estar en contacto cercano y empiecen a deformarse para que finalmente se fundan entre si, (a este fenómeno se le llama coalescencia) posteriormente el agua remanente es eliminada totalmente dando origen a la formación de una película prácticamente homogénea.

Al momento de la coalescencia entre partículas se da un incremento en la energía libre superficial, la presión capilar juega un papel aún más importante ya que por medio de esta

se va desarrollando la evaporación del agua residual al momento de la coalescencia entre partículas.

De acuerdo a la ecuación de Laplace la presión capilar se determina de la siguiente manera:

$$P = 2\gamma/r$$

Donde:

γ = tensión interfacial entre el agua y el aire

r = radio de las partículas o radio de al curvatura del menisco cóncavo

En la Figura 5 se puede observar la interacción entre partículas al momento de coalescer y la acción de la presión capilar entre las mismas.

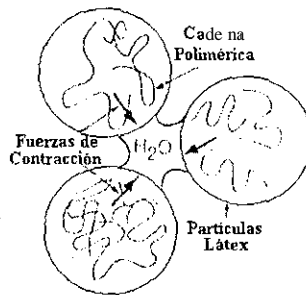


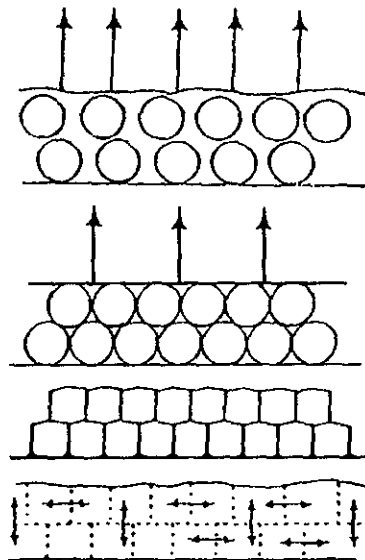
Figura 5. Interacción entre partículas y acción de la presión capilar sobre las mismas⁵.

Si el radio de las partículas dispersas es reducida por un orden de magnitud, por ejemplo, una partícula cuyo diámetro promedio es de $\mu\text{m} = 1000\text{nm}$ es reducida a 100nm , la presión capilar se incrementaría 10 veces, esto significaría que entre más fina sea una dispersión, o sea, entre más pequeña sea la talla de las partículas se produciría una película de mejor calidad.

La superficie donde se va a aplicar la película juega también un papel muy importante ya que si la misma fuera porosa, al momento de aplicar la capa del látex, el agua de la dispersión sería rápidamente absorbida, esto reduciría el tiempo en que la presión capilar es

requerida para la coalescencia de las partículas, dando como consecuencia una mala formación de la película.

Un látex con una alto contenido de sólidos es útil ya que en el proceso de recubrimiento serían necesarias pocas capas para formar una película continua con efectos de liberación controlada; una alta densidad de la dispersión empleada confiere una presión capilar eficiente durante la formación de la película. En general podemos decir, que en una primera fase el agua evapora dando lugar a la deformación de las partículas látex, y que al desaparecer el agua de los intersticios las fuerzas capilares resultantes tienden a presionar a las partículas; si la temperatura de aplicación de la película es más grande que la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero, las partículas coalescen (se funden o se unen unas con otras) para formar una película uniforme, a esta temperatura se le conoce como temperatura mínima de formación de película (MFFT), por el contrario, si la temperatura es más baja que la T_g del polímero, las partículas látex serían demasiado duras para deformarse y fundirse, dando como resultado una película quebradiza. En la Figura 6 se muestra el mecanismo de formación de película de dispersiones poliméncas de talla submicrónica.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 6. Mecanismo de formación de película.

Para mejorar la etapa de fusión entre las partículas se adicionan pequeñas cantidades de solventes con alto punto de ebullición conocidos como agentes coalescentes, se cree que con esto las cadenas poliméricas de una partícula tenderían a difundir mezclándose con las cadenas de otra partícula, con lo cuál, mejoraría la continuidad u homogeneidad de la película resultante.^{1,11,13}

La formación de una película continua, transparente y no quebradiza depende de la temperatura mínima de formación de película del polímero, la cuál es a su vez dependiente del módulo elástico (resistencia a la deformación de la partícula) y también a la viscosidad del polímero. Si la película es preparada arriba de su MFFT, los fenómenos de deformación y cohesión de las partículas látex tendrán lugar, pero si la preparación tiene lugar debajo de esta temperatura, dará lugar a la formación de una película discontinua y friable ó se puede formar también un polvo compacto, el cuál es opaco debido a la presencia de huecos capaces de dispersar la luz incidida. Las partículas látex son normalmente separadas por fuerzas que las estabilizan (fuerzas electrostáticas y/o estéricas) que son resultado de los grupos terminales cargados o adsorbidos de la cadena del polímero y/o del surfactante, estas fuerzas y algunas otras que se resisten a la deformación de la película se van venciendo en el proceso de evaporación de la fase continua.⁵

Eckersley y Rudin⁶⁵ en 1990, Jensen y Morgan⁶⁶ en 1991 y Sperry y colaboradores⁶⁷ en 1994, encontraron que la MFFT está relacionada al tamaño de partícula del látex empleado, aunque no obstante no siempre se da el mismo caso; Eckersley y colaboradores⁶⁵ encontraron una relación entre la MFFT y su dependencia sobre el tamaño de partícula promedio de un látex polidisperso, sus resultados demostraron que la MFFT es proporcional a la talla de partícula de 150 a 1200 nm, el incremento de la MFFT fue de solo 5°K; Jensen y Morgan⁶⁶ encontraron que al disminuir el tamaño de partícula de un látex monodisperso por un factor de 7, la MFFT se reducía aproximadamente 10°C.⁴

Vanderhoff y colaboradores^{68,9} en 1973 y 1975, describen 3 etapas durante el proceso de formación de la película. En la Figura 7, se representa la gráfica de pérdida de agua durante el secado del látex.

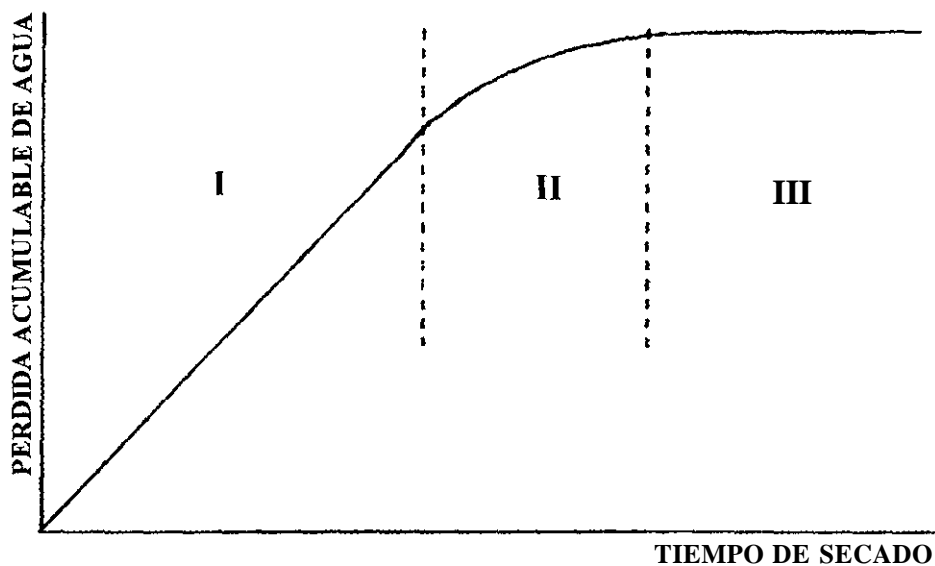


Figura 7. Gráfico de pérdida de agua durante el proceso de secado del látex.^{68,69}

Etapa I.- La evaporación del agua de la superficie del látex da como consecuencia la concentración del mismo, permitiendo así un alto contenido de sólidos, Sheetz⁷⁰ en 1965, Vanderhoff⁶⁹ en 1973 y Croll⁷¹ en 1986 demostraron que la velocidad de evaporación del agua de un látex preparado por polimerización en emulsión, es la misma que la velocidad de evaporación del agua sola ó de una solución diluida de surfactante con electrolitos.

La primera etapa es la más larga de las tres, hasta que se alcanza una fracción de volumen del polímero (ϕ) de 60-70% aproximadamente, dependiendo obviamente de la estabilidad del látex o hasta que el área superficial de la ínter face líquido-aire del mismo empieza a disminuir. El movimiento Browniano de las partículas cesa cuando la doble capa eléctrica sufre una significativa interacción una vez que un volumen crítico del agua ha evaporado.

Etapa II.- Esta etapa comienza cuando las partículas llegan a estar en un proceso irreversible de contacto. La velocidad de evaporación del agua decrece durante esta etapa, al ir reduciendo se puede dar lugar a la formación de películas de mejor calidad al permitir

que las partículas tengan más tiempo de contacto en una estructura ordenada antes de que un proceso de floculación pueda ocurrir; por el contrario, si se incrementara la temperatura esto proporcionaría a las partículas la suficiente energía para superar su repulsión mutua y la película se formaría antes del reacomodo completamente ordenado de las partículas dando lugar a la formación de una película de baja calidad. Vanderhoff y colaboradores⁶⁹ establecen que al darse el fenómeno de coalescencia entre partículas (deformación de las mismas) marca el fin de la segunda etapa en la formación de la película.

Etapa III. Esta etapa da inicio con la formación inicial de una película continua. La salida del agua remanente de la película puede ser por difusión a través de los canales interparticulares, con lo que la velocidad de evaporación eventualmente disminuye aproximándose a lo que sería solamente un proceso de difusión. Es durante esta etapa final que el látex llega a ser más homogéneo y obtiene sus propiedades mecánicas al ocurrir la interdifusión de cadenas del polímero.

Bierwagón⁷² en 1979 consideró el mecanismo de formación de la película en relación a lo reportado por Vanderhoff⁷⁰, pero además relaciona el grosor de la película y el contenido de sólidos con el proceso de secado. Una película de bajo contenido de sólidos secaría más rápido que una de mayor concentración, a pesar de que este último tiene una menor cantidad de agua a remover, esto debido a que logra una etapa de difusión controlada del agua que hace que su pérdida sea más lenta. Para ser más específicos, Bierwagón relaciona las tres etapas propuestas por Vanderhoff con los siguientes términos:

- 1) Evaporación, concentración de las partículas y ordenamiento de las mismas
- 2) Deformación de las partículas
- 3) Difusión de las cadenas poliméricas a través de las uniones entre partículas

Croll⁷¹ en 1986, encuentra similitudes en la velocidad de secado de látex acrílicos y arcillas, la pérdida de agua fue lineal en ambos casos y parecida en un 85% a la del agua sola, se propuso que esto es debido a que la presencia de las partículas en los primeros casos, reduce el área superficial.

A la par que se da la pérdida de agua de manera continua desde la superficie de la película, se observa un proceso de secado no tan uniforme desde su parte profunda, se ha determinado que al momento de evaporar el agua del látex, se pueden distinguir 3 regiones en la película que empieza a formarse; una región seca (transparente), una región húmeda (látex dispersado de apariencia lechosa) y una región intermedia del látex floculado (en algunos casos turbia), tales regiones acordes al mecanismo de 3 periodos propuestos por Vanderhoff.

Armstrong y Wrihl⁷³ en 1991 notaron que las películas de látices de tamaño de partícula relativamente alto (750 nm) fueron de pobre calidad (alta porosidad) que con respecto a las preparadas de un látex con tallas de partícula promedio de 105 nm, esto se atribuye a que a tamaños de partícula más grandes se muestra una menor coalescencia, dando lugar a la formación de pequeños huecos interparticulares confiriéndole una alta porosidad a la película formada. En la Figura 8, se observa el proceso de formación de película con defectos de porosidad.

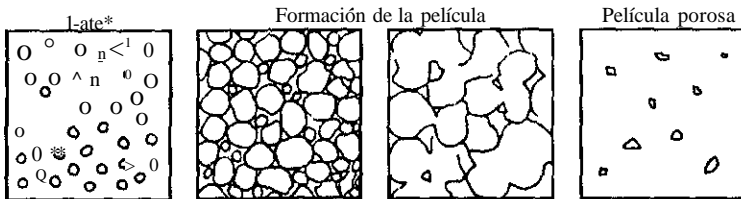


Figura 8. Formación de película con defectos de porosidad.

Existen diversas teorías relacionadas al proceso de deformación de las partículas durante la formación de la película las cuales son:

- a) Secado
- b) Teoría capilar y mojado
- c) Compresión entre partículas al evaporar el agua
- d) Cohesión interpartículas promovida por fuerzas de superficie

El secado es llevado a cabo por la tensión superficial polímero-aire, también es relacionado al flujo viscoelástico del polímero que es resultado del deceso en el área superficial de las partículas poliméricas resultantes y la consecuente disminución en la energía superficial del polímero cuando la película es formada.

Inicialmente se considera que el secado llevado a cabo por la tensión interfacial polímero-aire era irrelevante para la formación de la película, se asumía que terminaba al quedar evaporada el agua, se cree que existen fuerzas que actúan contra y para la coalescencia de las partículas del látex, con la conclusión que para que la última ocurra, debe existir una inequidad entre las fuerzas en la cuál, la Fuerza capilar (resultante de la tensión superficial del agua intersticial, causada por la formación de pequeñas curvas formadas entre las partículas cuando el agua evapora) debe superar las fuerzas de resistencia a la deformación.

En términos cualitativos, cuando el látex empieza a estar más concentrado por la evaporación del agua, ocurre una floculación de las partículas al superarse las fuerzas repulsivas entre ellas. Las partículas en la interfaz látex-aire son sujetas a, las fuerzas capilares, dando lugar a la compactación y deformación de las partículas bajo la superficie, el agua del interior de la película debe difundir atravesando las capas interparticulares y salir, provocando la formación de un vacío que actúa como fuerza de compresión que toma una dirección hacia la superficie de la película. Al analizar la termodinámica del sistema se observa que la fuente de energía para la fusión de las partículas es el calor del ambiente generado por la evaporación del agua en la formación de la película. Como evidencia de que la difusión está involucrada en el mecanismo de coalescencia se citan hechos tales como: i) una película que contiene un polímero permeable al agua seca a una velocidad más rápida que una que lo es menos, ii) una película en la cuál la acción de capilaridad fue evitada (con ayuda de un cosolvente) podría formar una película continua, mientras que una película sin la ayuda del cosolvente posiblemente formaría una película discontinua.

El papel de las fuerzas de capilaridad para promover la deformación de las partículas está aún en discusión. Sperry y colaboradores⁶⁷ en 1994, han investigado el papel del agua en la formación de la película usando mediciones de la temperatura mínima de formación de la película, las cuales se han realizado tanto en látices presecados a temperaturas debajo de su

MFFT (se muestra a la MFFT en una transición desde una película opaca hasta una clara) y también en látices húmedos. En el caso de un polímero hidrofóbico, la velocidad de secado del látex presecado fue casi idéntica a la del látex húmedo, de aquí que se podría pensar que las fuerzas capilares contribuyen poco a la formación de la película, sin embargo, estudios más recientes hechos por Visschers y colaboradores⁷⁴ en 1997, retoman al hecho de que las fuerzas capilares son importantes en el proceso de deformación de las partículas y que dichas fuerzas son más que suficientes para superar las fuerzas de repulsión entre partículas, además de ser de una magnitud mayor que las fuerzas atractoras de van der Waals.^{1,5,12,13}

11.9 Solventes

Un prerrequisito para un buen solvente que es utilizado en procesos de recubrimiento es que tenga una buena interacción con el polímero en cuestión, esto es importante ya que una interacción alta polímero-solvente, permite que las propiedades de la película resultante tales como la adhesión y resistencia mecánica sean las óptimas.

Evaluando el efecto del parámetro de solubilidad sobre la viscosidad intrínseca de un polímero en un rango determinado de solventes, nos permitiría no solamente clasificar el mejor solvente a usar, sino además conoceríamos el parámetro de solubilidad óptimo del solvente. La compatibilidad termodinámica entre el solvente y el polímero no es el único requerimiento práctico, también existen otros a considerar, como por ejemplo el aspecto cinético, que se refiere a la habilidad del solvente para penetrar la masa del polímero de manera efectiva y solvatarlo, de tal manera que lo hinche y la disolución sea efectiva. Termodinámicamente buenos solventes no siempre son buenos cinéticamente hablando y viceversa, es por eso que para la elección de un buen solvente, estos y otros puntos se tienen que considerar.^{6J(i,22_!Aisl\$ll_5if}

II.9.1 Relación entre la evaporación del solvente y la viscosidad

Al ir evaporando el solvente, el efecto del vehículo sobre la velocidad de evaporación se va incrementando; en una solución diluida de una resina (menor al 10%) partiendo de una mezcla de solventes- la evaporación de la misma esta relacionada a la naturaleza de los solventes de manera individual, y la viscosidad de la mezcla es considerada por separado.

En el proceso de evaporación del solvente, se llega a un punto en el cuál la evaporación disminuye drásticamente, en este punto la velocidad de evaporación va a depender no solamente de la volatilidad del solvente, sino también de la difusión del mismo a través de la película que se ha ido formando. En este punto se observa que la naturaleza del polímero juega un papel importante sobre la velocidad de liberación del solvente; algunos solventes que se asocian rápidamente con el polímero (atracciones de valencia de tipo secundario), tardarían en evaporar totalmente una vez formada la película.

Sistemas termoplásticos como por ejemplo los vinílicos retienen al solvente por periodos muy largos de tiempo; estos sistemas liberan a los solventes de manera más rápida por arriba de la Tg del polímero que por abajo de ella; esta razón es una de las varias a considerar para que solventes que evaporan lentamente por estas circunstancias, se mejore su salida adicionando plastificantes a la formulación final para bajar la Tg del sistema. Es por esto, que la evaporación del solvente es un proceso fundamental en el proceso de recubrimiento, para tener una película totalmente seca y de buena calidad, partiendo del recubrimiento húmedo.

Si el solvente se evapora demasiado rápido, la película no secaría de manera uniforme y al finalizar tendría defectos en su superficie, defectos tales como; descamación de la película, formación de espuma y burbujas en la superficie que dan origen a puntos huecos en la película. Un secado rápido puede resultar en un inadecuado mojado del substrato (núcleo a recubrir) dando como consecuencia una deficiencia de adhesión de la película al mismo.

Al disminuir el peso molecular de los solventes se incrementa su fuerza en la solvencia, tomando como referencia series homologas de solventes podemos decir por ejemplo que la

acetona es un solvente más fuerte que la dibutilcetona y que el acetato de etilo lo es sobre el acetato de amilo, desafortunadamente al disminuir el peso molecular de un solvente se incrementa su velocidad de evaporación y de la misma manera todas las dificultades que surgen al acelerar el proceso de secado. Conforme se empezó a hacer énfasis en la necesidad de reducir los compuestos orgánicos volátiles (VOC's) en los procesos de recubrimiento, se fue mejorando la eficiencia en los sistemas de solventes empleados; bajar la viscosidad y mantener un alto contenido de sólidos es parte del reto que hoy en día se maneja en estos procesos.²

H.9.2 Compuestos Orgánicos Volátiles (VOC's) en látices acuosos

Es común dentro de la industria de recubrimientos adicionar compuestos orgánicos volátiles a los látices (dichos componentes denominados como agentes coalescentes, que ayudan a bajar el módulo elástico y confieren una plastificación temporal para promover la difusión de las cadenas poliméricas en el proceso de secado y dar así una película de buena calidad), la remoción de tales compuestos depende en gran medida de su tamaño molecular y de la polaridad que presenten; por otra parte, la velocidad de evaporación del agua no se vería afectada por el agente coalescente, siempre y cuando el aditivo no sea higroscópico o que interactúe con el agua formando puentes de hidrógeno, en cuyo caso la evaporación del agua no sería por difusión controlada como es el caso usual; ejemplos de estos agentes coalescentes higroscópicos son el etilenglicol (HO-CH₂-CH₂-OH) y el propilenglicol (HO-CH₂-CH₂-CH₂-OH).

La remoción de las (razas finales del solvente orgánico muchas veces es un problema, sobre todo cuando el polímero pudiera ser plastificado por dicho solvente; para una buena difusión del mismo es necesario trabajar con temperaturas moderadamente altas (≈50 °C), un buen vacío y un tiempo de secado relativamente largo para superar este problema.

La remoción de las trazas de solvente es importante (principalmente en recubrimientos farmacéuticos) relacionado a su toxicidad y a las propiedades finales de permeabilidad de la película. List y Laun⁷¹ en 1980 encontraron que la permeabilidad de vapor de agua en

películas de poliácido metacrílico etil acrilato (Eudragit* L¹⁰) usando isopropanol como agente coalescente, se ve incrementada por la presencia de trazas de solvente residual, sin embargo estos efectos se reducen al efectuar un segundo proceso de secado si la película fuera llevada arriba de su T_g.

11.9.3 Solvencia y parámetro de solubilidad

Hildebrand⁷¹ en 1950 fue quien determinó la solvencia de una manera cuantificada y organizada, introdujo el concepto de parámetro de solubilidad al trabajar con mezclas de líquidos no polares. Hildebrand, desarrolló un parámetro numérico de solvencia (δ), calculado a partir del calor latente de vaporización por medio de ecuaciones termodinámicas, dicho parámetro fue a su vez una medición de las fuerzas atractivas entre las moléculas de los líquidos, sin embargo, Burrell⁷⁷ en 1955 extendió el concepto abarcando líquidos polares y no polares, con esto, hizo que el estudio de solvencia para polímeros tuviera un valor real en la tecnología de recubrimientos, del mismo modo, define un parámetro que clasifica a los solventes dentro de 3 categorías, las cuales están basadas en su capacidad de formar puentes de hidrógeno.

- 1) Líquidos que forman pobres o débiles enlaces de hidrógeno.- Se incluyen a los hidrocarburos tanto alifáticos como aromáticos así como también a las parafinas con grupos nitro y cloro.
- 2) Solventes que forman fuertes interacciones de hidrógeno.- El agua y los alcoholes son los principales integrantes de este grupo.
- 3) Solventes de mediana formación de puentes de hidrógeno.- Las cuales dependiendo de su capacidad para formar enlaces de este tipo se subclasifican a los éteres glicólicos como los más altos pasando por los ésteres y las cetonas.

Burrell y colaboradores⁷⁷, trabajaron determinando la habilidad de varios solventes para hinchar y solubilizar una amplia variedad de polímeros, con los datos que obtuvieron determinaron de manera empírica el parámetro de solubilidad de los polímeros. El

parámetro de solubilidad de cada polímero fue el valor promedio de los datos derivados de los solventes que disolvían al polímero. El concepto de parámetro de solubilidad no solamente provee una herramienta efectiva para cuantificar y predecir la solubilidad de un polímero dado, sino también puede explicar algunos de los extraños comportamientos de disolución de ciertas resinas hasta entonces desconocidas en la Iconología de recubrimientos, se pudo explicar por que algunas mezclas de solventes son excelentes sistemas para ciertos polímeros, siempre y cuando las mezclas fueran hechas de solventes que por si mismos fueran un no solvente para un polímero dado. Algunos ejemplos de estos fenómenos son los epóxidos, las celulosas y los polivinilacetales; un ejemplo clásico es el de una resina de poliéster con un parámetro de solubilidad empírico de 9.1, que disuelve en una mezcla 4:1 de xileno (no polar) y butanol (polar) pero al mismo tiempo no se disolvería en cualquiera de los dos solventes por separado. ¹³

11.9.4 Interacción de las fuerzas moleculares sobre la solubilidad

A la par de que el parámetro de solubilidad cumplía satisfactoriamente los requerimientos de solvencia en los procesos de recubrimiento, se fue desarrollando un modelo matemático que necesariamente involucrara algunos de los tipos de fuerzas atractoras que existen entre las moléculas del líquido y el polímero. Fueron 3 los tipos de fuerzas encontradas; los *puentes de hidrógeno*, *fuerzas polares* (fuerzas de Keesom y Debye) y las *fuerzas de dispersión* (fuerzas de London).

Puentes de Hidrógeno.- Dichos puentes resultan cuando un átomo de hidrógeno se enlaza directamente a un átomo electronegativo (como por ejemplo, oxígeno) que este próximo o cercano a un segundo átomo de las mismas características; este último, (puede estar en otra molécula o formar parte de la cadena del polímero) forma un enlace débil con el átomo de hidrógeno, conocido como puente de hidrógeno.

Fuerzas polares.-Son el resultado de los dipolos naturales permanentes que existen en las moléculas polares, se atraen unos a otros entre moléculas semejantes o de otra especie. De manera adicional cuando una molécula fuertemente polar se aproxima a una no polar, los electrones y el núcleo de esta última pueden ser desplazados dando lugar a la introducción

de un momento dipolo en una molécula no polar, las atracciones extremadamente débiles que ocurren entre estos dipolos inducidos y/o las moléculas polares son llamadas fuerzas de Debye.

Fuerzas de dispersión.-Son las más difíciles de entender sin la aplicación de la mecánica cuántica, este tipo de fuerzas surgen de manera natural en todas las moléculas incluyendo las no polares sin necesidad de presentar dipolos permanentes o inducidos. Tales fuerzas son capaces de explicar por que algunos gases inertes licúan y solidifican a temperaturas lo suficientemente bajas; se piensa que estas fuerzas están relacionadas a las variaciones temporales en la densidad electrónica que resulta cuando los electrones giran alrededor del núcleo de todos los átomos. Investigaciones recientes del concepto del parámetro de solubilidad se basan en términos de estas fuerzas intermoleculares.²

II.9.5 Familias de solventes

Incluyendo al agua, existen 10 distintas clases de solventes comúnmente usados en toda la industria de recubrimientos. En la Tabla 3, se muestra la lista de las 10 clases de solventes.

Tabla 3. Clases de solventes utilizados en recubrimientos.³

Hidrocarburos
Hidrocarburos alifáticos
Hidrocarburos aromáticos
Hidrocarburos clorados
Terpenos
Solventes oxigenados
Cetonas
Alcoholes
Éteres glicólicos
Esteres
Nitroparafinas
Agua

Los terpenos tienen limitada solvencia para polímeros de alto peso molecular, debido a su alto costo en la mayoría de los casos son reemplazados por hidrocarburos alifáticos y/o aromáticos. Las nitroparafinas al igual que los terpenos son caras y de una alta toxicidad.

H.9.5.1 Hidrocarburos

Los hidrocarburos son solventes totalmente distintos a los sistemas oxigenados, la gran mayoría no son químicamente puros, son mezclas crudas de homólogos de diferente peso molecular, clasificados por sus intervalos de ebullición que por su estructura química. Algo muy importante es que los hidrocarburos son en su mayoría solventes no polares con baja capacidad de formar puentes de hidrógeno y bajo momento dipolar, son menos efectivos como solventes para polímeros de alto peso molecular; considerando a los alifáticos y a los terpenos como menos eficaces con respecto a los aromáticos, un punto a favor de estos compuestos es que presentan una baja viscosidad en relación a los solventes oxigenados.

H.9.5.2 Solventes oxigenados

Como su mismo nombre lo indica, estos solventes contienen oxígeno de alguna forma en su estructura. Los solventes oxigenados (casi siempre químicamente puros) presentan una excelente solvencia para los polímeros más comúnmente usados en los procesos de recubrimientos, estos solventes pueden subclasificarse de acuerdo a como esta enlazada la molécula de oxígeno en su estructura, por ejemplo pueden dividirse en cetonas, alcoholes, éteres glicólicos, ésteres y nitroparafinas.

H.9.5.2.1 Cetonas

Las cetonas son compuestos que tienen generalmente la siguiente estructura:



En donde R₁ y R₂ son grupos alquilo, las cetonas son solventes moderadamente polares, caracterizadas por su excepcional fuerza de solvencia para muchos polímeros usados como recubrimientos, algunos de los cuales son del tipo vinílicos, uretanos, epóxicos, acrílicos, nitrocelulósicos y ésteres de celulosa.

La acetona y la metiletilcetona (MEC) son solventes cetónicos de bajo punto de ebullición con excelentes características de solvencia, como soluciones poliméricas presentan bajas viscosidades en relación a otros solventes utilizados en procesos de recubrimientos, como con la mayoría de las familias de solventes, las cetonas van perdiendo fuerza en la solvencia conforme aumenta su peso molecular, la acetona y la MEC por su fuerza y su bajo costo son los dos mejores solventes dentro de esta familia. Las cetonas en general tienen una relativa baja gravedad específica, esto las hace de un gran valor que muchos otros solventes ya que por lo mismo y como consecuencia de esta propiedad es su bajo contenido de VOC's.

H.9.5.2.2 Ésteres

Los ésteres en algunos aspectos se piensa que son los equivalentes orgánicos de las sales inorgánicas, son compuestos enlazados covalentemente pero son el producto de la hidrólisis de un ácido orgánico y un alcohol. Estos solventes presentan la siguiente fórmula general:



La gran mayoría de los ésteres utilizados en recubrimientos son del tipo acetatos (R₂=CH₃) sin embargo, otros tipos de ésteres también son usados como solventes con un alto punto de ebullición.

Propionatos.- (ésteres del ácido propiónico, R₂ = CH₂-CH₃)

Butiratos.- (ésteres del ácido butírico, R₂ = CH₂-CH₂-CH₃)

y Lactatos.- (ésteres del hidroxiaácido, ácido láctico)

Los esteres son de olor dulce, son usados preferentemente para soñubilizar nilrocelulosas, uretanos y acrílicos. La familia de los esteres abarca por entero el rengu de temperaturas de ebullición, desde el acetato de etilo, el cuál tiene un punto de ebullición relativamente bajo y una velocidad de evaporación semejante a la de la MEC, hasta los de alio punto de ebullición como el acetato de amilo.

Los esteres al igual que las cetonas son los solventes comúnmente usados en los procesos de recubrimiento, presentan una relativa alta gravedad específica, lo cuál los hace menos útiles para reducir VOC's^{2,3,17}. En la Tabla 4, se presenta una relación de las propiedades que presentan los esteres y las cetonas más usados en procesos de recubrimientos.

Tabla 4. Propiedades específicas de algunos de los solventes más usados en recubrimientos.²

Solvente	Peso molecular	Gravedad específica (g/ml)(25°C)	Punto de ebullición (°C)	Velocidad de evaporación (n-BuAc=1)	Presión de vapor (20°C/mmHg)
Acetona	58.08	0.792	56	9.0	186
Metiletilcetona (MEC)	72.10	0.806	80	4.0	70
Acetato de etilo	88.11	0.902	77	4.1	76
Acetato de Isopropilo	102.13	0.874	89	3.6	42

II.9.5.3 Agua como solvente

De acuerdo a la estructura molecular del agua, puede formar puentes de hidrógeno entre sus moléculas y por el hecho de tener 2 átomos de este tipo en su estructura y aparte uno electronegativo, le permite una configuración análoga de enlaces de valencia secundaria como una molécula trifuncional, en vez de formar puentes lineales como lo hacen los

alcoholes, las moléculas de agua se asocian de manera tridimensional, por lo mismo se requieren altas cantidades de calor suministrado para que se rompa la asociación creada entre las moléculas y puedan evaporarse, es por eso que su calor de evaporación latente es alto. No obstante, su velocidad de evaporación es también afectada por la humedad relativa que este presente durante la aplicación en sistemas de recubrimiento; al incrementarse la humedad relativa, la capacidad atmosférica para aceptar vapor de agua adicional, decrece; a baja humedad, la velocidad de evaporación dependería del flujo del aire presente, conforme sea mejor el flujo más rápida sería la velocidad de evaporación del agua.

II.9.5.3.1 Agua como vehículo en sistemas dispersos poliméricos

En un intento por disminuir el uso de solventes orgánicos por su elevado costo y toxicidad, se ve en el agua una buena opción para desplazarlos, sin embargo, algunas de sus propiedades son de especial consideración; como lo son su alta capacidad de formar puentes de hidrógeno y su alta polaridad, esto significa que muy pocas resinas son directamente solubles en agua, por lo mismo se necesitan técnicas de manufactura especiales para formar un sistema disperso polimérico base agua.

Las técnicas más usadas son a partir de una reacción de polimerización en emulsión, en donde el polímero formado no es disuelto en agua, sino que constituye la fase discontinua de la dispersión en agua; otra de las técnicas es una emulsión típica del polímero en agua con la ayuda de un surfactante.

No importando la metodología empleada, es esencial que el polímero sea insensible al agua posterior al recubrimiento, esto requiere que los surfactantes, los grupos hidrofílicos, grupos neutralizantes y otras contingencias, se pierdan o se desactiven durante el proceso de secado; esta etapa en la deformación de la película envuelve la fusión de las partículas poliméricas bajo la influencia de fuerzas capilares que se desarrollan durante y después de la evaporización del agua.^{1,5,13,26,78}

II.9.5.4 Polaridad

Enlaces covalentes entre átomos de similar electronegatividad (como carbono e hidrógeno), los electrones de ambos átomos son compartidos de igual manera y la molécula resultante tiene una pequeña carga eléctrica localizada, este tipo de moléculas son conocidas como no polares. Las moléculas que contienen átomos de diferente electronegatividad, los electrones se dirigen hacia el átomo más electronegativo; la atracción presta a esta porción de la molécula una ligera carga negativa, por el contrario, la parte desfavorecida en electrones por efecto inductivo adquiere una carga ligeramente positiva. Esta molécula actúa como un pequeño momento dipolo eléctrico (medición de la magnitud de la carga multiplicada por la distancia entre las mismas, positiva y negativa, expresada en unidades Debye) a este tipo de moléculas se les conoce por ser polares. En la Tabla 5 se presenta la clasificación de algunas familias de solventes de acuerdo a su polaridad.²

Tabla 5. Clasificación de solventes de acuerdo a su polaridad.²

	Altamente polar	
	↑	
Nitroparafinas		3.5-4.5 debyes
Cetonas		2.7-2.9 debyes
Alcoholes		1.7-2.5 debyes
Esteres		1.8-1.9 debyes
Éteres glicólicos		1.6-1.7 debyes
Éteres		1.2-1.3 debyes
Hidrocarburos clorados		0.0-1.6 debyes
Hidrocarburos aromáticos		0.0-0.4 debyes
Hidrocarburos alifáticos		0 debyes
	↓	
	No polar	

11.10 Preparación de pseudolátexes submicrónicos

Las técnicas de preparación de un pseudolátex tienen como base la emulsificación del polímero (líquido o disuelto en una solución orgánica), con una solución acuosa que

contiene un surfactante, la posterior remoción del solvente por destilación da lugar a la formación del pseudolátex; a esta técnica se le denomina emulsificación directa, que en conjunto con la emulsificación inversa y la autoemulsificación son las más utilizadas. El inconveniente principal de utilizar estas técnicas es el tamaño de partícula obtenido, ya que en comparación con el que presenta un látex hecho a partir de una polimerización en emulsión, es relativamente más alto y para propósitos de recubrimiento de película, éste es un gran inconveniente.

Se ha visto que existen varios parámetros que inciden directamente sobre el tamaño de partícula resultante; es así como el tipo de solvente, el surfactante, la velocidad de agitación y el polímero a utilizar son algunos de los factores que intervienen en la elaboración de un pseudolátex. Allémann y colaboradores⁷ en 1993 y Quintanar-Guerrero^{4m} en 1998, retoman y desarrollan algunas técnicas para la elaboración de partículas látex de talla submicrónica; a la fecha son 4 las técnicas más desarrolladas:⁶¹ !14-I7JOJMSj7.28jo.33J9.42.44.so.si.s9.6o

- 1) Desplazamiento de solvente (Nanoprecipitación)
- 2) "Salting-Out"
- 3) Emulsificación-Evaporación
- 4) Emulsificación-Difusión

Quintanar-Guerrero⁶ en 1999, resalta la importancia de utilizar un solvente parcialmente miscible al agua, con la posterior remoción del solvente mediante un proceso de destilación a presión reducida o por filtración tangencial (proceso de Emulsificación-Difusión), dando lugar a la formación de un pseudolátex de tamaño de partícula de talla submicrónica. Para una mayor comprensión, la técnica se detalla a continuación.

II.10.1 Emulsificación-Difusión

En esta técnica se utilizan solventes parcialmente solubles en agua, se someten a una previa saturación con el agua para garantizar un equilibrio termodinámico inicial entre ambos líquidos, posteriormente se disuelve al polímero en la solución orgánica saturada

previamente con agua y se emulsiona mediante agitación mecánica con una solución acuosa saturada conteniendo un estabilizante, a continuación se adiciona agua en un volumen determinado al sistema provocando la difusión del solvente hacia la fase externa dando origen a la formación de las nanopartículas, finalmente el solvente es eliminado por destilación a presión reducida o por filtración tangencial.^{6-8,14,15,25,27..R'1(U2)} Este proceso tiene un interés desde el punto de vista tecnológico, es altamente eficiente, reproducible y fácil de escalar, sin embargo, para obtener altas concentraciones del polímero en la dispersión final es necesario remover todo el solvente y una considerable cantidad del agua empleada durante el proceso de difusión. En la Figura 9 se observa el esquema representativo de la preparación de nanopartículas mediante esta técnica.

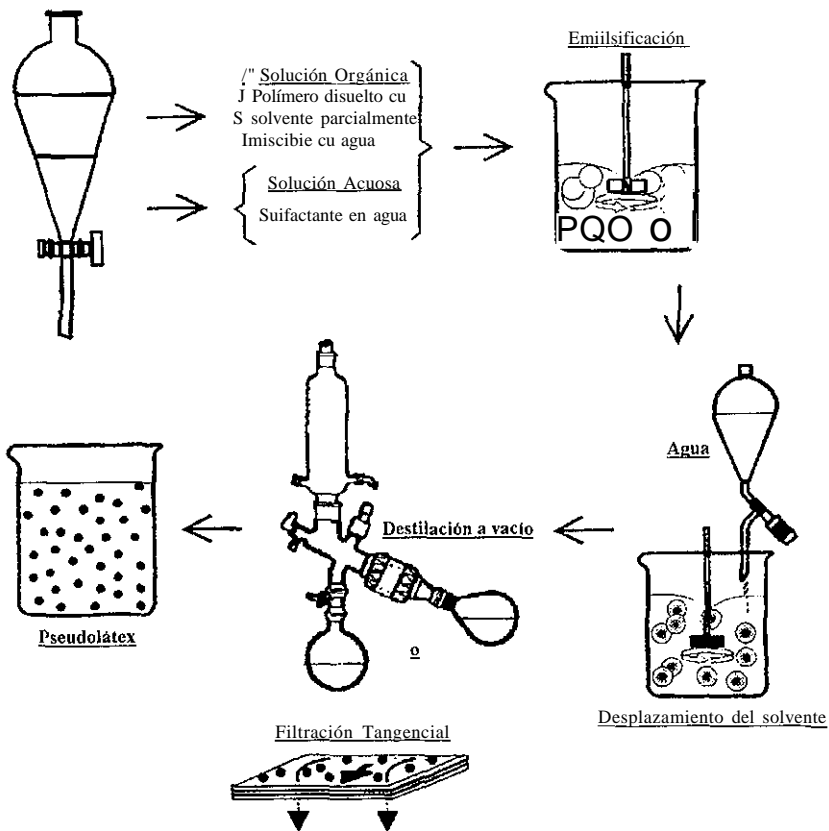


Figura 9. Técnica de Emulsificación-Difusión.

Solventes del tipo cetónicos como la metiletilcetona (2-butanona) y el Acetato de etilo son los más utilizados. Con esta técnica los polímeros más comúnmente usados son los derivados del ácido poliláctico y los derivados de la celulosa, recientemente las resinas acrílicas han estado siendo probadas con esta técnica.^{6,7,9,14,22,24,25,31-34,36,39-42,44,46,54,59}

Varias investigaciones coinciden en que la etapa de homogenización es el factor determinante para obtener partículas submicrónicas, en una emulsión del tipo o/w en muchos casos el tamaño del glóbulo va de 2 a 5 μm . Cada glóbulo de la emulsión inicial daría lugar a la formación de una partícula polimérica al momento de la remoción del solvente, sin embargo este mecanismo está sujeto a posteriores análisis.

Dentro del control del proceso hay factores que son claves para la obtención de nanopartículas con distribuciones de tamaño de partícula muy estrechas, el empleo de altas velocidades de agitación en el proceso de emulsificación,^{6,11,15,24,33,37,39,45,61,62} parece ser una solución con efecto semejante a la reducción del tamaño del glóbulo mediante la ultrasonificación y la microfluidización, evitado así algunos de los inconvenientes que presentan estos procesos como la posible contaminación con titanio y reacciones de degradación por la ultrasonificación además de la alta polidispersidad y difícil escalamiento a nivel industrial. Otro factor clave a considerar es el estabilizante empleado, el más usado es el PVA1, los Poloxámeros 188 y 407 y en algunos casos también la albúmina, el PVA1 es el más utilizado por sus características de excelente estabilizante y protector coloidal, además se ha relacionado en estudios recientes la influencia significativa que tiene la relación entre la concentración del polímero empleado y la concentración del agente estabilizante sobre el tamaño de partícula y su subsecuente polidispersidad,^{6,10,15,22,33,35,37,42,54,57,511,61} esto va relacionado al incremento o disminución de la viscosidad de la fase dispersada.^{71,41,53,71,13,62}

La obtención de partículas látex de talla submicrónica, a partir de polímeros preformados mediante la técnica de Emulsificación-Difusión (sin adición de agua posterior a la emulsificación) es la parte esencial de este trabajo, se adaptará dicha técnica para producir un pseudolátex que pueda ser usado como recubrimiento de película, utilizando para ello

Marco Teórico

polímeros utilizados para recubrimientos de tipo entérico. Se estudiará la relación polímero/solvente a partir de una de familia de solventes empleados, el tipo de estabilizante usado, la velocidad de agitación en el proceso de emulsificación y la saturación solvente orgánico/agua. En dicho estudio se buscará encontrar también un límite máximo en cuanto a la concentración del polímero en la fase orgánica que nos permita la elaboración del látex mediante la técnica seleccionada.

III. HIPÓTESIS

Suponiendo que la difusión de un solvente parcialmente miscible al agua (que contiene un polímero disuelto) de la fase interna hacia la fase externa, es el mecanismo que explica la formación de partículas látex, entonces, será posible preparar partículas submicrónicas por la destilación directa a presión reducida, de una emulsión convencional solvente/fase acuosa, sin requerir de procesos de homogenización.

IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivo General

- +~ Evaluar las variables tecnológicas que determinan la obtención de partículas látex por el método de Emulsificación-Difusión por destilación a presión reducida.

IV.2 Objetivos Particulares

- " Comparar el efecto de solventes parcialmente solubles en agua, sobre la formación de partículas látex mediante la técnica de Emulsificación-Difusión.
- *- Analizar la influencia que tiene la concentración del polímero, la velocidad de agitación y el tipo de estabilizante, sobre la formación de partículas látex.
- *- Demostrar la versatilidad del método para diferentes polímeros, solventes y estabilizantes.
- *- Evaluar la posible formación de partículas látex, sin el empleo de un estabilizante, a partir de polímeros con grupos amino.

III. HIPÓTESIS

Suponiendo que la difusión de un solvente parcialmente miscible al agua (que contiene un polímero disuelto) de la fase interna hacia la fase externa, es el mecanismo que explica la formación de partículas látex, entonces, será posible preparar partículas submicrónicas por la destilación directa a presión reducida, de una emulsión convencional solvente/fase acuosa, sin requerir de procesos de homogenización.

IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivo General

- +~ Evaluar las variables tecnológicas que determinan la obtención de partículas látex por el método de Emulsificación-Difusión por destilación a presión reducida.

IV.2 Objetivos Particulares

- " Comparar el efecto de solventes parcialmente solubles en agua, sobre la formación de partículas látex mediante la técnica de Emulsificación-Difusión.
- *- Analizar la influencia que tiene la concentración del polímero, la velocidad de agitación y el tipo de estabilizante, sobre la formación de partículas látex.
- *- Demostrar la versatilidad del método para diferentes polímeros, solventes y estabilizantes.
- *- Evaluar la posible formación de partículas látex, sin el empleo de un estabilizante, a partir de polímeros con grupos amino.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

VJ Materiales y Equipo

V.1.1 Polímeros

Eudragil®E100 USP (Rohm-Pharma)

Eudragit® RL USP (Rohm-Pharma)

Eudragit® RS USP (Rohm-Pharma)

Poli (2-hidroxietil) metacrilato (Aldrich Chemical Co; Inc.®)

Acetato ftalato de celulosa (Aldrich Chemical Co; Inc. ®)

V.1.2 Estabilizantes

Alcohol polivinílico (PVAL) (Mowiol®)4/88 (Hoechst)

Poloxamer 188 (Plurónic F-68®) (Polióles)

Poloxamer 407 (Plurónic F-127*) (Polióles)

V.1.3 Solventes

Metiletilcetona, R.A. (Productos Químicos Monterrey™)

Acetato de Etilo, HPLC (Fluka®)

Acetato de Isopropilo, R.A. (Fluka®)

Acetato de Metilo, HPLC (Aldrich Chemical Co; Inc. *)

Agua destilada (Tipo Milli-Q)

V.1.4 Equipo

Agitador de turbina, tipo Ultratúrrax® T25 basic (IKA Labortechnik)

Agitador de velocidad variable con propela de turbina; Caframo LTD (CSA*)

Rotavapor R1 10 (Büchi®)

Nanosizer (Coulter®N4 Plus)

Microscopio Electrónico de Barrido (JSM-25SII*)

V.2 Métodos

V.2.1 Preparación de las Nanopartículas

Con la finalidad de mejorar el equilibrio termodinámico inicial entre ambos líquidos, el solvente orgánico y el agua se colocan en un embudo de separación y se dejan saturar por espacio de 1 hora antes de ser usados. A continuación se disuelven 2g del polímero en 20 ml de la solución orgánica previamente saturada con agua (solución al 10%). Posteriormente, esta solución se emulsifica con 40 ml de una solución acuosa previamente saturada con el solvente orgánico, al 2.5% (P/V) del estabilizante empleado. Se aplica agitación de 2500 rpm o 20000 rpm según sea el caso, por espacio de 5 minutos, usando para ello un agitador de velocidad variable o el de turbina. La emulsión formada del tipo aceite en agua (o/w) se somete a un proceso de destilación con presión reducida (50°C y 60 mmHg), hasta la completa remoción del solvente orgánico (usualmente el solvente recuperado es reutilizado). En la figura 10, se muestra el diagrama del proceso a nivel laboratorio, así mismo, se describe lo que sería la implementación a nivel piloto para su posible escalamiento industrial.

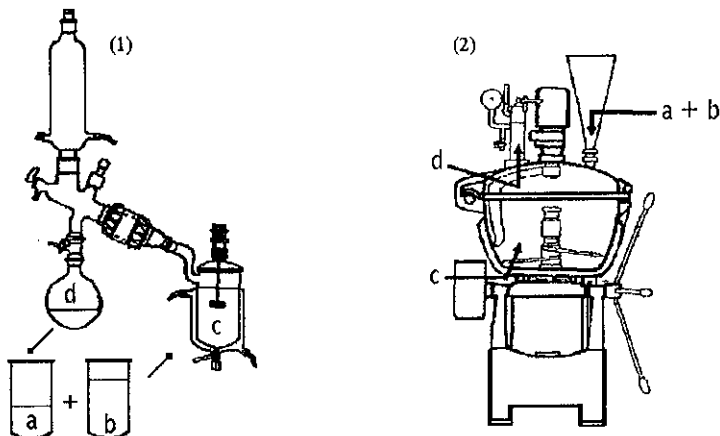


Figura 10. Diagrama representativo del proceso de preparación de las nanopartículas. (1) a nivel laboratorio y (2) a nivel piloto.

Dentro de los esquemas, a y b representan la solución del polímero en el solvente orgánico previamente saturado en agua y la solución acuosa saturada con solvente conteniendo al estabilizante, c y d son la emulsión formada y el solvente libre respectivamente.

V.2.2 Determinación de la talla de partícula

Se toma una muestra representativa del lote a analizar, el diámetro promedio de partícula y su índice de polidispersidad se determinan por la técnica de dispersión de luz con el Nanosizer.

V.2.3 Microscopía Electrónica de Barrido (MEB)

El empleo de esta técnica es para confirmar la talla y distribución de las partículas de los lotes más representativos, el tratamiento es el siguiente: Sobre un portamuestra se coloca y se extiende homogéneamente, parte de la dispersión concentrada, se seca a vacío y posteriormente se oscurece en un evaporador catódico con una película de oro (se sugiere que el espesor de la película sea de 20 nm aproximadamente). La superficie de las partículas se observa a 20000x con el microscopio electrónico de barrido, se toman micrografías para demostrar la evidencia de la talla, la distribución y la superficie de las partículas.

V.2.4 Efecto del tipo de polímero y estabilizante empleado

Se utilizaron 5 polímeros, de los cuales 3 son de tipo entérico y resistentes al fluido gástrico:

- 1) Polibutil metacrilato (2-dimetilaminoetil) metil metacrilato (1:2:1) (Eudragit* E100)
- 2) Acetato ftalato de celulosa (CAP)
- 3) Poli (2-hidroxietil) metacrilato

Los otros dos son polímeros con grupos de amonio cuaternario en su estructura y que forman películas permeables, los cuales son copolímeros de metil metacrilato y etil acrilato (2:1) que contienen de manera adicional cloruro de trimetilamonioetil metacrilato, 1:20 y 1:40 respectivamente.

- 1) Eudragit® RS
- 2) Eudragit® RL

Los estabilizantes empleados fueron del tipo estérico, los cuales fueron:

- 1) Alcohol polivinílico (PVAL)
- 2) Plurónic F-68 (PEO 80%)
- 3) Plurónic F-127 (PEO 70%)

Así mismo, se realizaron lotes sin el empleo de estabilizante para observar la posible formación de las nanopartículas, por otro lado, en la fase de emulsificación se emplearon velocidades de agitación a 2500 y 20000 rpm. Para estos casos el solvente utilizado fue metiletilcetona, ya que es uno de los más comúnmente usados en procesos de recubrimiento de película^{6,52,60}, además de que es apropiado para la técnica de Emulsificación-Difusión por su alta solubilidad en agua (24 partes por 100 de agua)^{79,80} y su fácil remoción por destilación a presión reducida (50°C y 60 mmHg) ya que presenta un punto de ebullición de 79.5°C.

Para una mayor comprensión del proceso, en la figura 11 se representa de manera esquemática la formación de las nanopartículas, de acuerdo a lo propuesto por Quinlanar-Guerrero y colaboradores³⁹, en donde el desplazamiento del solvente lo hacen con adición de agua, el cuál se excluye para esta técnica, suponiendo la formación de las nanopartículas por el desplazamiento del solvente por efectos de la destilación a presión reducida.

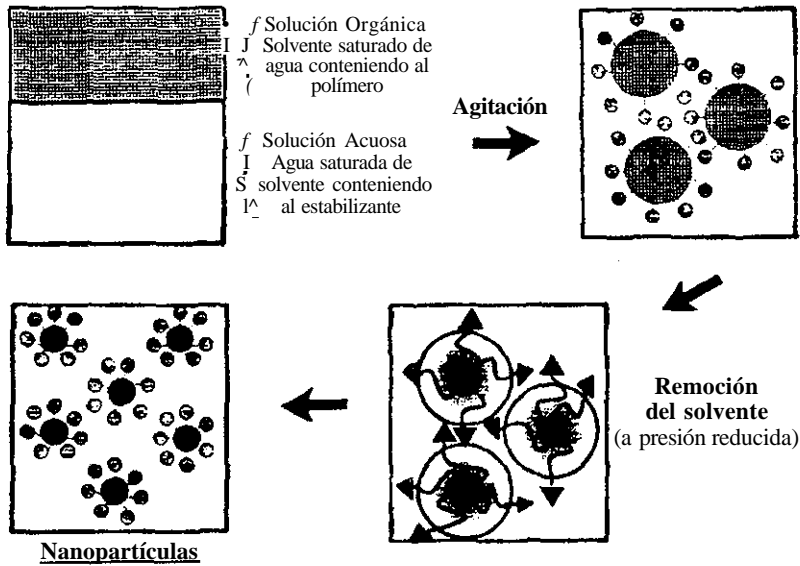


Figura 11. Proceso de formación de las nanopartículas mediante la técnica propuesta³⁹.

V.2.5 Efecto del tipo de solvente y estabilizante empleado

En el presente trabajo se utilizó una familia de solventes, con el objeto de encontrar una relación entre las propiedades fisicoquímicas del solvente y las características de las partículas obtenidas. En anteriores trabajos, los solventes más comúnmente utilizados han sido meüiletilcetona y acetato de etilo para procesos de recubrimiento

Las principales características en cuanto a su selección van desde su alta miscibilidad en agua, (aspecto importante en la técnica Emulsificación-Difusión) y su relativa baja toxicidad para su uso farmacéutico. De aquí surgió la idea de relacionar dichas características y buscar en primera instancia, si es posible la formación de partículas látex a partir de solventes de la misma familia.

Otras características a considerar son las siguientes:

- a) Temperatura de ebullición inferior a la del agua, para que al momento de desplazarlo por destilación a presión reducida, no se causara la remoción del agua misma.
- b) Solubilidad, es necesario que el solvente trabajado presente una alta miscibilidad en agua sin llegar a ser totalmente soluble.

Al momento de buscar solventes del tipo cetónicos (con las características de la metiletilcetona), se encontró que la acetona presenta un punto de ebullición (56.4 °C) inferior en relación al del agua, pero su miscibilidad total en dicho solvente no permite su uso mediante la técnica propuesta, la acetona es usada principalmente para efectos del desplazamiento del solvente por la adición de agua en grandes cantidades al sistema, obteniendo así tallas de partícula submicrónicas, sin embargo, para lograr una solución del látex formado con una alta cantidad de sólidos, es necesario utilizar altas cantidades de energía (destilación a presión reducida), para remover en primera instancia a la acetona y posteriormente el agua que está en exceso, es por eso que se busca que el solvente presente una buena solubilidad pero sin llegar a ser totalmente miscible. Este aspecto es importante puesto que un solvente con estas características permitirá la formación de una emulsión estable de tamaño de glóbulos adecuados, que permitan la consecuente formación de partículas de talla submicrónica al desplazar el solvente por destilación a presión reducida. Continuando con la selección de solventes del tipo cetónico, la 2-pentanona presenta un punto de ebullición de 103.7 °C y una casi nula compatibilidad con el agua⁸⁰, por lo que se decidió no trabajar con solventes de esta familia, por otra parte, al buscar una relación con los ésteres y partiendo con el acetato de etilo, se encontró que acetato de metilo y de isopropilo cumplían con las especificaciones fijadas, por lo que se decidió emplearlos para la posible formación de partículas látex mediante la técnica propuesta.

En la tabla 6, se muestran algunas de las propiedades específicas de los solventes seleccionados.

Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de los solventes trabajados.^{80,86}

Solvente	Solubilidad (gr en 100 partes de disolvente)	Punto de Ebullición <°C)	Constante Dieléctrica (ϵ)	Viscosidad (η) (mPa.s)
Metiletilcetona	24.0	79.5	18.56 ²ⁿ	0.405 ²⁵
Acetato de Metilo	24.0	56.8	6.68 ²⁰	0.364 ⁻¹
Acetato de Etilo	9.7	77.1	6.08 ^{a1}	0.423 [^]
Acetato de Isopropilo	3.0	88.6	N.R.	0.569 ²ⁿ

Los estabilizantes fueron los mismos que en la experiencia anterior buscando una posible influencia sobre cada solvente trabajado; el polímero usado fue Eudragit[™]* E100 al 10%

V.2.6 Estudio del tipo de solvente y concentración del polímero empleado

Se hicieron lotes variando el tipo de solvente, utilizando como polímero Eudragit* E100 a diferentes concentraciones buscando encontrar un límite máximo en cuanto a la cantidad de polímero que pueda ser estable en la formación de las nanopartículas, se trabajó con y sin el empleo de estabilizante (PVAL) y se varió la velocidad de agitación a 2500 y 20000 rpm.

VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

VI.1 Estudio del tipo de polímero y estabilizante empleado

Es importante destacar que se realizaron pruebas sin el empleo de estabilizante, obteniendo para algunos casos la formación de las nanopartículas dependiendo del polímero utilizado. Este es un hallazgo muy interesante, puesto que comúnmente se utiliza un surfactante para estabilizar inicialmente a la emulsión formada y posteriormente a las nanopartículas resultantes; este proceso de autoemulsificación de los polímeros es favorecido principalmente cuando presentan alguna carga en su estructura, dicha carga permite que el polímero actúe como un surfactante de tipo iónico y confiera una excelente estabilidad a la dispersión formada, esto debido a la repulsión electrostática a nivel de las partículas formadas.

Para polímeros utilizados en procesos de recubrimiento de tipo entérico como, polibutil metacrilato (2-dimetilaminoetil) metil metacrilato (1:2:1) (Eudragit* E100), acetato ftalato de celulosa (CAP) y poli (2-hidroxiethyl) metacrilato, cuya característica es que no presentan carga alguna en su estructura, este hallazgo es importante, ya que al obtener la formación de partículas de talla submicrónica, sin el empleo de un estabilizante y con la aplicación de altas velocidades de agitación en el proceso de emulsificación (solamente en el caso de los dos últimos), es determinante para la posterior aplicación de las nanopartículas formadas, por ejemplo, para procesos de recubrimiento, obteniendo una película totalmente uniforme, libre de otros aditivos que interfieran en la calidad de la misma.

Por otra parte, si se quisieran usar para el encapsulamiento de principios activos, es donde se aprovecharía que están libres del surfactante que muchas veces resulta un impedimento para la vía de administración (e.g., vía intravenosa).^{14,11,150}

En la tabla 7, se muestran los datos obtenidos al variar el tipo de polímero y estabilizante empleados, utilizando meliletilcetona como solvente orgánico y variando la velocidad de agitación durante el proceso de emulsificación.

Resultados y Análisis de Resultados

Tabla 7. Tabla comparativa de diferentes condiciones del proceso de Emulsificación-Difusión para diferentes polímeros farmacéuticos utilizando metüetilcelona como solvente parcialmente miscible al agua.

Polímero (%)	Estabilizante (2.5% PAO)	Vel. Agit. (rpm)	Talla de partícula (nm)	S.D.
EudraR;tE100(10.0)	-	2500	365.0	120.0
EudragitEIOO(10.0)	-	20,000	110.0	40.0
EudragitEIOO(10.0)	PVAL	2500	170.0	64.9
EudragitEIOO(10.0)	PVAL	20,000	29.9	27.3
EudragitEIOO(10.0)	Plurónic F-127	2500	189.9	85.7
EudragitE100(10.0)	Plurónic F-127	20,000	175.7	74.6
EudragitEIOO(10.0)	Plurónic F-68	2500	403.5	182.6
EudragitEIOO(10.0)	Plurónic F-68	20,000	203.8	89.5
EudragitRL(10.0)	-	2500	57.8	20.5
EudragitRL(10.0)	-	20,000	60.9	25.7
EudragitRS(10.0)	-	2500	92.9	41.2
EudragitRS(10.0)	-	20,000	52.1	19.8
CAP (2.5)	-	2500	AGREGACIÓN	-
CAP (2.5)	-	20,000	230.0	102.8
CAP (2.5)	PVAL	2500	536.0	207.4
CAP (2.5)	PVAL	20,000	217.0	95.4
CAP (2.5)	Plurónic F-127	2500	670.4	305.4
CAP (2.5)	Plurónic F-127	20,000	346.8	129.5
CAP (2.5)	Plurónic F-68	2500	568.5	221.4
CAP (2.5)	Plurónic F-68	20,000	147.0	58.9
Poli(2-hidroxi)etil metacrilato (2.5)	-	2500	AGREGACIÓN	-
Poli(2-hidroxi)etil metacrilato (2.5)	-	20,000	193.0	86.8
Poli(2-hidroxi)etil metacrilato (2.5)	PVAL	2500	420.0	208.6
Poli(2-hidroxi)etil metacrilato (2.5)	PVAL	20,000	120.6	55.2
Poli(2-hidroxi)etil metacrilato (2.5)	Plurónic F-127	2500	AGREGACIÓN	-
Poli(2-hidroxi)etil metacrilato (2.5)	Plurónic F-127	20,000	AGREGACIÓN	-
Poli(2-hidroxi)etil metacrilato (2.5)	Plurónic F-68	2500	487.5	171.0
Poli(2-hidroxi)etil metacrilato (2.5)	Plurónic F-68	20,000	336.9	128.2

En la técnica de Emulsificación-Difusión el estabilizante juega un papel muy importante, ya que durante el proceso de emulsificación confiere cierta estabilidad a los glóbulos formados. Lo que ocurre en el proceso es que durante la agitación, la solución orgánica

Resultados y Análisis de Resultados

conteniendo al polímero se dispersa en la fase acuosa y el agente estabilizante se adsorbe y cubre el área interfacial creada. Una adecuada concentración del surfactante (2.5%-5.0%) confiere una reducción en el tamaño del glóbulo, que posteriormente al evaporar el solvente utilizado beneficia la obtención de partículas de talla submicrónica³⁹.

Además, el estabilizante actúa como un agente protector que durante la remoción del solvente previene la coalescencia de las partículas que están en proceso de formación. La turbulencia interfacial generada en este proceso provoca que ocurran colisiones entre partículas y la falta de un buen efecto protector provocaría la fusión entre las mismas, sin embargo, la presencia del estabilizante en la interface durante el desplazamiento del solvente coadyuva a la formación y estabilización de las nanopartículas.^{23,19,61}

En los lotes donde no se utilizó un estabilizante y aún así se obtuvo la formación de partículas de talla submicrónica (de 50 a 300 nm aproximadamente), el polímero actuó como agente emulsificante gracias a su estructura molecular, favoreciendo la autoemulsificación^{12,23,32}. Los casos más claros son los de Eudragit[®] RL y RS, los cuales, gracias al grupo de amonio cuaternario que contienen, permiten que el polímero se comporte como un surfactante de tipo catiónico, consiguiéndose así la formación de una dispersión muy estable debido al efecto de repulsión electrostática que presentan las partículas formadas. Gracias al fenómeno anterior, estos polímeros generaron las tallas más bajas, del orden de 50 a 100 nm. Aunque para este tipo de polímeros ya existen preparaciones acuosas comerciales, la importancia de los resultados obtenidos es el tamaño de partícula obtenida, que en los productos de mercado no se observa y que confiere a las preparaciones obtenidas en este trabajo, un gran interés para encapsular principios activos o bien para formar recubrimientos de película más uniformes.

Es importante remarcar que dicho fenómeno de autoemulsificación se atribuye en parte al tipo de solvente empleado. La miscibilidad del solvente orgánico y el agua, favorece la mutua saturación entre los solventes, la que permite un equilibrio termodinámico entre los mismos, contribuyendo a la obtención de una dispersión del solvente en equilibrio con la fase continua, la cuál se estabiliza por acción del mismo polímero o bien de un agente estabilizante.

Resultados y Análisis de Resultados

En el caso de Eudragit® E100, gracias al grupo amino que contiene en su estructura, presentó un comportamiento similar que en los casos anteriores. Aquí la ventaja es que no existe un producto comercial en forma de dispersión acuosa para este polímero (utilizado por su resistencia al fluido gástrico), resaltando que se pueden obtener nanopartículas con y sin el empleo de un estabilizante. En la figura 12, se muestra una micrografía de nanopartículas obtenidas a partir de Eudragit® E100 (10%) sin estabilizante, utilizando metiletilcetona como solvente orgánico y a una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación, el diámetro promedio de partícula es de 110.0 nm.(S.D. +/- 40.0 nm)

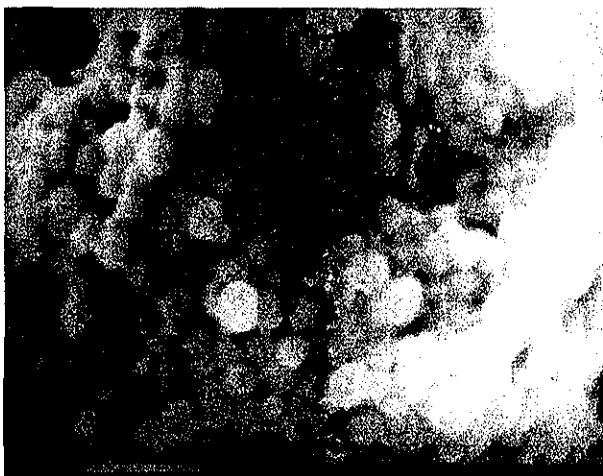


Figura 12. Micrografía a 20000x de nanopartículas de Eudragit¹⁰ El 00 (10%) sin estabilizante, metiletilcetona como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación, la Barra mayor representa 1µm.

Por el contrario, el poli (2-hidroxiéúf) metacrilato y el CAP, sin la ayuda de un estabilizante no forman nanopartículas, debido en gran parte a que su estructura molecular no permite un proceso de autoemulsificación y es necesario emplear altas velocidades de agitación para que se vea favorecida su parcial formación.

Para la mayoría de los casos cuando se emplea un estabilizante, la talla de partícula disminuye; el PVAL confiere una talla de partícula relativamente más baja en comparación

Resultados y Análisis de Resultados

con los polioxietilénglicos, esto nos demuestra que tiene una mayor afinidad de adsorción sobre las partículas, las cadenas de PVAL se adhieren fuertemente a la superficie y forman una capa estable.^{6,10,15,22,33,35,39,40,51,57,58,61,81} Stolnik y colaboradores⁸² reportan que los polioxietilénglicos mejoran la estabilización de partículas látex hidrofóbicas en un medio acuoso por efectos de repulsión entre los bloques hidrofílicos de óxido de polietileno (PEO) en la solución y la adherencia a la superficie de las partículas de los bloques hidrofóbicos de óxido de polipropileno (POP)^{20,22,36,81,R3}. sin embargo, esto no parece concordar con los resultados obtenidos con poli (2-hidroxietil) metacrilato ya que se forma un aglomerado del polímero utilizando plurón F-127 como estabilizante, esto puede atribuirse a que de los dos poloxameros, el F-127 tiene menor proporción de fracciones polietilénicas (70%) que el plurón F-68 (80%), esto hace que el efecto protector que confieren dichas fracciones se vea disminuido y al momento del desplazamiento del solvente no confiere el soporte necesario durante la turbulencia y por lo tanto las nanopartículas no se forman dando origen a la coalescencia del polímero y consecuentemente la formación de agregados. Se ha sugerido que las cadenas de polioxipropileno y polioxietileno se hidratan y se separan de la superficie de las partículas y migran hacia la fase continua. Se ha demostrado que las moléculas de Plurón F-68 pueden solvotarse individualmente y formar micelas lo que es muy probable que haya ocurrido en el caso de Plurón F-127. Este fenómeno es claro cuando se utiliza una velocidad de agitación de 2500 rpm y sobre todo sin el empleo de estabilizante, esto demuestra que el efecto de la velocidad de agitación durante el proceso de emulsificación, es otro factor determinante sobre la formación de las nanopartículas, ya que a 20,000 rpm se forman partículas de talla submicrónica sin el empleo de estabilizante para todos los polímeros. El efecto de la velocidad de agitación sobre la disminución del tamaño de partícula, guarda estrecha relación con el tamaño del glóbulo formado durante la emulsificación, i.e., entre más pequeño sea el tamaño del glóbulo de la emulsión, más pequeño será el tamaño de partícula resultante,^{10,33,39,42,45}, esto siempre y cuando el estabilizante ejerza su efecto o bien el polímero se autoemulsifique. Lo que ocurre a altas velocidades de agitación es que se obtienen glóbulos de talla menor en la emulsión resultante, por lo que al momento de desplazar el solvente por destilación a presión reducida (50°C y 60 mmHg); se sugiere que en la fase externa del glóbulo se forma una región supersaturada del polímero, que da lugar a la formación de pequeños agregados del

Resultados y Análisis de Resultados

polímero de talla submicrónica por efecto de la difusión del solvente. La presencia de un estabilizante o la estructura misma del polímero ayudan a evitar un fenómeno de coalescencia y la consecuente formación de aglomerados. En la figura 13, se muestra el mecanismo de formación de nanopartículas mediante la técnica propuesta, acorde a lo propuesto por Quintanar-Guerrero y colaboradores.⁴²

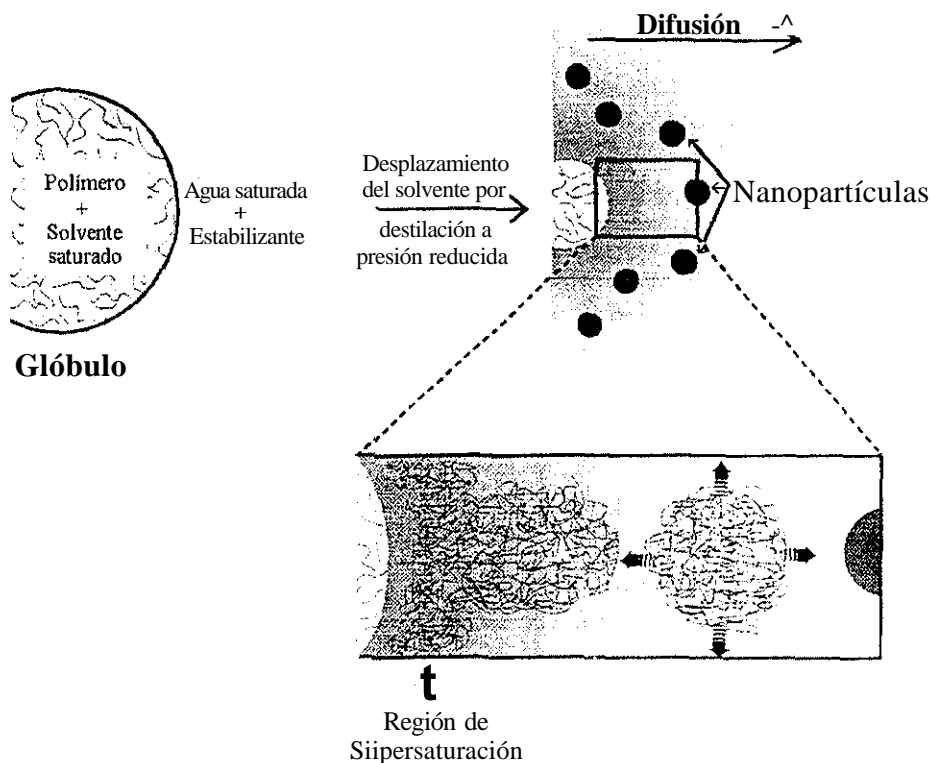


Figura 13. Mecanismo de formación de nanopartículas mediante la técnica de Emulsificación-Difusión, por destilación a presión reducida.

Mediante este mecanismo se atribuye que cada glóbulo de la emulsión formada puede producir varias partículas y que estas se forman por un fenómeno interfacial durante la difusión del solvente al desplazarlo por destilación a presión reducida, (se hace una similitud con el mecanismo usado para explicar los procesos de emulsificación espontánea, mecanismo de difusión-"stranding"), la idea general es que la difusión del solvente desde

Resultados y Análisis de Resultados

los glóbulos acarrea moléculas de polímero hacia su superficie, dando lugar a la formación de una región supersaturada del polímero, la cuál da origen a pequeños agregados del mismo, su estabilización durante este proceso de formación dependerá de la acción eficaz del estabilizante empleado y del polímero mismo cuando presente características de emulsificante, así mismo, si el efecto protector en la interfase líquido-líquido, durante el proceso de difusión es el adecuado, dará como consecuencia la formación de partículas de talla submicrónica⁴². Esto no pasó con el sistema de poli (2-hidroxietil) metacrilato con Plurón F-127, debido a que el estabilizante no cumplió con su efecto protector muy probablemente a una deficiente absorción sobre las partículas generadas. Por otro lado, en el caso del mismo polímero y PVAL (2.5%) como estabilizante, usando metiletilcetona como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 20,000 rpm, se obtienen partículas con un diámetro promedio de partícula de 120.6 nm (menores a las obtenidas a 2500 rpm de 420 nm), con lo cual se demuestra que al combinar el empleo de un estabilizante como PVAL y una velocidad de agitación alta, se pueden obtener partículas submicrónicas estables.^{10,15,33,39,40,42,58,61} En la figura 14, se muestra la micrografía de dicha muestra.

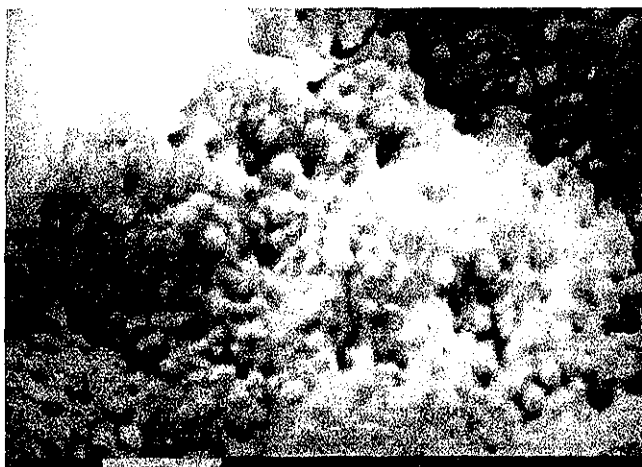


Figura 14. Micrografía a 20000x de poli (2-hidroxietil) metacrilato (2.5%) y PVAL, (2.5%) como agente estabilizante, metiletilcetona como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación. La Barra mayor representa 1µm.

Resultados y Análisis de Resultados

A bajas velocidades de agitación se obtienen glóbulos de mayor tamaño, en la mayoría de los casos, durante el proceso de difusión del solvente se provoca un fenómeno de coalescencia impidiendo una producción generalizada de nanopartículas. sin embargo, a las 2 velocidades de agitación que se trabajó no ocurrió este fenómeno, pero si se hace evidente la disminución del tamaño de partícula cuando se aplica una velocidad de agitación alta durante el proceso de emulsificación.

VI.2 Estudio del tipo de solvente y la influencia del estabilizante empleado

En primera instancia, cabe hacer notar que con los cuatro solventes trabajados, se obtuvieron partículas de tamaño submicrónico, siendo éste un hecho importante que nos marca una tendencia en cuanto a las características de los solventes empleados.

El comportamiento que presentó cada uno refleja ciertos puntos importantes a destacar: Solo para acetato de isopropilo, sin el uso de un estabilizante a 2500 rpm, se observa un fenómeno de agregación y de manera general las tallas de partícula son las más elevadas con este solvente. Con el empleo de PVAL como estabilizante y a una velocidad de 20,000 rpm se obtienen tallas de partícula submicrónicas, aunque al parecer no muy estables. En la figura 15 se presenta la micrografía de este caso utilizando Eudragit* El 00 al 10% (P/V), en donde se observa el fenómeno de agregación entre partículas.

Aquí se refleja la importancia de la miscibilidad de los solventes orgánicos con el agua, ya que en el caso de los esteres, es notorio que al ir aumentando su peso molecular es menor la solubilidad que presentan en agua, dando por consecuencia un bajo nivel de saturación entre ambos solventes^{44,741 9}, esto debido a un bajo nivel de equilibrio termodinámico entre los mismos y que provoca que al momento de la emulsificación, no ocurra una dispersión equilibrada del solvente orgánico en la fase continua, los glóbulos formados en la emulsión cruda tanto con acetato de etilo y de isopropilo, se veían disminuidos con la ayuda de un estabilizante y del mismo polímero, aunado a que en la mayoría de los casos con una alta velocidad de agitación, se obtenían tallas de partícula por debajo de los 500 nm.

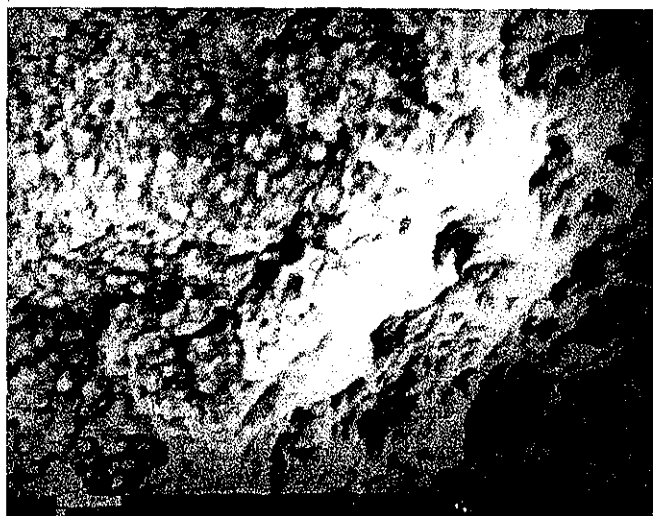


Figura 15. Micrografía a 20000x de partículas de Eudragit* E100 al 10% (P/V) y PVAL (2.5%) como agente estabilizante, acetato de isopropilo como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación. La Barra mayor representa 1 um.

Cabe destacar que el PVAL facilita la formación de películas, esto de acuerdo a que durante el proceso de formación de la misma el estabilizante actúa como agente fumógeno tipo plastificante, provocando la fusión entre las partículas del polímero, dando lugar a una película uniforme, la acidez del medio hace suponer que las moléculas de PVAL facilitan de alguna manera la solubilización del polímero dando como consecuencia la posterior formación de una película homogénea libre de defectos.^{4,5,65*66}

En la tabla 8, se muestran los resultados obtenidos del diámetro de partícula promedio para cada solvente y tipo de estabilizante empleado, se utilizaron velocidades de agitación de 2500 y 20,000 rpm.

**TESIS CON
FALLA DE OBIGEN**

Resultados y Análisis de Resultados

Tabla 8. Tabla comparativa de la talla de partícula obtenida, a partir de diferentes solventes empleados.

Solvente	Estabilizante (2.5% P/V)	Vel. Agit. (rpm)	Talla de partícula (nm)	S.D.
Acetato de Metilo	-	2500	343.0	92.1
Acetato de Metilo	-	20,000	119.0	52.6
Acetato de Metilo	PVAL	2500	262.8	71.9
Acetato de Metilo	PVAL	20,000	106.5	46.6
Acetato de Metilo	Plurónico F-127	2500	124.3	55.4
Acetato de Metilo	Plurónico F-127	20,000	161.5	60.6
Acetato de Metilo	Plurónico F-68	2500	301.0	49.6
Acetato de Metilo	Plurónico F-68	20,000	80.6	29.2
Acetato de Etilo	-	2500	2192.7	1075.3
Acetato de Etilo	-	20,000	252.3	73.1
Acetato de Etilo	PVAL	2500	233.0	89.5
Acetato de Etilo	PVAL	20,000	214.3	61.9
Acetato de Etilo	Plurónico F-127	2500	229.2	97.9
Acetato de Etilo	Plurónico F-127	20,000	195.7	72.9
Acetato de Etilo	Plurónico F-68	2500	2416.8	1156.6
Acetato de Etilo	Plurónico F-68	20,000	599.5	180.2
Acetato de Isopropilo	-	2500	AGREGACIÓN	-
Acetato de Isopropilo	-	20,000	193.0	59.0
Acetato de Isopropilo	PVAL	2500	1720.0	789.4
Acetato de Isopropilo	PVAL	20,000	239.2	95.7
Acetato de Isopropilo	Plurónico F-127	2500	787.0	286.7
Acetato de Isopropilo	Plurónico F-127	20,000	261.0	97.8
Acetato de Isopropilo	Plurónico F-68	2500	4170.0	1758.6
Acetato de Isopropilo	Plurónico F-68	20,000	1178.1	499.2
Metiletilcetona	-	2500	365.0	120.0
Metiletilcetona	-	20,000	110.0	40.0
Metiletilcetona	PVAL	2500	170.0	64.9
Metiletilcetona	PVAL	20,000	129.9	27.3
Metiletilcetona	Plurónico F-127	2500	189.9	85.7
Metiletilcetona	Plurónico F-127	20,000	175.7	74.6
Metiletilcetona	Plurónico F-68	2500	403.5	182.6
Metiletilcetona	Plurónico F-68	20,000	203.8	89.5

El acetato de etilo presentó resultados satisfactorios en la obtención de nanopartículas tanto a 2500 rpm como a 20000 rpm, siendo factor clave la velocidad de agitación empleada por sobre el tipo de estabilizante empleado; para acetato de metilo y metiletilcetona que son los dos solventes con un alto grado de solubilidad en agua, presentaron los mejores resultados al obtener en todos los casos tallas de partícula menores a los 400 nm. con y sin la ayuda de

Resultados y Análisis de Resultados

empleo de estabilizante (PVAL) y se varió la velocidad de agitación a 2500 y 20000 rpm. En la figura 17, se muestra el gráfico de la relación, concentración de Eudragit* E100 en la fase dispersa y la variación en la talla de partícula obtenida, utilizando acetato de metilo y metiletilcetona como solventes orgánicos, la velocidad de agitación durante la emulsificación fue de 2500 rpm y sin el empleo de un estabilizante. Se debe hacer notar que solamente con acetato de metilo y metiletilcetona se lograron obtener dispersiones de talla nanométrica y que con acetato de etilo y de isopropilo sólo se obtuvieron grandes agregados del polímero.

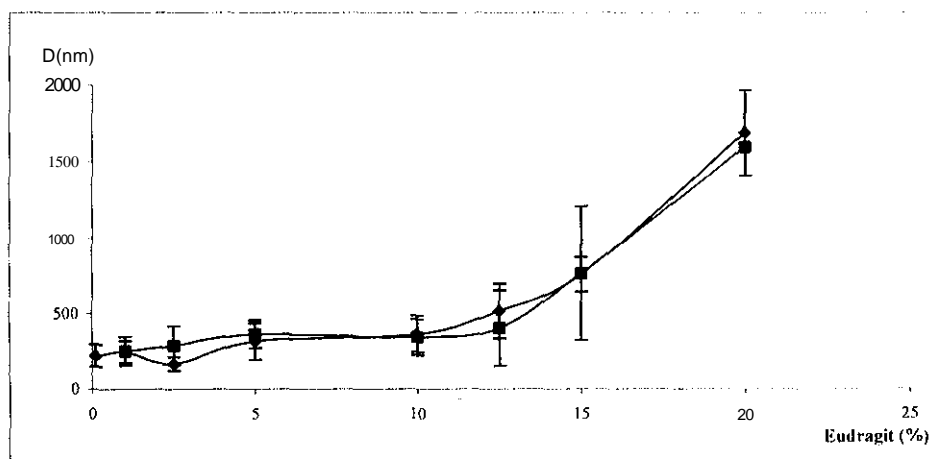


Figura 17. Gráfico de variación del diámetro promedio de partícula a diferentes concentraciones de Eudragit E100 (% P/V) en la fase interna, sin el empleo de estabilizante a 2500 rpm. (• Metiletilcetona • A. Metilo)

Se observa un comportamiento muy similar en los diámetros promedio obtenidos para ambos solventes, este comportamiento se atribuye en primera instancia a la alta solubilidad en agua que presentan⁷⁹, esto habla de un equilibrio termodinámico estable durante la saturación previa entre los solventes y el agua, cosa que no ocurrió con acetato de etilo y de isopropilo, ya que su solubilidad en agua es menor dando por resultado un bajo nivel de saturación, esto cobra importancia al momento de la emulsificación, para estos casos en

Resultados y Análisis de Resultados

particular se trabajó sin el empleo de un estabilizante y se probó la capacidad del polímero de autoemulsificarse a una velocidad de agitación relativamente baja (2500 rpm). Se observa que el tamaño de los glóbulos formados en las emulsiones utilizando en un caso acetato de metilo y en el otro meliletilcelona, fueron más pequeños gracias a la alta interacción que tienen los solventes con el agua, ayudando con esto a la dispersión del solvente y su estabilización por la acción del mismo polímero.

Para los casos de acetato de etilo y de isopropilo, se piensa que los glóbulos formados durante el proceso de emulsificación fueron más grandes y difícilmente estables por la sola acción del polímero, dando lugar a que durante el desplazamiento del solvente, se provocara la coalescencia del polímero originando la formación de grandes agregados. La velocidad de agitación es otro factor determinante ya que con una alta velocidad de agitación se producirían glóbulos pequeños por la acción mecánica.

Por otro lado al observar el comportamiento de la variación en la talla de partícula con respecto a la concentración del polímero en la fase interna para ambos solventes, se nota que a concentraciones por abajo del 10%, los diámetros de partícula se mantenían entre los 250 y los 350 nm, por encima de esa concentración, la talla de partícula aumentaba considerablemente conforme se incrementaba la cantidad de polímero en el sistema, esto hace suponer que por arriba de la concentración del 10%, el polímero empieza a saturar la fase orgánica previa a la emulsificación, lo que hace difícil su manejo a altas concentraciones; por encima del 20% la viscosidad en la fase orgánica aumenta dando por consecuencia una acumulación excesiva del polímero en la emulsión formada y al momento del desplazamiento del solvente da lugar a la agregación del mismo.^{1537f2}

Al utilizar PVAL (2.5%) como estabilizante a 2500 rpm durante la emulsificación se observa una disminución en la talla de partícula de cada uno de los lotes donde se empleó acetato de metilo y metiletilcetona como solventes. En el caso de acetato de etilo se logró la formación de nanopartículas menores a los 500 nm, mientras que con acetato de isopropiio se formaron partículas de tamaño micrométrico.

Resultados y Análisis de Resultados

En la figura 18 se muestra el gráfico de la variación del tamaño de partícula con respecto a la concentración del polímero en la fase interna para los cuatro solventes trabajados.

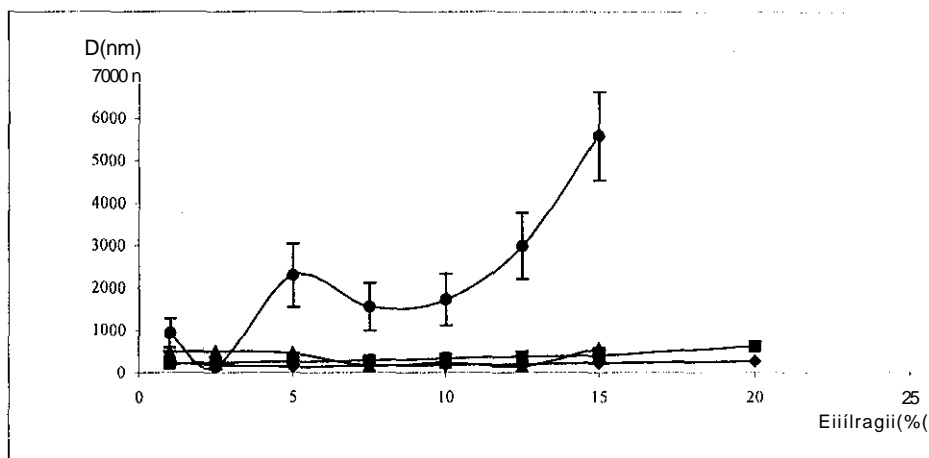


Figura 18. Gráfico de la relación % polímero y diámetro promedio de partícula, utilizando PVAL (2.5%) y una velocidad de agitación de 2500 rpm. (• Metiletilcetona • A. Metilo A A. Etilo • A. Isopropilo)

Se observa que para acetato de isopropilo a concentraciones muy bajas (<2.5%) se obtienen tallas de partícula por debajo de $1\mu\text{m}$ y por encima de esta concentración las partículas generadas van creciendo en gran medida. Esto se atribuye a la baja solubilidad del solvente, que provoca la formación de glóbulos de mayor tamaño durante la emulsificación, dando por consecuencia tamaños de partícula elevados al momento de la difusión del solvente. Para acetato de etilo es clara la necesidad del agente estabilizante que ayude a la formación de glóbulos estables y que permitan la generación de partículas de talla submicrónicas. Por otro lado, el mismo agente estabilizante coadyuva a la reducción del tamaño de partícula para los casos de acetato de metilo y metiletilcetona, llegando a un punto en donde la concentración del estabilizante juega un papel importante para estabilizar altas cantidades del polímero, teniendo como límite la concentración del mismo en la fase orgánica. Quintanar-Guerrero y colaboradores⁹, reportan que concentraciones de PVAL del 2.5 y 5.0%, dan origen a una reducción significativa en la talla de partícula y que por encima del

Resultados y Análisis de Resultados

5.0% no hay influencia importante del estabilizante sobre la reducción ulterior del tamaño de partícula resultante.

En la figura 19, se muestra el gráfico de la variación del tamaño de partícula dependiente de la concentración del polímero en la fase interna, sin el empleo de estabilizante a 20,000 rpm.

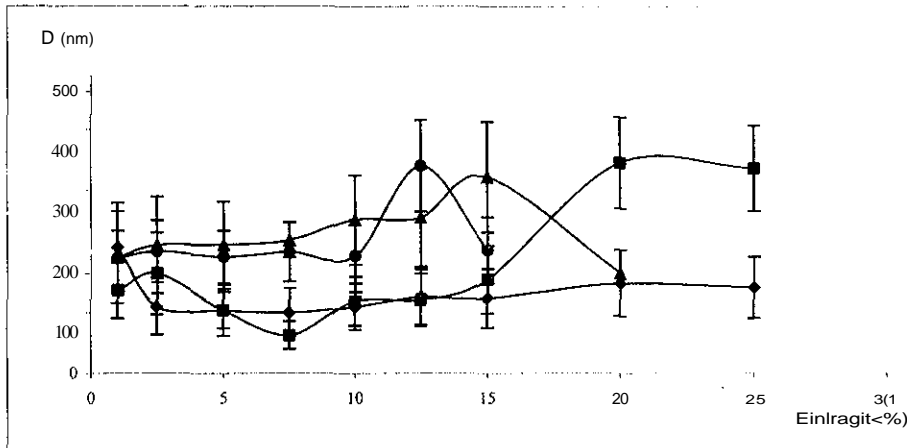


Figura 19. Gráfico de la concentración de polímero contra diámetro promedio de partícula sin empleo de estabilizante a 20,000 rpm. (• Metiletilcetona • A. Metilo A A. Etilo • A. Isopropilo)

Para los cuatro casos es notorio la obtención de partículas de talla submicrónica, generadas en parte a que el tamaño de glóbulo inicial se vio reducido gracias al efecto mecánico que proporcionó la velocidad de agitación a 20,000 rpm, esto da como consecuencia que a altas velocidades de agitación se genera una mayor estabilidad del partículas formadas con la consecuente disminución del diámetro promedio de las $m_{i_{sm}}$ as. $f_{1,10,15,K33,3W45,11,8fil}$

En la figura 20, se muestra la micrografía de las nanopartículas de Eudragit* El 00 al 10% (P/V) sin el empleo de estabilizante y a una velocidad de agitación de 20,000 rpm, el tamaño de partícula promedio fue de 321.9 nm.

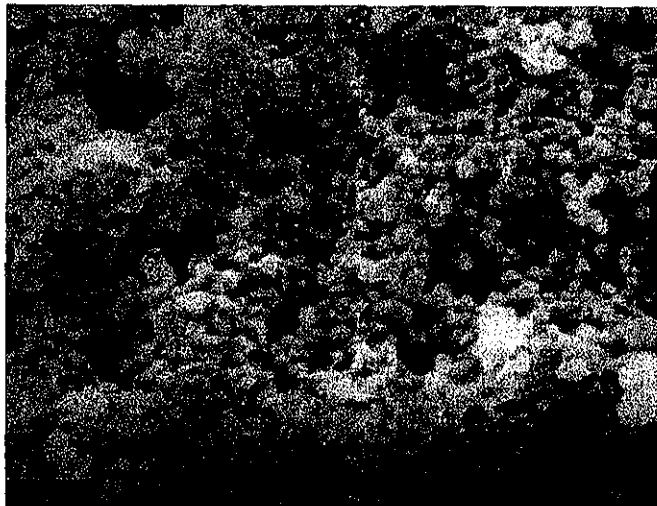


Figura 20. Micrografía a 20000x de partículas de Eudragil* E100 al 10% (P/V) sin el empleo de estabilizante, acetato de etilo como solvente orgánico y una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación. La Barra mayor representa 1µm.

Para los casos en donde se utilizó PVAL como agente estabilizante y una velocidad de agitación de 20,000 rpm, se nota una reducción en el tamaño de partícula favorecida por la acción del estabilizante, solo en el caso de acetato de isopropilo se observa un ligero incremento en la talla sin llegar a ser significativo, los diámetros de partícula obtenidos para los demás solventes son menores a los 300 nm, observando que sin la adición de un agente estabilizante los tamaños de partícula obtenidos son semejantes, esto nos indica que mediante el efecto de una alta velocidad de agitación que ayuda a formar glóbulos de tamaño pequeño, la acción del polímero como emulsificante es la necesaria para estabilizar los glóbulos formados. En la figura 21 se muestra el gráfico de % de polímero contra diámetro promedio de partícula, utilizando PVAL (2.5%) como agente estabilizante y una velocidad de agitación de 20,000 rpm en el proceso de emulsificación

Resultados y Análisis de Resultados

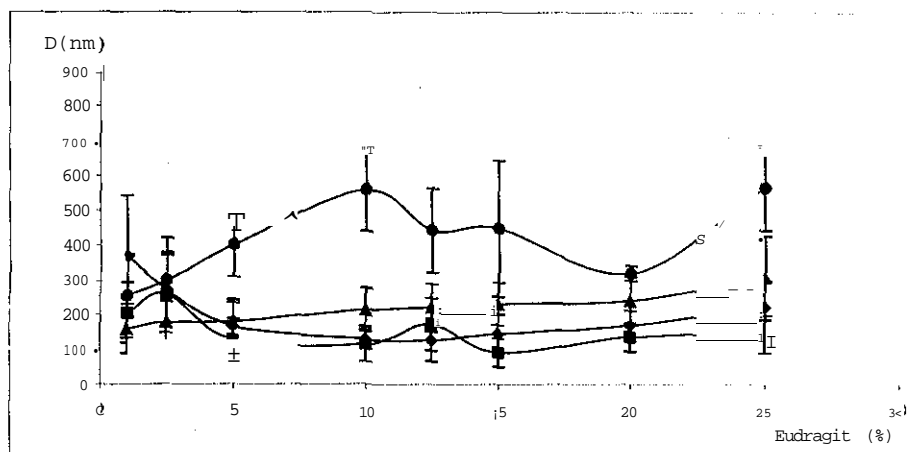


Figura 21. Gráfico de % polímero contra diámetro promedio de partícula, PVAL al 2.5% como estabilizante y a una velocidad de agitación de 20000 rpm. (● Metiletilcetona • A. Metilo k A. Etilo • A. Isopropilo)

El empleo del PVAL para estabilizar la formación de los glóbulos en el proceso de emulsificación ayuda a reducir un poco más la talla de partícula, este efecto se ha visto a lo largo de todas las experiencias, lo que determina que para obtener diámetros de tamaño submicrónico por debajo de los 300 nm, es necesaria la presencia de un agente estabilizante y manejar altas velocidades de agitación. Esta aseveración se cumple para los casos en los que se utilizan solventes que presenten una buena solubilidad con el agua, siendo la metiletilcetona y el acetato de metilo los que mejores resultados dieron, para el acetato de isopropilo que aunque da lugar a la formación de partículas de talla submicrónica es necesario el empleo de altas velocidades de agitación con y sin la ayuda del estabilizante para obtenerlas.

Cabe resaltar que para metiletilcetona utilizando altas velocidades de agitación y PVAL como estabilizante, se pudo trabajar a altas concentraciones del polímero en la fase interna llegando a obtener nanopartículas con una concentración del 35% sin alteración alguna durante la difusión del solvente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTÁ TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Resultados y Análisis de Resultados

En la figura 22 se muestra la micrografía de las nanopartículas de Eudragit¹⁰ H100 al 35% (P/V) utilizando PVAL (2.5%) y una velocidad de agitación de 20,000 rpm, usando metietilcetona como solvente orgánico, el tamaño de partícula promedio fue de 347 nm.

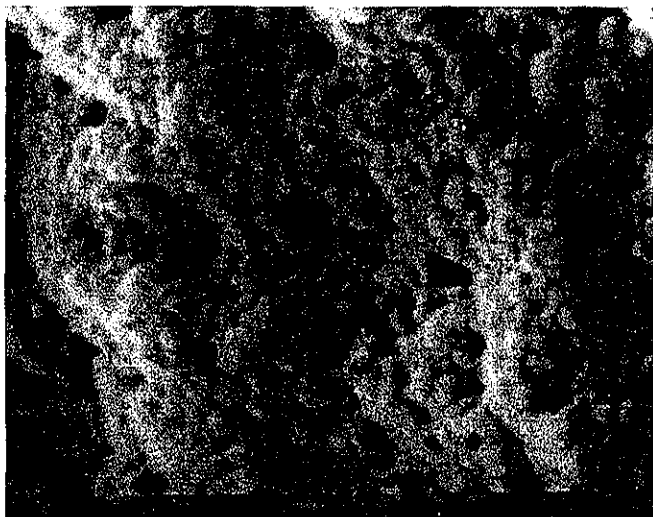


Figura 22. Micrografía a 20000x de partículas de Eudragil* E100 al 35% (P/V), utilizando PVAL al 2.5% como estabilizante y metietilcetona como solvente orgánico a una velocidad de agitación de 20,000 rpm durante el proceso de emulsificación. La Barra mayor representa 10µm.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VII CONCLUSIONES

>> La técnica de Emulsificación-Difusión permite la formación de partículas látex con altas concentraciones del polímero (utilizando metiletilcetona como solvente se lograron sistemas dispersos submicrónicos hasta con un 35% de Eudragit® E1 00 en la fase dispersa).

» Mediante la técnica utilizada se logró la obtención de partículas látex sin el empleo de un estabilizante, utilizando Eudragit[®] E100 como polímero al presentar un efecto de autoemulsificación, esto es importante para su posterior uso como recubrimiento de película.

» Se presentan como factores determinantes para la formación de partículas látex por la técnica de Emulsificación-Difusión, la solubilidad de los solventes en agua, la velocidad de agitación y el tipo de estabilizante empleado.

» La versatilidad de la técnica permite la formación de sistemas látex de polímeros utilizados en recubrimientos de película farmacéuticos que no se pueden obtener desde su polimerización, aunado a esto que su escalamiento a nivel industrial es relativamente sencillo y sin un alto costo.

» Mediante el mecanismo propuesto se confirma la importancia de la miscibilidad parcial que deben presentar los solventes utilizados para la formación de partículas de talla submicrónica.

» El PVAL aparentemente facilita la formación de películas por su buena absorción sobre las partículas formadas y su participación durante el proceso de formación de la película.

VIH. PERSPECTIVAS

El presente trabajo marca la pauta para posteriores investigaciones sobre recubrimientos de película, la continuación del mismo incide sobre los siguientes puntos:

1. Analizar el efecto del tiempo de saturación solvente orgánico/agua sobre la formación de partículas látex.
2. Estudiar la influencia del tipo de estabilizante, sobre las propiedades finales de la película.
3. Evaluar la temperatura mínima de formación de la película (MFFT) de las dispersiones estudiadas.
4. Realizar un estudio de tiempo de desintegración y de disolución, partiendo de recubrimientos de película formados a partir de los sistemas látex realizados.
5. Efectuar pruebas a nivel planta piloto para su probable escalamiento a nivel industrial.

IX. REFERENCIAS

- 1.- Everett, D.H.; *Basic Principles of Colloid Science*; The Royal Society of Chemistry; Londres 1988; pp. 2-8, 54-65.
- 2.- Haré, C.H.; *Protective Coatings*; Technology Publishing Company; USA 1994; pp. 1-4, 361-384.
- 3.- Bauer, K.H.; Lehman, K.; Osterwald, H.; Rothgang, G.; *Coated Pharmaceutical Dosage Forms*; CRC Press; Stuttgart 1998; pp. 13-17, 63-106, 215-230.
- 4.- Lieberman, H.A.; Rieger, M.M.; Banker, G.S.; *Pharmaceutical Dosage Forms*; Marcel Dekker, Inc.; 2a ed.; USA 1996; pp. 18, 32-35, 91-97, 101, 102, 124-130, 138-142, 211-280.
- 5.- Steward, P.A.; Hearn, J.; Wilkinson, M.C.; *An overview of polymer latex film formation and properties*; Advances in colloid and interface science; 86; 2000; pp. 195-267.
- 6.- Quintanar-Guerrero, D.; Allémann, E.; Fessi, H.; Doelker, E.; *Pseudolatex preparation using a novel emulsion-diffusion process involving direct displacement of partially water-miscible solvents by distillation*; International Journal of Pharmaceutics; 188; 1999; pp. 155-164.
- 7.- Allémann, E.; Gurny, R.; Doelker, E.; *Drug-Loaded Nanoparticles. Preparation Methods and Drug Targeting Issues*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 39 (5); 1993; pp. 173-191.
- 8.- Fessi, Hatem; Puisieux, Francis; Devissaguet, Jean-Philippe; *Process for preparing a conoidal and disperse system in the shape of nanocapsules*; EP274961B1, 1992.

Referencias

- 9.- Galán, J.; Vailet, J.A.; Van Wie, M; *Process of Continuous Preparation of Disperse Colloidal Systems in (he Form of Nanocapsules or Nanoparticles)*; US5705196, 1 998.
- 10.- Allémann, E.; Gurny, R.; Doelker, E.; *Preparation of aqueous polymeric nanodispersions by a reversible salting-out process: influence of process parameters on particle size*; International Journal of Pharmaceutics; 87; 1992; pp. 247-253.
- 11.- Ibrahim, H.; Bindschaedler, C; Doelker, E.; Buri, P.; Gurny, R.; *Aqueous nanodispersions prepared by a salting-out process*; International Journal of Pharmaceutics; 87; 1992; pp. 239-246.
- 12.- Jones, M.C.; Leroux, J.C.; *Polymeric micelles - a new general ion of colloidal drug carriers*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 48; 1999, pp. 101-111.
- 13.- McGinity James W.; *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*; Marcel Dekker, Inc.; 2a ed.; USA 1979; pp. 1,3,107,108.
- 14.- Couvreur P., Dubernet C, Puisieux F.; *Controlled Drug Delivery with Nanoparticles: Current Possibilities and Future Trends*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 41 (1); 1995; pp. 2-13.
- 15.- Leroux J.C., Allémann E., Doelker E., Gurny R.; *New Approach for the Preparation of Nanoparticles by an Emulsification-Diffusion Method*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 41 (1); 1995; pp. 14-18.
- 16.- Allémann, E.; Doelker, E.; Gurny, R.; *Drug loaded Poly(Lactic Acid) nanoparticles produced by a reversible salting-out process: Purification of an injectable dosage form*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 39(1); 1993; pp. 13-18.

Referencias

- 17.- Lenaerts, V.; Labib, A.; Chouinard, F.; Rousseau, J.; Ali, H.; *Nanocapsules with a reduced liver uptake: Targeting of phthalocyanines to EMT-6 mouse mammary tumour in vivo*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 41(1); 1995; pp. 38-43.
- 18.- Alyauidin, R.; Gothier, D.; Petrov, V.; Kharkevich, D.; Kreuter, J.; *Analgesia activity of the hexapeptide Dalargin adsorbed on the surface of polysorbate SO-coated Poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 41(1); 1995; pp. 44-48.
- 19.- Fawaz, F.; Guyot, M.; Langueny, A.M.; Devissaguet, J.Ph.; *Ciprofloxacin-loaded polyisobutylcyanoacrylate nanoparticles: preparation and characterization*; International Journal of Pharmaceutics; 154; 1997; pp. 191-203.
- 20.- Al Khouri Fallouh, N.; Roblot-Treupel, L.; Fessi, H.; Devissaguet, J.Ph.; Puisieux, F.; *Development of a new process for the manufacture of polyisobutylcyanoacrylate nanocapsules*; International Journal of Pharmaceutics; 28, 1986; pp. 125-132.
- 21.- Seijo, B.; Fattal, E.; Roblot-Treupel, L.; Couvreur, P.; *Design of nanoparticles of less than 50 nm diameter: preparation, characterization and drug loading*; International Journal of Pharmaceutics; 62; 1990; pp. 1-7.
- 22.- Fessi, H.; Puisieux, F.; Devissaguet, J.Ph.; Ammoury, N.; Benita, S.; *Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement*; International Journal of Pharmaceutics; 55; 1989; pp. R1-R4.
- 23.- Donbrow, M.; *Microcapsules and nanoparticles in medicine and pharmacy*; CRC Press; USA 1992; pp. 125-148.
- 24.- Morishita et al; *Process for encapsulation of medicaments*; US3960757, 1976.

Referencias

- 25.- Buri, P.; Puisieux, F.; Doelker, E.; Benoît, J.P.; *Formes Pharmaceutiques Nouvelles*; Ed. TEC & DOC Lavoisier; Paris, Francia; 1985; pp. 25-55, 577-601, 657-659.
- 26.- Gilbert, R.G.; *Emulsiónpolymerization*, Academic Press; Londres 1995; pp. 1-20, 297-341.
- 27.- Quintanar, David; Fessi, Hatem; Doelker, Eric; Allemann, Eric; *Method for Preparing Vesicular Nanocapsules*; WO9904766A1, 2000.
- 28.- Sánchez, A.; Alonso, M.J.; *Poly(D,L-lacüide-co-glícolide) micro and nanospheres as a way to prolong blood/plasma levéis of subcutáneously injected cyclosporin A*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 41(1); 1995; pp. 31-37.
- 29.- Seyler, I.; Morin, C; Barratt, G.; Appel, M.; Devissaguet, J.P.; Puisieux, F.; *Induction of macrophage NO-Synthase by an immunomodulalor entrapped within polymeric nanocapsules*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 41(1); 1995; pp. 49-54.
- 30.- Calvó, P.; Vila-Jato, J.L.; Alonso, M.J.; *Comparative in vitro evaluation of several colloidal systems, nanoparticles, nanocapsules, and nanoemulsions, as ocular drug carriers*; Journal of Pharmaceutical Sciences; 85 (5); 1996; pp. 530-536.
- 31.- Aboubakar, M; Puisieux, F.; Couvreur, P.; Vauthier, C; *Physico-chemical characterization of insulin-loaded poly(isobulylcianoacrylaie) nanocapsules ohained by interfacialpolymerization*; International Journal of Pharmaceutics; 183; 1999; pp. 63-66.
- 32.- Ford, J.; Woolfe, J.; Florence, A.T.; *Nanospheres of cyclosporin A: poor oral absorpiön in dogs*; International Journal of Pharmaceutics; 183; 1999; pp. 3-6.
- 33.- Julienne, M.C.; Alonso, M.J.; Gómez Amoza, J.L.; Benoit, J.P.; *Preparation of Poly(D,L'lacüide/Glicolide) nanoparticles of controlled particie size distribulion: application of experimental designs*; Drug Development and Industrial Pharmacy; 18(10); 1992; pp. 1063-1077.

Referencias

- 34.- Tobío, M.; Gref, R.; Sánchez, A.; Langer, R.; Alonso, M.J.; *Sfealth PLA-PEG nanoparticles as protein carriers for nasal administration*; *Pharmaceutical Research*; 15(2); 1998; pp. 270-275.
- 35.- Peracchia, M.T.; Vauthier, C.; Desmaële, D.; Gulik, A.; Dedieu, J.C.; Demoy, M.; d'Angelo, J.; Couvreur, P.; *Pegylated nanoparticles from a novel Methoxypolyethylene glycol Cyanoacrylate-Hexadecyl cyanoacrylate amphiphilic copolymer*; *Pharmaceutical Research*; 15(4); 1998; pp. 550-556.
- 36.- Verger, M.; Fluckiger, L.; Kim, Y.; Hoffmann, M.; Maincent, P.; *Preparation and characterization of nanoparticles containing an antihypertensive agent*; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; 46; 1998; pp. 137-143.
- 37.- Vachon, M.G.; Nairn, J.G.; *Physicochemical evaluation of acetylsalicylic acid-Eudragit® RS100 microspheres prepared using a solvent-partition method*; *Journal of Microencapsulation*; 12(3); 1995; pp. 287-305.
- 38.- Müller, R.; Mäder, K.; Gohla, S.; *Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art*; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; 50; 2000; pp. 161-177.
- 39.- Quintanar-Guerrero, D.; Fessi, H.; Allemann, E.; Doelker, E.; *Influence of stabilizing agents and preparative variables on the formulation of poly(D,L-lactic acid) nanoparticles by an emulsification-diffusion technique*; *International Journal of Pharmaceutics*; 143; 1996; pp. 133-141.
- 40.- Quintanar-Guerrero, D.; Allemann, E.; Doelker, E.; Fessi, H.; *Preparation and characterization of nanocapsules from preformed polymers by a new process based on emulsification-diffusion technique*; *Pharmaceutical Research*; 15(7); 1998; pp. 1056-1062.

Referencias

- 41.- Sjöström, B.; Kaplum, A.; Talmon, Y.; Cabane, B.; *Structwres of mmoparícks preparedfrom oil-in-wáler emulsions*; Pharmaceutical Research; 12(1); 1995; pp. 39-48.
- 42.- Quintanar-Guerrero, D.; Allémann, E.; Doelker, E.; Fessi, H.; *A mechanistic study of (he formaíon ofpolymer nanoparticles by the emulsificaiion-diffusion ¡achuique*; Colloid Polymers Sciences; 275; 1997; 640-647.
- 43.- Ruiz, M.A.; Gallardo, V.; Reyes, I.; Vera, P.; Delgado, A.V.; *Siability of cellulose acelophthalale látex*; Termochimica Acta; 313; 1998; pp. 145-154.
- 44.- Wehrle, P.; Magenheim, B.; Benita, S.; *The influence of procesa parameters on the PLA nanoparticle size disribulion, evaluated by means of factoría] de.sign*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 41 (1); 1995; pp. 19-26.
- 45.- Barkai, A.; Pathak, Y.V.; Benita, S.; *Poíyacrylate (Eudragit Retard) microspheres for oral controlled reléase ofNifedipine. I. Formulation desigrt andprocess optimiza!ion*; Drug Development and Industrial Pharmacy; 16(13); 1990; pp. 2057-2075.
- 46.- Chowdary, K.P.R., Giriya Sankar, G.; *Eudragit microcapsules ofNifedipine and ís dispersions in HPMC-MCC: Physicochemical characérization and drug reléase studies*; Drug Development and Industrial Pharmacy; 23(3) 1997; pp. 325.330.
- 47.- Griffin, W.C.; *Clasifwation of surface-active agents by "HLB"* J. Soc. Cosmel. Chem.;1; 1949; pp 311.
- 48.- Fox, C; *Cosmetic Emulsión. In Emulsions and Emulsión Technology*; Ed. Marcel Dekker, Inc.; USA 1974.
- 49.- Becher, P.; *Hydrophile-Lipophile Balance: History and recent developments*; J. Dispersión Sci. Technol.; 5; 1984; pp 81.

Referencias

- 50.- Burke Jr., Oliver W.; *Method of Treating Aqueous Emulsion of Solvent/Polymer Solution of Precursor Latex Particle Size to form Latex*; US3892701, 1975.
- 51.- Burke Jr., Oliver W.; *Process for Preparing High polymer Latices from Organic Solvent Dispersions*; US3968067, 1976.
- 52.- Austgen D., Southwick J.; *Process for Making Submicron Latexes of Block Copolymers*; US5336712, 1994.
- 53.- Zobel, H.-P.; Zimmer, A.; Atmaca-Abdel, A.; Gilbert, M.; Werner, D.; Noe, C.R.; Kreuter, J.; Stieneker; *Evaluation of aminoalkylmethacrylate nanoparticles as colloidal drug carrier systems. Part I: synthesis of monomers, dependence of the physical properties on the polymerization methods*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 47; 1999; pp. 203-213.
- 54.- Sah, H.; *Microencapsulation techniques using ethyl acetate as a dispersed solvent: effects of its extraction rate on the characteristics of PLGA microspheres*; Journal of Controlled Release; 47; 1997; pp. 233-245.
- 55.- Spenlehauer, G.; Vert, M.; Benoit, J.P.; Boddaert, A.; *In vitro and in vivo degradation of poly(D,L lactide/glicolide) type microspheres made by solvent evaporation method*; Biomaterials; 10; 1989; pp. 557-563.
- 56.- Yeh, M.; Coombes, A.G.A.; Jenkins, P.G.; Davis, S.S.; *A novel emulsification-solvent extraction technique for production of protein loaded biodegradable microparticles for vaccine and drug delivery*; Journal of Controlled Release; 33; 1995; pp. 437-445.
- 57.- Sah, H.; *Ethyl formate - alternative dispersed solvent useful in preparing PLGA microspheres*; International Journal of Pharmaceutics; 195; 2000; pp. 103-113.

Referencias

- 58.- Bodmeier, R.; McGinity, J.W.; *Solvent selection in the preparation of poly(DL-lactide) microspheres prepared by the solvent evaporation method*; International Journal of Pharmaceutics; 43; 1988; pp. 179-186.
- 59.- Vanderhoff John W., Mohamed S. El-Aasser, Ugelstad John; *Polymer Emulsification Processes*; US4177177, 1979.
- 60.- Sah, H; Smith, M.S.; Chern, R.T.; *A Novel Method of Preparing PLGA Microcapsules Utilizing Methyl Ethyl Ketone*; Pharmaceutical Research; 13 (3); 1996; pp. 360-367.
- 61.- Cheng, Y.; Illum, L.; Davis, S.S.; *A poly(D,L-lactide-co-glycolide) microsphere depot system for delivery of haloperidol*; Journal of Controlled Release; 55; 1998; pp. 203-212.
- 62.- Guyot, M.; Fawaz, F.; *Nifedipine loaded-polymeric microspheres: preparation and physical characteristics*; International Journal of Pharmaceutics; 175; 1998; pp. 61-74.
- 63.- Warson, H.; *The applications of synthetic resin emulsions*; Ed. Bcn; London 1972.
- 64.- Backley, D.C.; *High polymer latexes*; 1; Ed. Maclaren; London 1966.
- 65.- Eckersley, S.T.; Rudin, A.; *Mechanism of film formation from polymer latexes*; J. Appl. Technol.; 62(780); 1990; pp 89-100.
- 66.- Jensen, D.P.; Morgan, L.W.; *Particle size as it relates to the minimum film formation temperature of latexes*; J. Appl. Polym. Sci.; 42; 1991; pp 2845-2849.
- 67.- Sperry, P.R.; Snyder, B.S.; O'Dowd, M.L.; Lesko, P.M.; *Role of water in particle deformation and compaction in latex particle film formation*; Langmuir 10; 1994; pp 2619-2628.

Referencias

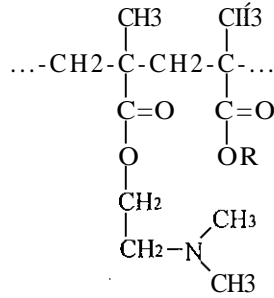
- 68.- Poehlein, G.W.; Vanderhoff, J.W.; Witmeyer, R.; *Drying of látex film*; J. Polym. Preprints; 16(1); 1975; pp 268-273.
- 69.- Vanderhoff, J.W.; Bradford, E.B.; Carrington, W.K.; *Transpon of water through látex films*; J. Polym. Sci. Poly. Symp.; 41: 1973; pp 155-174.
- 70.- Sheetz, D.P.; *Formation of films by drying of látex*; J. Appl. Polym. Sci.: 9; 1965; pp 3759-3773.
- 71.- Croll, S.G.; *Drying of látex paint*; J. Coat Technol.; 58(734); 1986; pp 41-49.
- 72.- Bierwagon, G.P.; *Film formation and mud cracking in látex coatings*; J. Coat. Technol.; 51(658); 1979; pp. 117-126.
- 73.- Armstrong, R.D.; Wright, J.D.; *impedance studies of Poly(eihyl methacrylate) coalings formed upon tin-free steel*; Corros. Sci.; 33(10); 1992; pp. 1529-1539.
- 74.- Visschers, M.; Laven, J.; Germán, A.L.; *Current understanding of the deformaihm of látex partióles during film formation*; Prog. Organ. Coat.; 30(1-2); 1997; pp. 39-49.
- 75.- List, P.H.; Laun, G.; *Relationship between solvent residues and the penneability of Eudragit® L films*; Pharm. Ind.; 42(4); 1980; pp. 399-401.
- 76.- Hildebrand, J.H.; *The solubility of non-electrolytes*; Reinhold; New York; 1950.
- 77.- Burrel, H.; *Solubility parameteers for film formers*; Official digest of the Federation of Societies for Paint Technology; 27(369); 1955; pp.726.
- 78.- Banker, G.S.; *Modern Pharmaceutics*; Ed. Marcel Dekker, Inc.; 2a ed.; USA 1990; pp.327-354.

Referencias

- 79.- Walstra, P.; *Emulsión stability*; Ed. In Becher P.; Enciclopedia of Emulsión Technology; Marcel Dekker; 1; New York USA; 1983; pp 57-128.
- 80.- Dean, J.A.; *Lange Manual de Química*; Me Graw Mili; 13ava ed.; (IV); USA; pp 10-99,10-107,10-111,10-113,10-114.
- 81.- Scholes, P.D.; Coombes, A.G.A.; Illum, L.; Davis, S.S.; Watts, J.F.; Ustariz, C; Veri, M.; Davies, M.C.; *Detection and determination of surface levéis of poloxamer and PVA surfactant on biodegradable nanospheres using SSIMS and XPS*; Journal of Controlled Release; 59; 1999; pp 261-278.
- 82.- Stolnik, S.; Davies, M.C.; Illum, L.; Davis, S.S.; Bouslla, M; Veri, M.; *The preparation of sub-200 nm biodegradable colloidal particles from poly(ft-malic acid-co-benzil malote) copolymers and their surface modification and poloxamer and poloxamine surfactants*; Journal of Controlled Release; 30; 1994; pp 57-67.
- 83.- Yeon, S.K.; Chul, J.H.; Moo, Y.L.; *Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide)/poly(ϵ -caprolactone) (PCL) amphiphilic block copolymeric nanospheres II. Thermo-responsive drug release behaviors*; Journal of Controlled Release; 65; 2000; pp 345-358.
- 84.- Davies, J.T.; Rideal, E.K.; *Interfacial phenomena*; Academic Press; New York USA; 1961; pp 319-326, 359-366.
- 85.- Lide, D.R.; *Handbook of Organic Solvents*; CRC Press; USA; 1995; pp 207, 293, 305, 325.
- 86.- Dean, J.A.; *Lange Manual de Química*; Me Graw Hill; 13ava ed.; (III); USA; pp 7-80, 7-90, 7-180, 7-376, 7-473, 7-510, 7-582.

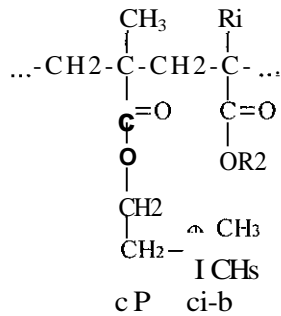
APÉNDICE I

- > Eudragit E 100 (Polibutil metacrilato (2-dimetilaminoetil) metil metacrilato) (1:2:1)



R - CH₃, C₄H₉

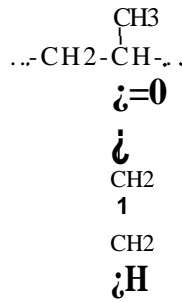
- > Eudragit RL (Poli(etil acrilato, metil metacrilato, trimetilaminoetil cloruro de metacrilato)) 1:2:0.2
- > Eudragit RS (Poli(etil acrilato, metil metacrilato, trimetilaminoetil cloruro de metacrilato)) 1:2:0.1



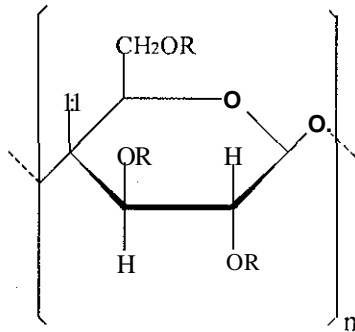
Ri = H, CH₃

R₂ = CH₃, C₂H₅

Poli(2-hidroxietil) metacrilato



Acetato Ftalato de Celulosa (CAP)



R = CO-CI-b
R = CO-C₆H₄-COOH