



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTÁ TERCERA SALA  
DE LA BIBLIOTECA

**Cristal líquido como vehículo para la  
aplicación tópica de fármacos**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

MOISES HERNÁNDEZ GONZÁLEZ



MÉXICO D.F.



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA

2005

m. 340455



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.

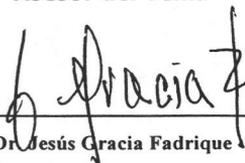
**JURADO ASIGNADO:**

<b>Presidente:</b>	Prof. JESÚS GRACIA FADRIQUE
<b>Vocal:</b>	Prof. MARÍA EUGENIA COSTAS BASIN
<b>Secretario:</b>	Prof. NORMA TRINIDAD GONZÁLEZ MONZÓN
<b>1er. Suplente:</b>	Prof. LUIS MIGUEL TREJO CANDELAS
<b>2do. Suplente :</b>	Prof. MARÍA GUADALUPE LEMUS BARAJAS

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

Laboratorio de Superficies  
Departamento de Física y Química Teórica  
Facultad de Química  
Ciudad Universitaria

**Asesor del Tema**



---

Dr. Jesús Gracia Fadrique

**Sustentante**



---

Moisés Hernández González

*DEDICATORIA*

*A MI FAMILIA*

## AGRADECIMIENTOS

A Norma por la confianza y el apoyo.

Al Dr. Jesús Gracia por la oportunidad de trabajar en el laboratorio de Superficies y el apoyo brindado.

Al Dr. Alberto Tecante por la asesoría y el laboratorio de Alimentos y Biotecnología del Edificio E de la Facultad de Química, lugar donde se realizaron las pruebas de reología.

A Mariana por la asesoría y las pruebas efectuadas con los geles en el reómetro.

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la UNAM por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

A todos los compañeros del laboratorio de Superficies.

**Índice**

Objetivo	i
Introducción	ii
Capítulo I: Geles y tensoactivos	
1.1.- Generalidades sobre geles.	1
1.2.- Propiedades físicas de los geles.	5
1.3.- Tensoactivos.	9
1.4.- Equilibrio de fases en sistemas de tensoactivos no iónicos etoxilados / agua.	10
1.5.- Curvatura y ecuación de Young-Laplace.	12
1.6.- Cristales líquidos liotrópicos.	16
Capítulo II: Poloxameros	
2.1 .- Copolímeros en bloque polioxisilquilenados.	19
2.2 .- Propiedades físicas y estructura de los copolímeros POE-POP-POE.	21
2.3 .- Fases ordenadas en disoluciones de copolímeros PEO-POP-PEO (Poloxameros).	31
2.4 .- Gelación en disoluciones de copolímeros en tribloque PEO-POP-PEO.	32
Capítulo III: Reología de sistemas dispersos	
3.1 .- Reología.	36
3.2 .- Reometría.	38
3.3 .- Microestructura y reología de sistemas dispersos.	41
3.4 .- Determinación de fases cúbicas por Viscosimetría.	50

Capítulo IV: Parte experimental	
4.1 .- Desarrollo experimental	55
4.2 .- Diagrama de fases (OE) <sub>69</sub> -(OP) <sub>106</sub> -(OE) <sub>69</sub> / Agua.	57
4.3 .- Efecto de terceros componentes.	59
4.4 .- Diagrama de fases pseudobinario (OE) <sub>69</sub> -(OP) <sub>106</sub> -(OE) <sub>69</sub> / Agua-5% Ibuprofeno•Na.	61
Capítulo V: Resultados experimentales	
5.1 .- Diagrama de fases (OE) <sub>69</sub> -(OP) <sub>106</sub> -(OE) <sub>69</sub> / Agua.	63
5.2 .- Efecto de terceros componentes.	74
5.3 .- Diagrama de fases pseudobinario (OE) <sub>69</sub> -(OP) <sub>106</sub> -(OE) <sub>69</sub> / Agua-5% Ibuprofeno•Na.	84
Capítulo VI: Conclusiones	92
Referencias	94

**Objetivo**

Incorporar Ibuprofeno en una fase de cristal líquido (gel)

## **Introducción**

Los tensoactivos son sustancias que abaten la tensión superficial de los líquidos donde se disuelven y su estructura química consta de una parte hidrofílica y una parte hidrofóbica. Hasta antes de la introducción de tensoactivos sintéticos, únicamente era posible modificar la parte hidrofílica de los tensoactivos comerciales. A mediados del siglo pasado aparecen una serie de tensoactivos sintéticos (Poloxameros) en los cuales es posible modificar el carácter hidrofílico/ hidrofóbico según se requiera para su aplicación como detergentes, lubricantes, antiespumantes, viscosantes, etc. Una propiedad particular que exhiben este tipo de tensoactivos en disolución acuosa consiste en la formación de fases de cristales líquidos que se generan cuando las moléculas de tensoactivo se agregan en unidades denominadas micelas que a su vez pueden ordenarse como redes en la fase líquida de acuerdo con algún arreglo geométrico, como en el caso de los cristales formados por elementos inorgánicos. Macroscópicamente, las fases de cristales líquidos tienen la apariencia de geles y es posible emplearlos como portadores de sustancias de interés como son los fármacos. En este trabajo se investiga una fase de cristal líquido como vehículo para la aplicación de fármacos.

En el capítulo I se revisan los diferentes tipos de materiales que forman geles, sus propiedades y en particular se exponen los tensoactivos como materiales gelantes.

En el capítulo II se revisan las propiedades fisicoquímicas de la familia de tensoactivos de los Poloxameros, sus diferentes aplicaciones y ventajas.

El capítulo III contiene los elementos básicos de la reología y su aplicación a sistemas dispersos como lo son las fases de cristales líquidos.

En el capítulo IV se describe el procedimiento experimental y la justificación de las técnicas empleadas.

En el capítulo V se muestran los resultados experimentales así como su tratamiento.

## CAPÍTULO I

### 1.1-GENERALIDADES SOBRE GELES

Un gel es una forma de la materia intermedia entre un sólido y un líquido, constituido por una red de moléculas de alto peso molecular asociadas e inmersas en un medio líquido. El líquido evita que la red colapse en una masa compacta mientras que la red impide que el líquido fluya libremente (1). El término gel se originó a finales del siglo XIX cuando los químicos intentaron clasificar a los materiales semisólidos por sus características fenomenológicas más que por sus composiciones moleculares. Los geles y las jaleas están compuestos de pequeñas cantidades de sólidos dispersos en una fase líquida relativamente más grande. En general, los geles poseen cierta rigidez de tal manera que mantienen su forma aún cuando se les somete a pequeños esfuerzos mecánicos (2).

La clasificación de un gel está determinada por las características de las fases que lo constituyen. Se dividen en orgánicos e inorgánicos, según la naturaleza de la fase coloidal; el magma de Bentonita es un ejemplo de gel inorgánico. Los geles orgánicos contienen típicamente polímeros; la mayoría de las gomas naturales como la pectina, la goma xantán y los polisacáridos aniónicos forman geles. La naturaleza del disolvente determina si se trata de un hidrogel (base acuosa) o un organogel (con disolvente no acuoso). El magma de Bentonita y la gelatina son ejemplos de hidrogeles mientras que las dispersiones de estearatos metálicos en aceites son organogeles. Los geles sólidos con una baja concentración de disolvente son conocidos como xerogeles; producidos por la evaporación del disolvente, algunos ejemplos de estos geles son la gelatina seca, la goma de tragacanto, la celulosa seca y el poliestireno (2).

Las sustancias que forman geles acuosos o hidrogeles son generalmente polímeros hidrofílicos capaces de ser solvatados en forma extensa. En condiciones específicas de temperatura, concentración y adición de electrolitos, los polímeros hidrofílicos forman redes tridimensionales. Las diferencias en la composición química resultan en diferentes tipos de microestructura de los geles.

De acuerdo con Flory los geles se pueden clasificar en base a su microestructura en: redes poliméricas unidas covalentemente con estructuras completamente desordenadas, redes poliméricas unidas físicamente con estructuras predominantemente desordenadas pero con algunas pocas ordenadas, y estructuras lamelares bien ordenadas, incluyendo mesofases formadas por arcillas inorgánicas o tensoactivos (2). En este trabajo se estudian los geles formados por disoluciones acuosas de tensoactivos no iónicos, en particular de un copolímero en tribloque de óxido de etileno/ óxido de propileno.

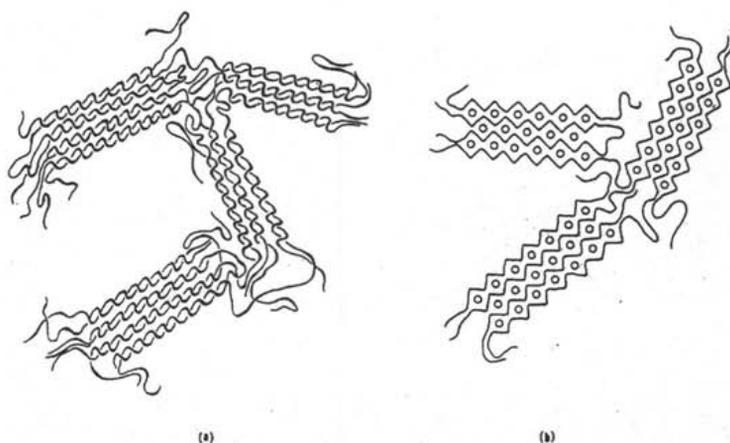
Los geles formados por redes unidas por enlaces covalentes son sistemas irreversibles. Se forman a partir de polímeros hidrofílicos sintéticos mediante dos métodos generales. El primer método consiste en la copolimerización de dos o más especies de monómeros. Tanto la dirección como la posición con la cual cada cadena de polímero crece durante la reacción es aleatoria resultando en una microestructura final del gel completamente desordenada. El segundo método involucra la unión covalente de cadenas individuales lineales o ramificadas de polímeros, empleando concentraciones bajas de un agente asociativo.

Los geles formados por redes unidas físicamente (mediante fuerzas electrostáticas) son sistemas reversibles; factores como la temperatura y la adición de electrolitos pueden inducir a una transición de fase entre el sol y el gel. Este tipo de geles está formado principalmente por disoluciones de polímeros naturales orgánicos (proteínas y polisacáridos), derivados semisintéticos de celulosa (carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa) o bien por polímeros hidrofílicos sintéticos (poloxameros)

Las cadenas de polímeros pueden presentarse en el estado de sol como unidades sin orden para después sufrir una transición conformacional y dar un gel. Las transiciones conformacionales implican grandes secciones de cadenas ordenadas que se entrecruzan en una hélice simple, doble o triple. La red tridimensional se forma a partir de la asociación conjunta de varias secciones en secciones más ordenadas llamadas zonas de conexión. Las zonas de conexión se encuentran dispersas a través de la red amorfa proporcionando rigidez mecánica al gel. Las microestructuras de geles físicamente unidas son mucho más complejas que las unidas covalentemente. Los arreglos espaciales de las redes poliméricas pueden diferir al formar las zonas de conexión. Las propiedades físicas de los geles, incluyendo rigidez y la temperatura de fusión, están relacionados con el tipo de zonas de conexión que se forman.

Los geles compuestos derivados de la celulosa, tales como la carboximetilcelulosa sódica, contienen zonas de conexión microcristalinas; la metilcelulosa y los copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno (ploxameros) , presentan zonas de conexión formadas por agregados de moléculas de copolímeros. Aunque los polímeros difieren en su estructura química, ambos presentan regiones hidrofóbicas en sus cadenas. Otra característica común en los geles compuestos con ploxameros es la reversibilidad térmica invertida: a bajas temperaturas forman soles y al incrementar la temperatura forman geles. En el sol , las moléculas de agua se estructuran alrededor de las regiones hidrofóbicas de las cadenas de polímero en forma desordenada; al incrementarse la temperatura las regiones hidrofóbicas se atraen mutuamente para formar enlaces de tal forma que las regiones hidrofílicas se reordenan para maximizar el contacto con el medio acuoso. Las estructuras resultantes son micelas, las cuales continúan creciendo en tamaño y número conforme se aumenta la temperatura hasta que se forma el gel.

Otras zonas de conexión requieren la presencia de iones multivalentes para formar puentes iónicos entre las cadenas de polímeros. Grant et al. (2) propuso un modelo de "caja de huevo" para la formación de geles de alginato de calcio en el cual los iones de calcio se encuentran cooperativamente unidos entre los grupos carboxilo ionizados que se encuentran sobre las secuencias de polyguluronato de ácido algínico. Los cationes están coordinados en los intersticios de segmentos ordenados de cadenas de polisacáridos. Los geles unidos físicamente se mantienen por el enmarañamiento de las cadenas de polímero más que por las zonas de conexión. Las asociaciones moleculares entre segmentos del polímero se deben al resultado de varios tipos de fuerzas intermoleculares como puentes de hidrógeno y atracción o repulsión electrostática. La ruptura de las zonas de conexión está asociada con grandes energías de activación lo que indica que diferentes tipos de fuerzas contribuyen al mantenimiento de la estructura de cada conexión.



**Fig. 1.1 Microestructuras asociadas con geles unidos físicamente. (a) Zonas de conexión múltiples de geles de agar. (b) Zonas de conexión del modelo de "caja de huevo" para geles de alginato de calcio (2).**

La alúmina, la sílica y ciertas arcillas pueden formar geles rígidos. La bentonita, hectorita y laponita, al estar en contacto con agua pueden experimentar un hinchamiento interfacial seguido por otro hinchamiento osmótico que produce un gel. Bajo esta situación las partículas de las arcillas se asocian en una estructura ordenada de tipo cúbica la cual se estabiliza por las fuerzas de repulsión eléctrica producidas por la interacción de las capas dobles. Existen también geles formados por mesofases que se generan en disoluciones acuosas concentradas de la mayoría de los tensoactivos. Este tipo de mesofases consisten de cristales líquidos liotrópicos, donde las cadenas de tensoactivos se estructuran en micelas que presentan cierto tipo de ordenación.

## 1.2.-PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS GELES

Las propiedades físicas de los geles se pueden clasificar en dos grupos: propiedades de transición, incluyendo el punto de gelación, retrogradación y sinéresis; y propiedades reológicas como la rigidez y la fuerza de ruptura. Las técnicas experimentales para caracterizar dichas propiedades se pueden clasificar similarmente.

El punto de gelación se define como la temperatura en la cual un material experimenta una transición de sus propiedades reológicas (elasticidad y viscosidad), desde un líquido hacia un semisólido. El punto de gelación puede depender tanto de la temperatura como de la concentración del polímero. Los métodos experimentales empleados para determinar el punto de gelación incluyen la calorimetría diferencial de barrido, la reometría y la viscosimetría.

La concentración crítica de gelación se define como la mínima abajo de la cual no ocurre una gelación macroscópica. Esta concentración depende de las interacciones polímero-polímero, polímero-disolvente, carácter hidrofílico-lipofílico, el peso molecular y la flexibilidad de la cadena entre otras variables. Se pueden asociar dos puntos térmicos de gelación con los geles termorreversibles, cambios en la temperatura pueden causar la formación del gel o su transición hacia un estado líquido en el punto de fusión. Existen también geles que presentan una temperatura de formación inferior a su temperatura de fusión.

La sinéresis es el proceso por el cual el líquido es liberado espontáneamente de la matriz de un gel. Este fenómeno es causado por el desequilibrio o bien por algún cambio en las condiciones externas. En el equilibrio, las fuerzas de contracción elásticas de las cadenas de polímero están balanceadas por las fuerzas de hinchamiento del disolvente, resultando en una diferencia de presión osmótica. Cambios en la temperatura modifican la presión osmótica y generan una contracción elástica de las cadenas de polímero. La respuesta contractiva expulsa el exceso de líquido fuera de la matriz.

**Propiedades Reológicas.**

La viscosidad y/o la fuerza del gel se incrementan al aumentar la densidad de interacciones entre las cadenas del polímero o la concentración y su peso molecular. Un aumento de temperatura puede incrementar o disminuir la viscosidad dependiendo de las interacciones moleculares entre el polímero y el disolvente. Los geles pueden incrementar su viscosidad y elasticidad al aumentar la concentración del material gelante, la presencia de aditivos como electrolitos, espesantes o tensoactivos.

Los geles son semisólidos que presentan propiedades tanto de líquidos como de sólidos bajo esfuerzos cortantes, los geles son materiales viscoelásticos. Bajo aplicación de un esfuerzo cortante los líquidos fluyen mientras que los sólidos elásticos se deforman. La rapidez de corte es la medida de la deformación de un líquido; la viscosidad es la resistencia que opone un líquido al flujo; el módulo de corte es la resistencia a esfuerzos aplicados tangencialmente sobre la superficie de sólidos. Dependiendo de sus propiedades reológicas, los geles unidos físicamente se pueden clasificar en tres grupos: redes aglomeradas, geles fuertes y geles débiles. Las redes aglomeradas se comportan como soluciones diluidas cuando se diluyen por debajo de su concentración crítica de gelación; presentan baja resistencia a la deformación resultando en un flujo líquido, donde los geles fuertes tienen perfiles de esfuerzo-deformación que incluyen puntos de ruptura. Ejemplos de geles que forman redes aglomeradas son la goma de guar y el ácido hialurónico; el agar, el alginato de calcio, la gelatina y la pectina forman geles fuertes. Los geles débiles son también redes aglomeradas pero tienen interacciones moleculares específicas que aumentan su firmeza; las propiedades de los geles débiles son intermedias entre las de los geles fuertes y las redes aglomeradas. La goma de xantana y el carbomero pueden formar geles débiles.

El flujo asociado con las redes aglomeradas y los geles débiles puede ser medido con instrumentos de corte continuo tales como un viscosímetro de plato y cono. Este tipo de instrumentos caracterizan el comportamiento del gel sobre un amplio intervalo de rapidez de corte aplicado; un reograma completo es usualmente generado para un gel en particular con el fin de identificar su tipo de flujo. Se pueden presentar varios tipos de comportamientos : si la viscosidad permanece constante, independiente de la rapidez de corte, entonces el fluido es Newtoniano; si la viscosidad aumenta con la rapidez de corte el fluido se denomina dilatante. Si el comportamiento es inverso al dilatante el fluido se llama pseudoplástico. Puede presentarse también que la viscosidad sea una función del tiempo de aplicación de esfuerzos cortantes. Cuando la viscosidad del material disminuye con el tiempo de aplicación del esfuerzo, se denomina tixotrópico; cuando aumenta se denomina reopéctico.

Las redes aglomeradas y los geles débiles exhiben flujo pseudoplástico y plástico respectivamente; pueden también presentar tixotropía o flujo dependiente del tiempo. La tixotropía se representa en un reograma por medio de un ciclo de histéresis que se genera por que el gel necesita un tiempo para reconstruir su estructura original la cual se ve modificada por los esfuerzos aplicados.

Las técnicas dinámicas oscilatorias inducen pequeñas deformaciones para determinar las propiedades viscoelásticas de los geles en la región lineal. A diferencia de los instrumentos de corte continuo, los oscilatorios tienen la ventaja de no alterar la microestructura del gel ya que las pequeñas deformaciones se efectúan con un corte oscilatorio sinusoidal. Para un sólido elástico ideal, el esfuerzo y la deformación están en fase, mientras que para un líquido ideal, tienen una diferencia de fase de  $90^\circ$ . Los materiales viscoelásticos, incluyendo a los geles, tienen ángulos de fase entre  $0$  y  $90^\circ$ . Los parámetros obtenidos a partir de estas pruebas oscilatorias son el módulo de almacenamiento ( $G'$ ), el cual refleja las características de sólido, y el módulo de pérdida ( $G''$ ) que representa las características de líquido; módulos que dependen de la frecuencia de oscilación.

**Rigidez**

El módulo de rigidez o módulo de corte (G), está definido como la relación del esfuerzo de corte a la deformación. Es una medida de la capacidad del gel para resistir a la deformación. La rigidez mínima de un gel fuerte es resistir la deformación bajo su propio peso.

**Fuerza de ruptura.**

La fuerza de ruptura es igual al esfuerzo necesario para que un gel se rompa o bien se debilite en vez de sufrir una deformación. La fuerza de ruptura está determinada por mediciones de deformación longitudinal donde un esfuerzo longitudinal es aplicado a la muestra. Los geles fuertes sólo pueden ser probados si son capaces de soportar su propio peso por lo que este tipo de pruebas es difícil de realizar en la mayoría de los geles unidos físicamente.

### 1.3- TENSOACTIVOS

Los tensoactivos son sustancias que en disolución tienen la propiedad de abatir la tensión superficial de los disolventes en los que se encuentran. Las moléculas de tensoactivos constan de una parte hidrofílica y otra hidrofóbica, dependiendo de la naturaleza del disolvente, una parte de la molécula de tensoactivo tendrá afinidad por el disolvente mientras que la otra no. El carácter anfifílico de los tensoactivos promueve su migración desde el bulto del disolvente hacia la superficie y como resultado de la concentración de soluto en la superficie se genera un abatimiento en la tensión superficial del sistema. El proceso de concentración de tensoactivo en la superficie continúa hasta la saturación; una vez saturada la superficie las moléculas forman agregados micelares (3,4).

Los tensoactivos se han dividido o clasificado de acuerdo a su uso y a la naturaleza de la carga del grupo hidrofílico. Ambas clasificaciones son simples, la segunda proporciona mayor información sobre su estructura y por lo tanto sobre sus propiedades. La primera clasificación es por su uso: agentes humectantes, agentes penetrantes, dispersantes, detergentes, emulsificantes y espumantes. La segunda clasificación se basa en la naturaleza de la carga del grupo hidrofílico: aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfotéricos (5).

#### **Tensoactivos no iónicos.**

Los tensoactivos no iónicos son principalmente derivados polioxietilenados o polioxipropilenados, también se incluyen en esta categoría los derivados de ésteres de ácidos grasos, etc. Los tensoactivos no iónicos tienen la ventaja de ser estables frente a la mayoría de los productos químicos. Al no ionizarse en agua no forman sales con los iones metálicos y son igualmente efectivos en aguas blandas y duras. Algunos ejemplos de tensoactivos no iónicos son: alcoholes grasos, alcoholes polioxietilenados, derivados del azúcar, compuestos alquilfenol polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, condensados de óxido de etileno y óxido de propileno, amidas de ácidos grasos polioxietilenados, alcanolaminas, aminas grasas polioxietilenadas, ésteres de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos derivados del sorbitol

#### 1.4.-EQUILIBRIO DE FASES EN SISTEMAS DE TENSOACTIVOS NO IÓNICOS ETOXILADOS/AGUA.

La característica principal de bulto en las disoluciones de tensoactivos es la existencia de partículas o micelas de tamaño coloidal las cuales se forman por la unión libre de las asociaciones de moléculas de tensoactivo en disolución. La isoterma de adsorción de Gibbs (5) indica que toda superficie tiene un límite de saturación e implica que conforme se agrega tensoactivo a la disolución, se llega al límite donde se satura la superficie y el sistema busca una nueva forma de minimizar su energía: forma agregados o micelas. Si el sistema continúa concentrándose, el tensoactivo cambiará su estructura de asociación formando fases ordenadas denominadas cristales líquidos liotrópicos .

Cuando un tensoactivo no iónico etoxilado se mezcla con agua se pueden observar diferentes fenómenos. Para ilustrarlos se hace referencia a dos diagramas de fases típicos (figs. 1.2 y 1.3). El tensoactivo puede ser casi insoluble en agua y permanecer en forma cristalina sin hincharse apreciablemente con el agua. El tensoactivo puede disolverse en agua .En la disolución acuosa (L1), las micelas tienen la capacidad de solubilizar sustancias insolubles en agua. A altas concentraciones de tensoactivo se forman cristales líquidos liotrópicos; la secuencia más común conforme se incrementa la concentración es la disolución micelar (L1) → fase hexagonal ( $H_1$ ), bastones cilíndricos de longitud mucho más grande que su diámetro, cuyo núcleo está formado por las partes hidrofóbicas del tensoactivo → fase cúbica ( $V_1$ ) → lamelar ( $L\alpha$ ) → tensoactivo líquido o cristalino (S). Algo de agua se puede disolver en el tensoactivo líquido (4).

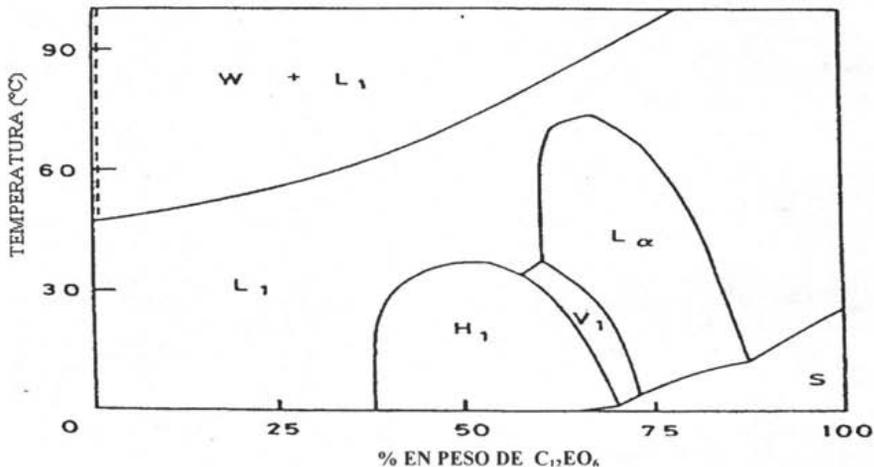


Fig. 1.2 Diagrama de fases del alcohol dodecílico con 6 moles de óxido de etileno (4).

El tensoactivo no puede formar disolución molecularmente dispersa en el agua pero si puede disolverla ( para formar  $L_2$  ) y /o puede hincharse considerablemente con el agua para formar una fase lamelar. En muchos casos, en un estrecho intervalo de temperatura y composición, la región  $L_2$  se extiende hacia regiones de alta concentración de agua . Cuando se incrementa la temperatura, la disolución acuosa de tensoactivo puede separarse en una fase acuosa diluida y una disolución concentrada (  $L_2$  ); el sistema muestra una temperatura crítica inferior (lower critical temperature , LCT). El intervalo de temperatura en el que la disolución ( con baja concentración de tensoactivo, <1%p/p) se separa en dos fases ( W (diluida) y  $L_2$ (más concentrada)) se denomina el punto de enturbiamiento (Cloud Point). A temperaturas suficientemente altas (generalmente tan altas que su observación experimental se puede hacer sólo a presiones mucho mayores a la atmosférica) la región de solubilidad se cierra ; el sistema muestra también un punto crítico de solubilidad superior (upper critical temperature, UCT). Este comportamiento no está limitado para los tensoactivos típicos. La ocurrencia de una curva cerrada de miscibilidad no está relacionada directamente con la tendencia de las moléculas de tensoactivo para formar agregados.

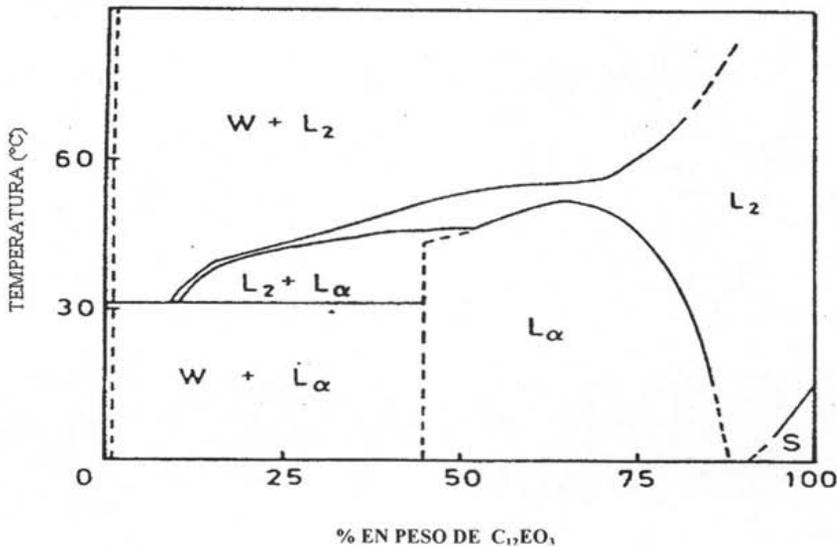


Fig. 1.3 Diagrama de fases del alcohol dodecílico con tres moles de óxido de etileno (4).

El tipo de micelas y su tamaño cambian con la concentración de tensoactivo. En general, se pueden distinguir tres tipos de comportamiento de un tensoactivo o un lípido polar conforme se varía su concentración : el tensoactivo tiene una alta solubilidad en el agua y las propiedades fisicoquímicas de la disolución varían suavemente desde la región de la concentración micelar crítica hacia la región de saturación. Lo anterior sugiere que no se presentan mayores cambios en la estructura de las micelas; las micelas permanecen sin aumentar su tamaño y no se apartan mucho de una forma esférica. El tensoactivo presenta una alta solubilidad en agua pero conforme se incrementa la concentración se generan cambios dramáticos en ciertas propiedades como la viscosidad. Esto indica que se producen cambios importantes en la microestructura de la fase. Finalmente el tensoactivo puede presentar baja solubilidad y existe una separación de fases a bajas concentraciones.

Los tres casos están caracterizados por diferentes intervalos de existencia de una fase isotrópica. En cada caso la nueva fase formada por encima de la saturación puede ser: una fase de cristal líquido liotrópico ; una fase sólida de tensoactivo ( deshidratado); o una segunda disolución más concentrada de tensoactivo. Diferentes estructuras de fases presentan propiedades fisicoquímicas muy diferentes (3).

### 1.5.-CURVATURA Y ECUACIÓN DE YOUNG-LAPLACE

La secuencia de fases de cristales líquidos descrita en la sección 1.4 implica una secuencia en la disminución de curvatura de los agregados micelares. Cuando la concentración de tensoactivo en la disolución es mayor que la cmc, el tensoactivo se asocia en micelas esféricas ( fase  $L_1$ , fig 1.2); al incrementarse la concentración se promueve la formación de una fase con agregados de menor curvatura compuesta de cilindros (fase  $H_1$ , fig. 1.2) en lugar de esferas y finalmente la pérdida total de curvatura se manifiesta en la fase lamelar ( $L\alpha$ , fig. 1.2) compuesta de capas ordenadas de tensoactivo. La curvatura representa energía, así que una forma de minimizar la energía de un sistema consiste en minimizar su curvatura. La finalidad de la secuencia de fases de cristales líquidos liotrópicos es minimizar la energía de la disolución por medio de la reordenación y abatimiento de la curvatura de los agregados micelares.

Cualquier superficie curva requiere de dos radios máximos de curvatura para ser descrita; si el sistema presenta superficie plana se desprecian los efectos de curvatura. Para un sistema de un solo componente a temperatura constante, la energía libre de Helmholtz se escribe como :

$$dF = -PdV + \sigma da \quad (1.1)$$

donde F es la energía libre de Helmholtz, P la presión, V el volumen,  $\sigma$  es la tensión superficial y a el área. En el equilibrio la energía libre de Helmholtz es igual a cero :

$$dF = 0 \quad (1.2)$$

Por lo tanto :

$$0 = -PdV + \sigma da \quad (1.3)$$

donde V es el volumen total del sistema.

Para dos fases, A y B, la expresión anterior toma la forma :

$$-P^A dV^A - P^B dV^B + \sigma da = 0 \quad (1.4)$$

Las diferenciales de volumen serán iguales a :

$$dV = dV^A = -dV^B \quad (1.5)$$

El incremento o decremento en el volumen de una fase es igual al decremento o incremento del volumen en la otra fase, respectivamente.

De la ec. (1.4) y (1.5) :

$$-P^A dV + P^B dV + \sigma da = 0 \quad (1.6)$$

Definiendo :

$$\Delta P = P^B - P^A \quad (1.7)$$

y considerando que la presión de la fase A es mucho mayor que la de la fase B, entonces :

$$-\Delta P dV + \sigma da = 0 \quad (1.8)$$

Las expresiones de las diferenciales de volumen y de área para una esfera, al ser sustituidas en la ecuación (1.8), se obtiene :

$$-\Delta P(4\Pi r^2) + \sigma(8\Pi r) = 0 \quad (1.9)$$

Al despejar la diferencia de presiones :

$$\Delta P = \frac{-\Pi 8r\sigma}{-\Pi 4r^2} \quad (1.10)$$

$$\Delta P = \frac{2\sigma}{r} \quad (1.11)$$

La expresión (1.11) es la ecuación de Young-Laplace para una esfera; la expresión general para cualquier geometría con radios de curvatura  $R_1$  y  $R_2$ , es :

$$\Delta P = \sigma \left[ \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right] \quad (1.12)$$

Esta expresión indica que conforme  $R_1$  y  $R_2$  se incrementan,  $\Delta P$  tiende a cero (5).

En la secuencia de fases disolución micelar, fase hexagonal, fase cúbica y fase lamelar se encuentra que las estructuras incrementan sus radios de curvatura para minimizar  $\Delta P$ .

## 1.6.- CRISTALES LÍQUIDOS LIOTRÓPICOS

A diferencia de los líquidos isotrópicos (sus propiedades fisicoquímicas son iguales en todas direcciones), en el fenómeno de la cristalinidad líquida, o mesomorfismo, las moléculas tienden a orientarse y a permanecer en una orientación determinada. Este comportamiento puede existir en dos formas: liotrópica ( del griego  $\lambda\nu\omega$ : lyo, disuelve ), en la cual el fenómeno ocurre cuando se disuelven ciertos materiales denominados mesógenos en un disolvente apropiado y en concentración y temperatura adecuados; la forma termotrópica se presenta en ausencia de disolvente y en un intervalo crítico de temperatura.

El incremento en temperatura de un sólido cristalino isotrópico , promueve el cambio desde una fase sólida hasta una fase líquida isotrópica, a una temperatura de fusión  $T_m$ . Los cristales líquidos no presentan el mismo comportamiento. Pueden existir varias fases transicionales, llamadas mesofases, a través de las cuales puede pasar el material antes de que se presente una fase líquida isotrópica a una temperatura de fusión isotrópica  $T_i$ . En los cristales líquidos poliméricos, es muy frecuente encontrar sólo una mesofase. Las mesofases se pueden clasificar como : Nemáticas.- presentan baja viscosidad y bajo grado de ordenamiento de gran intervalo; y Esméticas/ Colestéricas .- tienen grandes viscosidades y alto grado de ordenamiento de gran intervalo (6,7).

### Cristales líquidos y tensoactivos

Friedrich Reinitzer, Botánico austriaco, descubrió en 1888 que ciertas sustancias orgánicas cristalinas no fundían directamente a una fase líquida, sino que pasaban antes por una fase fluida intermedia, ópticamente anisotrópica. A dicha fase intermedia se le llamó "cristal líquido". Este término fue adoptado debido a que los cristales líquidos muestran propiedades que corresponden al estado sólido y al estado líquido simultáneamente; muestran movilidad como los líquidos, sus moléculas tienen un orden definido, el cual es menor que la estructura tridimensional de los sólidos, pero su orden molecular es mayor que el de los líquidos ordinarios (8).

Los diagramas de fases ordinarios para sistemas líquido-líquido difieren notablemente de los diagramas de equilibrio agua-tensoactivo no iónico. En diagramas convencionales existen dos regiones morfológicas, esto es, una fase líquido isotrópica y una región de dos fases líquidas limitadas por un domo de coexistencia y un punto crítico de solubilidad superior. Los diagramas de fases para sistemas tensoactivo no iónico de tipo etoxilado + agua, exhiben regiones isotrópicas y puntos críticos de solubilidad inferior. Cuando la solución sobrepasa esta temperatura crítica de solubilidad inferior el sistema segrega en dos fases, una pobre y otra rica en tensoactivo. Además estos sistemas presentan zonas anisotrópicas de cristales líquidos liotrópicos con diferentes puntos críticos de gelación (PCG) (8).

Los cristales líquidos liotrópicos se forman por la disolución de cierta clase de polímeros y de la mayoría de tensoactivos (sustancias anfifílicas), en un solvente apropiado, que es generalmente agua. Las estructuras más comunes de este tipo de cristales son la fase lamelar, seguida de la fase hexagonal y la hexagonal inversa. Menos comunes son las fases cúbicas, las cuales se observan en los límites de composición y temperatura de las dos fases anteriormente mencionadas.

En las vecindades del punto Krafft ( temperatura a la cual la solubilidad del monómero coincide con la zona de concentración micelar crítica ), la mayoría de los tensoactivos no iónicos presentan una zona angosta de temperatura donde se forman micelas y no cristales líquidos. En el rango que existe entre el punto de Krafft y el punto de fusión del tensoactivo se forman cristales líquidos liotrópicos.

Los cristales líquidos liotrópicos son arreglos ordenados de micelas, que se originaron de las interacciones entre micelas, cuando existen grandes cantidades de tensoactivo. Considerando que el cristal líquido es un estado intermedio entre las fases líquidas y sólidas, al parecer la formación de cristales líquidos es generada por las interacciones intermoleculares en intervalos cortos como las que se presentan en los sólidos.

## Estructuras de cristales líquidos

Las estructuras principales de cristales líquidos liotrópicos son la fase lamelar, la fase hexagonal y la fase cúbica. La fase lamelar es una fase ordenada donde las moléculas se encuentran arregladas en dobles capas, separadas por capas de agua; las capas logran extenderse a grandes distancias que llegan a ser del orden de micrones o más, esta fase presenta birrefringencia o capacidad de polarizar la luz. La fase hexagonal consiste de cilindros de longitud indefinida formados por micelas que se encuentran separados por una región acuosa; existe otra estructura que es la hexagonal inversa, donde las cadenas de hidrocarburo ocupan los espacios entre los cilindros de agua hexagonales empacados de longitud indefinida. Esta fase presenta birrefringencia (7).

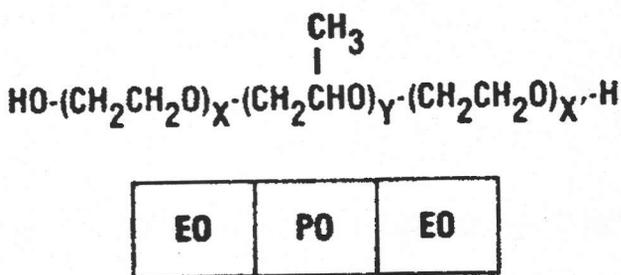
La fase cúbica, también conocida como fase "viscosa isotrópica", tiene dos tipos de estructuras: normal e inversa. En esta fase es común encontrar composiciones intermedias entre la fase lamelar y la hexagonal, las fases cúbicas son más viscosas que las lamelares y hexagonales. La existencia de dichas fases está comprobada pero sus estructuras no están completamente elucidadas como en el caso de las fases lamelares y hexagonales. La principal evidencia de las estructuras se debe a los resultados obtenidos por técnicas de dispersión de rayos X y neutrones (SAXS Y SANS, respectivamente). Desde el punto de vista macroscópico, las características que diferencian a las fases cúbicas de las fases lamelares y hexagonales son su **alta viscosidad** y la de **no presentar birrefringencia** (7).

CAPÍTULO II

2.1.- COPOLÍMEROS EN BLOQUE POLIOXIALQUILENADOS

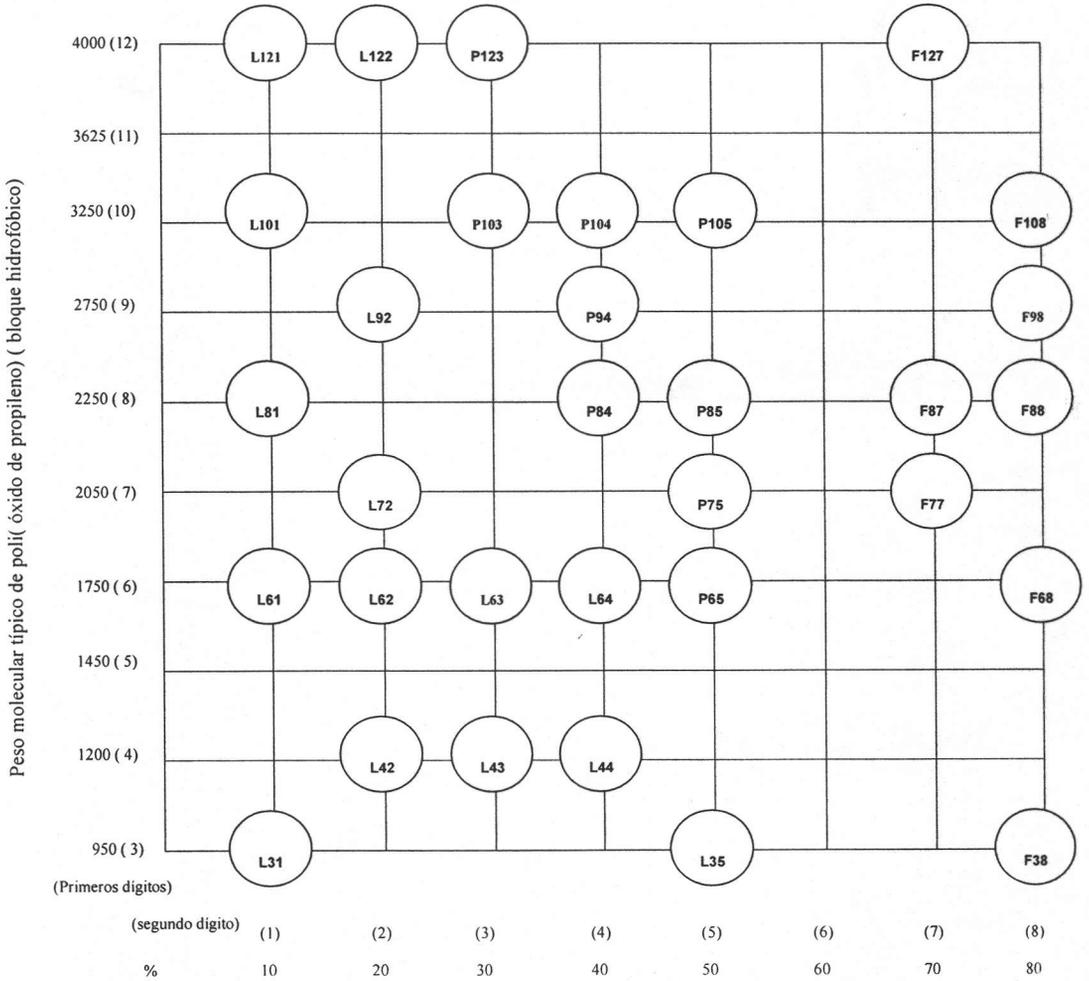
Los poliéteres son polímeros que contienen enlaces (C-O-C) en sus cadenas. Son producidos a través de una gran variedad de monómeros y por diferentes rutas de síntesis. Los copolímeros en tribloque del tipo ((OE)<sub>x</sub>(OP)<sub>y</sub>(OE)<sub>x</sub>), donde OE representa al óxido de etileno y OP al óxido de propileno, se clasifican como copolímeros polioxialquilenados y están disponibles comercialmente como tensoactivos no iónicos macromoleculares. Esta familia de tensoactivos se denomina como Poloxameros y es empleada para la emulsificación, el mojado, el espesamiento, recubrimiento, solubilización, estabilización, dispersión, lubricación y espumación. Comercialmente se pueden encontrar como Pluronic (BASF) o Synperonics (ICI).

Los Poloxameros introducidos por BASF en 1950, están compuestos en bloques de óxido de etileno y óxido de propileno ((OE)<sub>x</sub>(OP)<sub>y</sub>(OE)<sub>x</sub>). Dependiendo de las necesidades se puede controlar la longitud de las cadenas de OE y OP, aumentando respectivamente el carácter hidrofílico (OE) e hidrofóbico (OP) así como el peso molecular y la relación x/y. La síntesis de Poloxameros comienza con un hidrofobo de peso molecular requerido que se genera con la adición controlada de óxido de propileno a los dos grupos hidroxilos del Propilenglicol. Después se adiciona el óxido de etileno al hidrófobo para crear un tribloque en el que los grupos hidrofílicos se encuentran adyacentes al hidrófobo (9,10,11).



(hidrófilo) (hidrófobo) (hidrófilo)

Fig. 2.1.-ESTRUCTURA DE LOS COPOLÍMEROS PEO-PPO-PEO (Poloxameros).



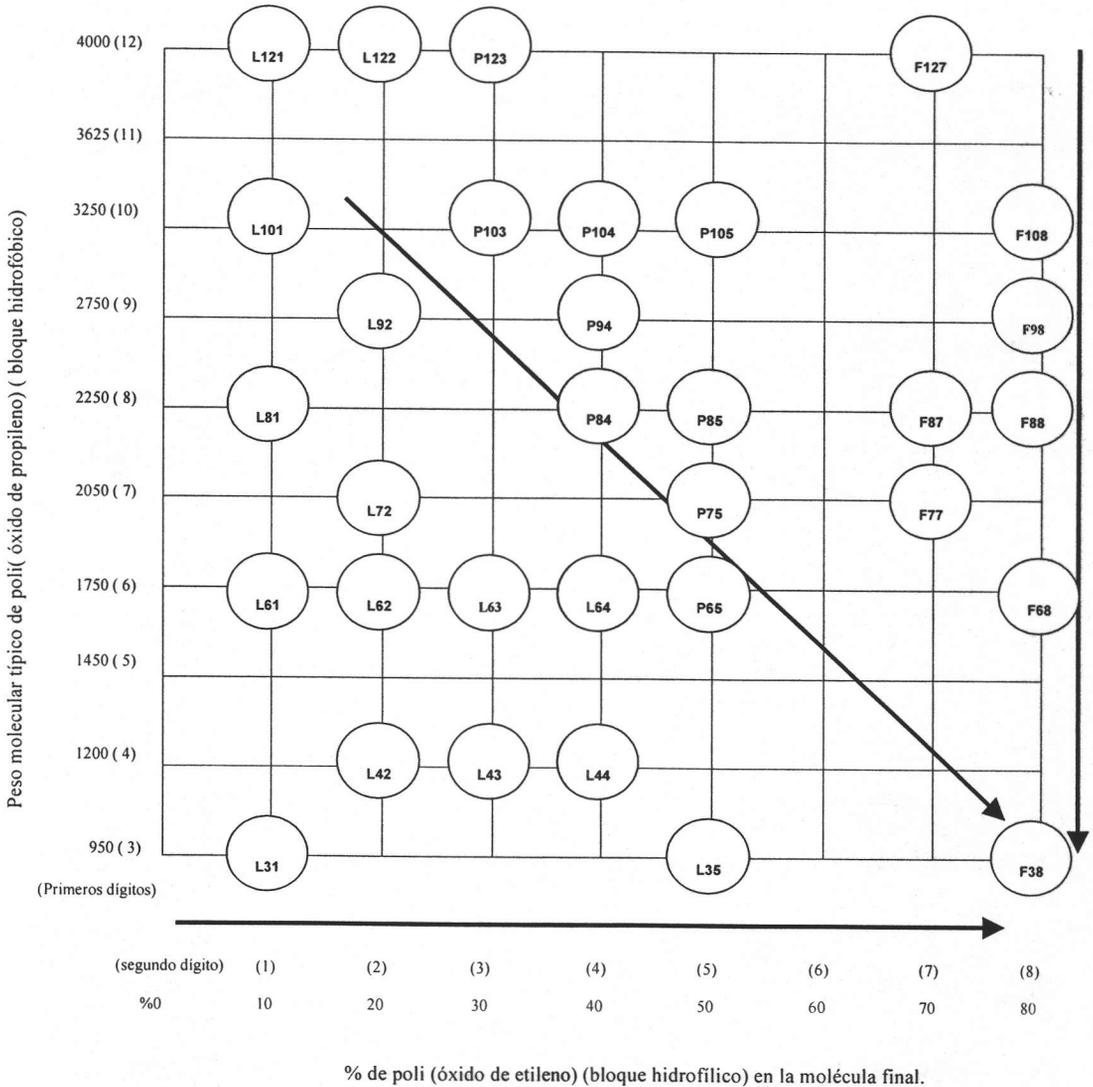
% de poli (óxido de etileno) (bloque hidrofílico) en la molécula final.

**Fig. 2.2.- Elementos comerciales de la familia de los Poloxameros (Serie Pluronic de BASF) (9).**

Los diferentes tensoactivos que pertenecen a la serie de los Poloxameros y las relaciones existentes entre la estructura de los copolímeros y su forma física a temperatura ambiente se representan en la figura 2.2. En las abscisas se indica el porcentaje en peso del óxido de propileno en la molécula final, mientras que en las ordenadas se expresa el peso molecular promedio del polióxido de propileno. De esta forma la nomenclatura de un Poloxamero se conforma de una letra y dos números: la letra depende del estado físico del polímero a temperatura ambiente ( L: líquido, P: pasta, F: hojuela ); los primeros dígitos representan el peso molecular promedio del hidrófobo ( desde 3, que corresponde a un peso de 950, hasta 12 que corresponde a 4000); el último dígito corresponde al porcentaje en peso de óxido de etileno en la molécula ( de 1 que representa el 10% hasta 9 que expresa el 90%).

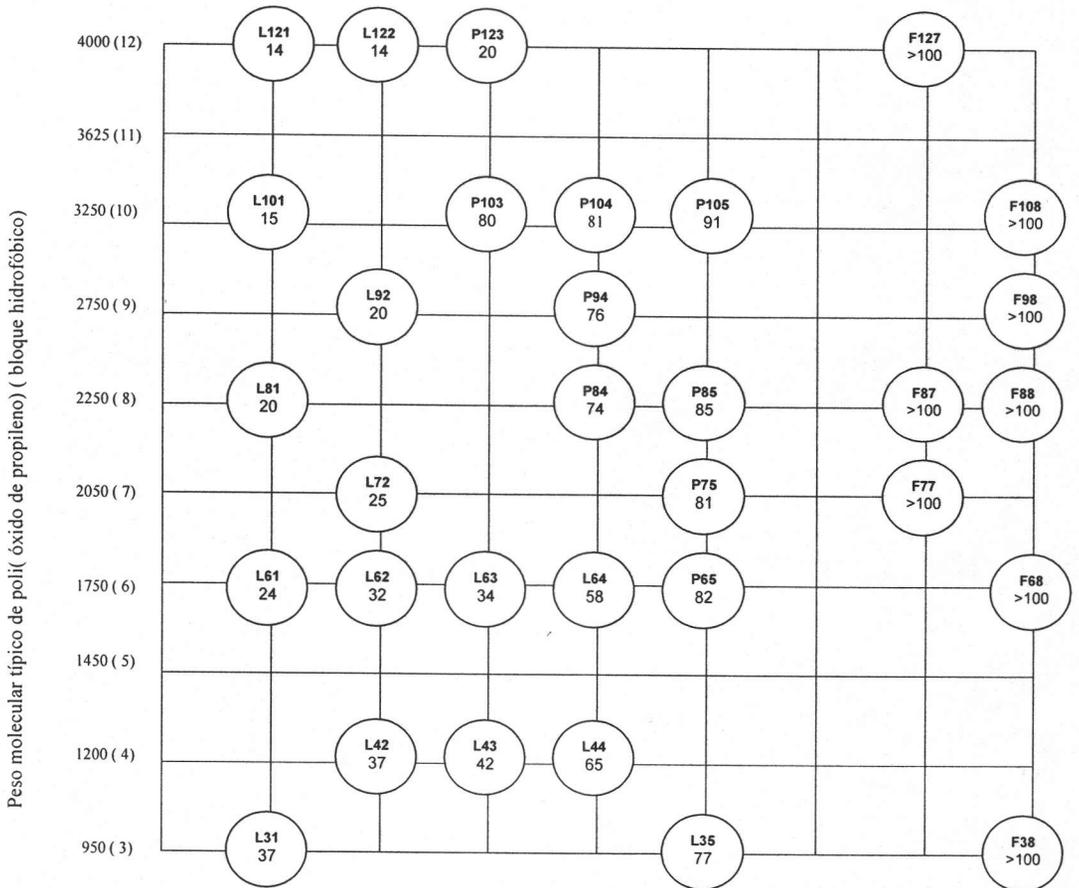
## 2.2.-PROPIEDADES FÍSICAS Y ESTRUCTURA DE LOS COPOLÍMEROS POE-POP-POE.

**SOLUBILIDAD.-** La solubilidad en agua de estos polímeros se incrementa variando desde la casi insolubilidad para aquellas moléculas de baja proporción de óxido de etileno hasta las que no exhiben un punto de enturbiamiento aún por arriba de los 100°C. En general, los Poloxameros son solubles en disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; en acetona, alcohol isopropílico, etílico y disolventes clorados, pero insolubles en glicerol, etilenglicol, keroseno y aceites minerales. Los elementos más hidrosolubles se ubican en la parte inferior derecha de la figura 2.2 (F38 y F 68) ya que contienen un alto porcentaje de óxido de etileno y un bajo peso molecular de óxido de propileno (ver figura 2.3) (9).



→ INCREMENTO DE SOLUBILIDAD

**Fig. 2.3.- Solubilidad de los Poloxameros. La hidrosolubilidad de los poloxameros se incrementa al aumentar el porcentaje de óxido de etileno y al disminuir el peso molecular del óxido de propileno. (Serie Pluronic de BASF)(9).**



(Primeros dígitos)

(segundo dígito)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
%	10	20	30	40	50	60	70	80

% de poli (óxido de etileno) (bloque hidrofílico) en la molécula final.

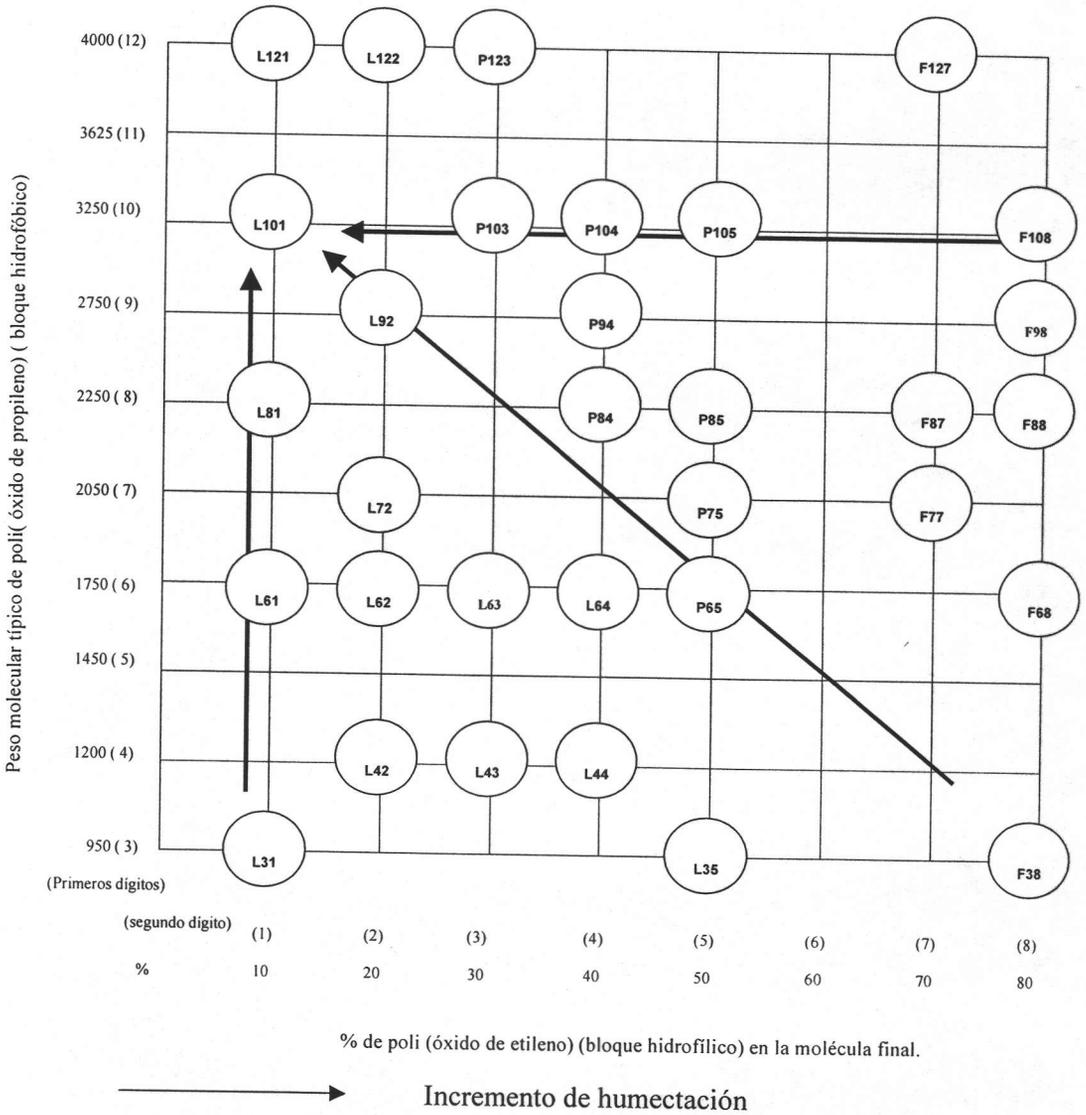
**Fig. 2.4.- Punto de enturbiamiento (cloud point) de los Poloxameros. Para cada elemento se indica el punto de enturbiamiento en °C y se muestra que éste se incrementa en forma similar a la solubilidad. (Serie Pluronic de BASF)(9).**

**MOJADO.-** Los copolímeros que exhiben máxima humectación son aquellos ubicados en la parte superior izquierda de la figura 2.2 que representa su estructura. Múltiples productos y procesos industriales emplean varios elementos de la familia de los Poloxameros por su acción de humectación como la industria de las pinturas, la pulpa y el papel, limpieza de metales, refinación de azúcar, agricultura y petroquímica (ver figura 2.5) (9).

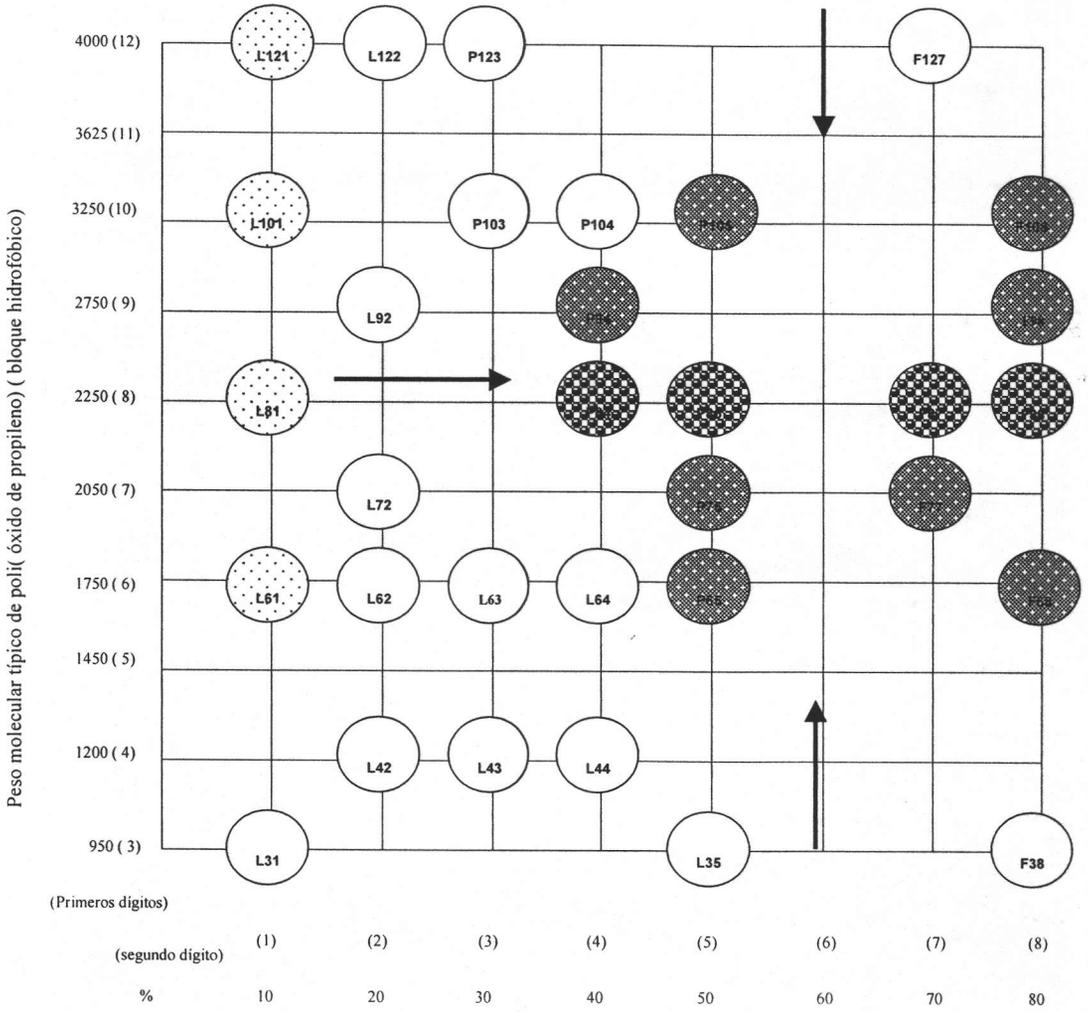
**EMULSIFICACIÓN/ DEMULSIFICACIÓN .-** La estabilidad de una emulsión es afectada por varios parámetros. Éstos incluyen, en adición al emulsificante, la técnica de mezclado, la secuencia en la cual son agregados los ingredientes, la velocidad y duración del proceso, así como cambios en la temperatura y concentración de los componentes. Los mejores emulsificantes son aquellos que no son completamente hidrofílicos o completamente hidrofóbicos sino una combinación de ambos. Un agente en el cual predomina el carácter hidrofílico patrocinará una emulsión de tipo O/W mientras que uno en el que predomine el carácter hidrofóbico patrocinará una emulsión W/O.

En la serie de los Poloxameros existen elementos con porcentajes de hidrófobo de hasta 80% en peso y por otra parte hay otros con 90% en peso de hidrófilo. De esta forma y dependiendo de la razón hidrófilo / hidrófobo en la molécula final, el material exhibe un HLB particular (9).

**ESPUMACIÓN Y CONTROL DE ESPUMA .-** La espuma es un fenómeno superficial que se presenta en la interface entre un líquido y un gas. En la serie de Poloxameros se pueden encontrar espumantes débiles hasta moderados. Aquellos miembros que se encuentran ubicados en la parte izquierda de fig. 2.2 son los que contienen menor porcentaje de óxido de etileno y los que producen menor cantidad de espuma por lo que son considerados normalmente antiespumantes. En general, los polioles que contienen un porcentaje de entre 50-70% de óxido de etileno son los que más tienden a producir espuma. Entre los procesos y productos en donde se han empleado los polioles como antiespumantes se encuentran los anticongelantes, unidades de tratamiento de gases, pegamentos, la pulpa y el papel donde el uso de soluciones de almidón y recubrimientos crea siempre problemas de espuma (ver figura 2.6) (9).



**Fig. 2.5.- Propiedades de humectación de los Poloxameros.**  
 La capacidad de humectación se incrementa al disminuir el porcentaje de óxido de etileno y al incrementarse el peso molecular del óxido de propileno (9).



% de poli(óxido de etileno) (bloque hidrofílico) en la molécula final.

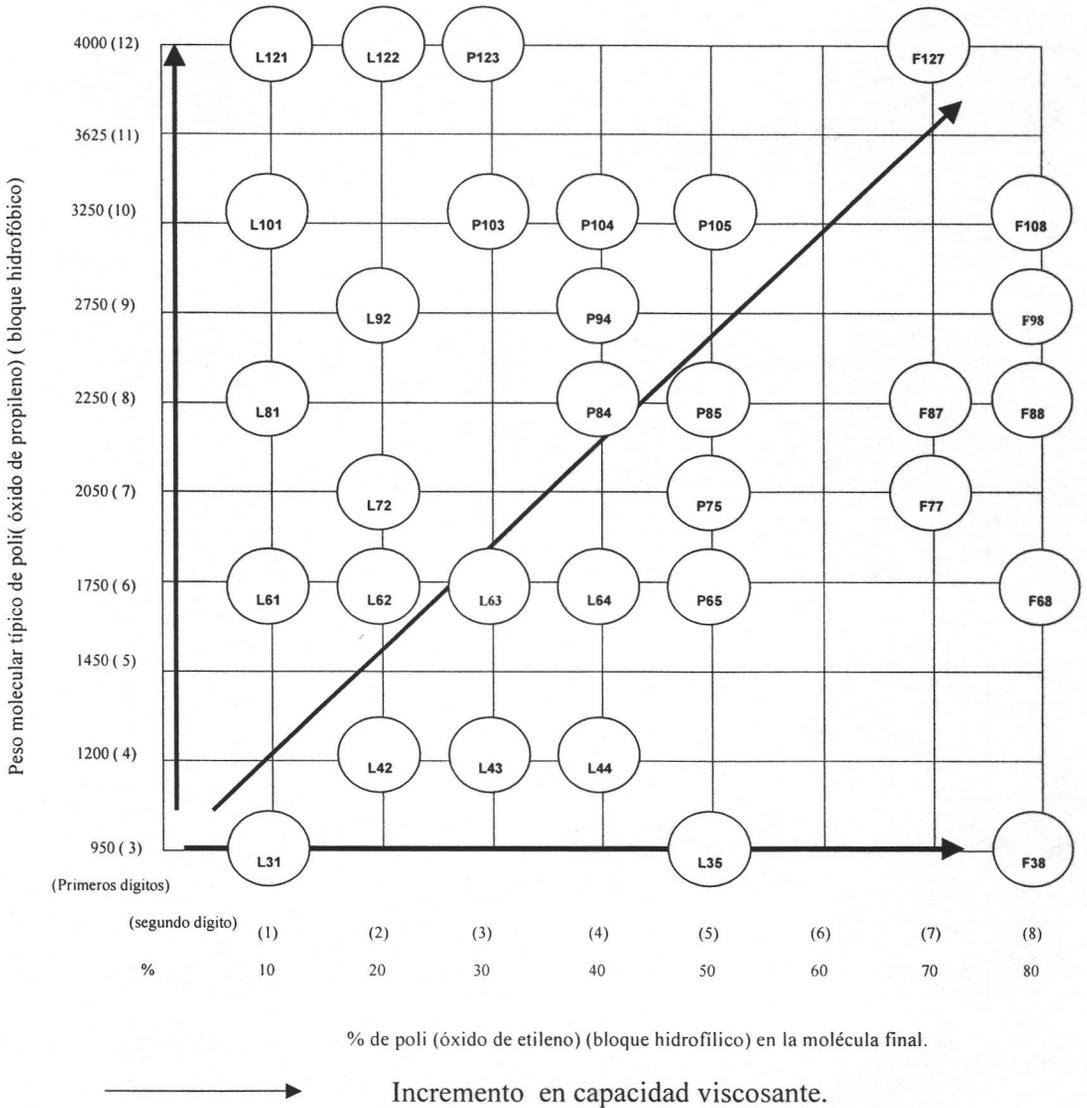
 Antiespumantes    
  Espumantes    
  Espumación máxima

**Fig. 2.6.- Propiedades de espumación de los Poloxameros (9).**

**CONTROL DE VISCOSIDAD.-** La viscosidad, considerada como la resistencia al flujo que opone un fluido, es una propiedad de gran consideración en la mayoría de las aplicaciones para productos líquidos. Las disoluciones de Pluronic aumentan en viscosidad al aumentar el peso molecular del polímero final; al aumentar el peso molecular del hidrófobo aumenta también la viscosidad de las soluciones preparadas. Dadas una temperatura y concentración constantes, la viscosidad de las disoluciones aumenta conforme aumenta el porcentaje de hidrófilo o bien el peso molecular del hidrófobo (9).

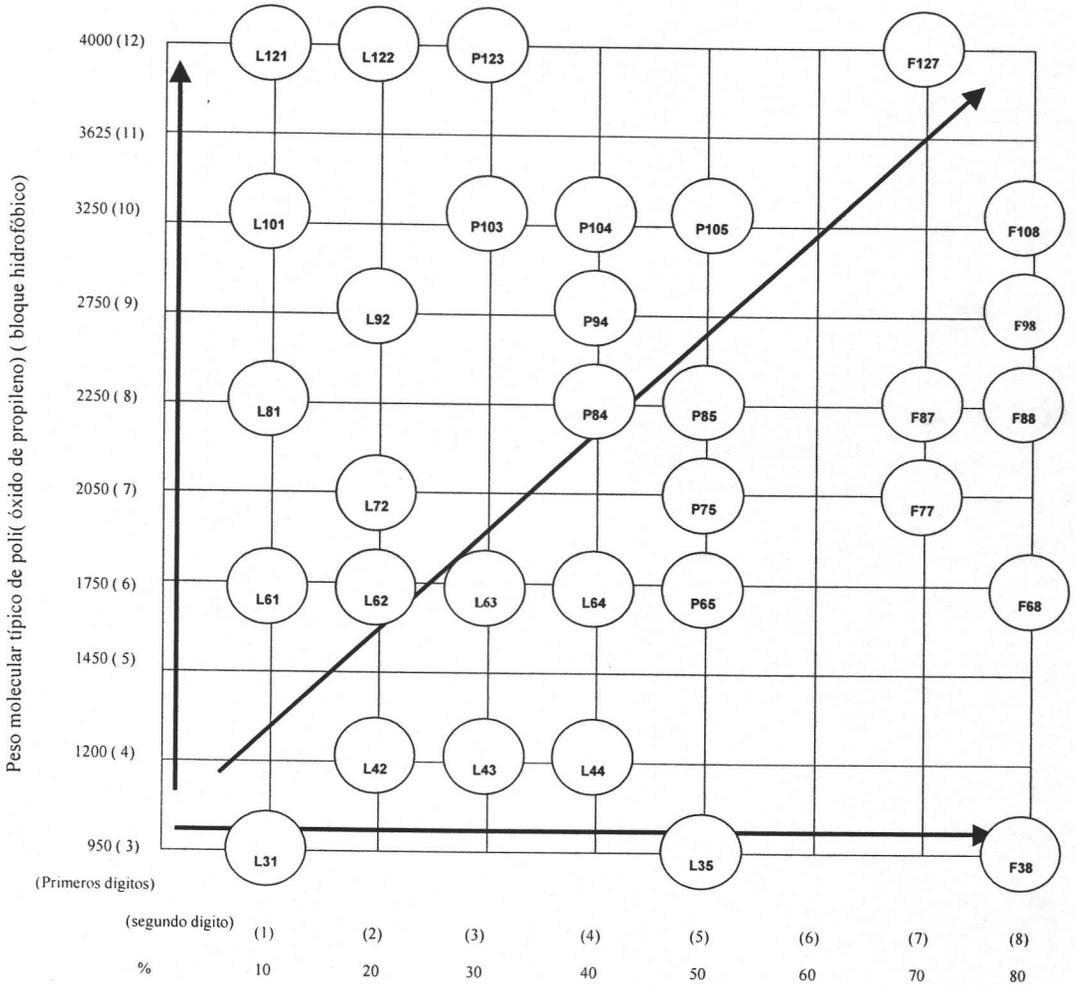
**TOXICIDAD, OLOR Y SABOR.-** La toxicidad es una característica de máxima importancia para la industria de los alimentos, fármacos, cosméticos, agricultura y muchas otras actividades. Poloxameros como el F-127 y el F-68 presentan índices de toxicidad tan bajos que han sido autorizados, directa o indirectamente, para su uso como aditivos por la FDA en una amplia variedad de aplicaciones (9).

**PROPIEDADES DE GELACIÓN.-** Dentro de las múltiples propiedades que presentan este tipo de tensoactivos se encuentra la de formar geles claros y transparentes. Copolímeros como el L64 o el P65 forman geles claros en concentraciones del orden de 60-90% en peso; otros como el P105 o el F108 requieren de 30 a 90% en peso de concentración para formar geles. El poloxamero F127 es el tensoactivo que presenta mejores características y ventajas para formular productos en forma de gel: puede formar geles en concentraciones del 20% en peso, muy baja toxicidad y sin efectos adversos en las membranas mucosas, buena estabilidad en fase de gel, capacidad para solubilizar ciertas sustancias orgánicas insolubles en agua, puede formar geles en combinación con otros agentes gelantes, la formulación de geles reversibles depende de la temperatura y concentración. Todas las propiedades del Poloxamero 407 (Pluronic F-127) son consecuencia de su estructura, es el Poloxamero de más alto peso molecular en la serie lo que confiere la más baja toxicidad y capacidad como viscosante. A diferencia de la mayoría de los tensoactivos no iónicos etoxilados, el Poloxamero 407 puede formar geles en concentraciones del 20% en peso a temperatura ambiente (9).



**Fig. 2.7.- Capacidad viscosante de los Poloxameros.**

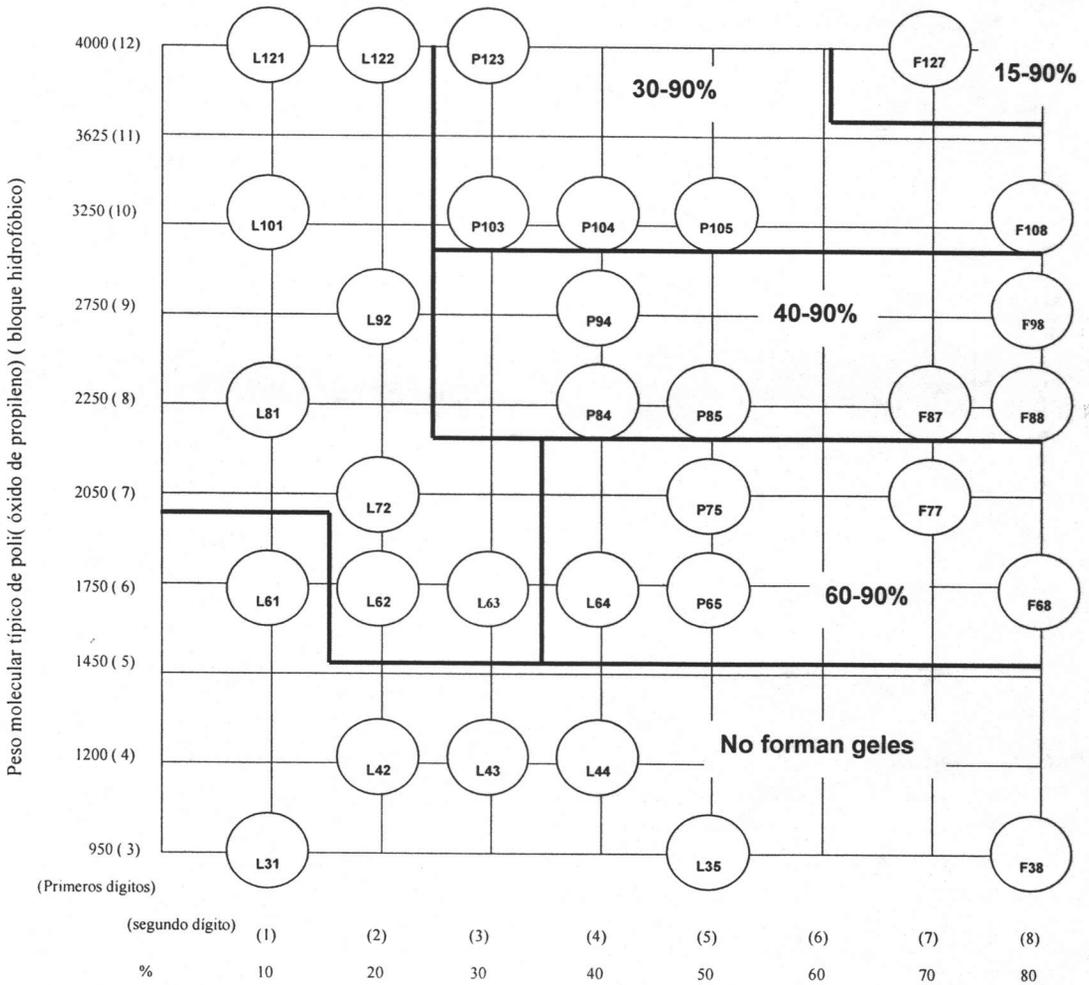
La capacidad viscosante de los Poloxameros se incrementa al aumentar el peso molecular total del tensoactivo (9).



% de poli (óxido de etileno) (bloque hidrofílico) en la molécula final.

**Fig. 2.8.- Disminución en toxicidad** →

La toxicidad de los Poloxameros disminuye al incrementarse el peso molecular total del tensoactivo (9).



% de poli (óxido de etileno) (bloque hidrofílico) en la molécula final.

Fig. 2.9.- Intervalos de concentraciones de gelación en agua (% en peso) (9).

### 2.3.-FASES ORDENADAS EN DISOLUCIONES DE COPOLÍMEROS POE-POP-POE (POLOXAMEROS).

Los diagramas de fases de doce miembros de la serie de Poloxameros han sido reportados por Wanka et al. (18) . Las características principales de este tipo de materiales se pueden generalizar de la forma siguiente:

Para pesos moleculares por debajo de 2000 (ver figura 2.2), los polímeros no pueden formar fases ordenadas (cristales líquidos liotrópicos) . La composición del copolímero y su peso molecular total tienen una gran influencia sobre su comportamiento de fases. Wanka et al. (1994) concluyó que la secuencia de mesofases observada en el diagrama depende fuertemente sobre la razón (POE)/(POP), esto es, depende sobre la proporción de óxido de etileno a óxido de propileno total en la molécula  $(OE)_x-(OP)_y-(OE)_x$ , razón  $x/y$ . Para el valor más grande de  $x/y$ , se encuentra el número más grande de posibles mesofases formadas. Cuando  $x/y \geq 0.5$ , se forman micelas esféricas para concentraciones mayores a la concentración micelar crítica. Se produce también una transición del desorden al orden a altas concentraciones dando lugar a la formación de fases cúbicas de cristales líquidos. Cuando  $x/y$  se reduce hasta cerca de 0.25, las primeras mesofases formadas son hexagonales mientras que para valores de  $x/y \approx 0.15$  se forman principalmente fases lamelares. En general, mayores pesos moleculares tanto de óxido de propileno como de etileno caracterizan a los copolímeros con mayor capacidad para formar geles. Conforme se incrementa el peso molecular del poli(óxido de propileno), la concentración requerida de polímero necesaria para la formación de geles decrece desde un 60% hasta un 20% en peso. La secuencia de fases está determinada por la composición del copolímero, la cual cambia la curvatura micelar, en estas circunstancias el empaquetamiento de las moléculas y la curvatura interfacial asociada gobiernan el comportamiento de las fases. Los diagramas de fases típicos de este tipo de materiales muestran transiciones termorreversibles. La gelación térmica de algunos Poloxameros a altas concentraciones es una de las características propias de estos sistemas en adición a la fuerte dependencia que presenta la micelización de la temperatura.

## 2.4.-GELACIÓN EN DISOLUCIONES DE COPOLÍMEROS EN TRIBLOQUE POE-POP-POE

Se ha comprobado que la formación de geles “duros” a partir de disoluciones acuosas de ciertos Poloxameros (ver fig. 2.9), ocurre como resultado de la asociación de micelas en fases cúbicas. La notación “gel duro” es propuesta por Hvidt et al. (12) y se refiere a disoluciones micelares con módulos elásticos del orden de 1000 Pa ( $G' \approx >1000$  Pa). La correlación entre la formación de una fase cúbica y la aparición de un flujo plástico ( $G' \neq 0$ ) fue estudiada por primera vez en disoluciones de PS-PI en tetradecano por arriba de la concentración crítica de gelación (cgc). La formación de geles en copolímeros OE-OP-OE en solución acuosa también ha sido correlacionada con la asociación de micelas en una fase cúbica. Mortensen (et al.) emplearon la técnica de dispersión de neutrones de bajo ángulo (SANS) en disoluciones de copolímeros para aportar la evidencia de que, para disoluciones concentradas, las micelas de EO-PO-EO cristalizan en una red cúbica de cuerpo centrado (body-centred cubic lattice, BBC) (12).

La gelación en disoluciones de copolímeros resulta del incremento de la fracción volumétrica de las micelas con el incremento en la temperatura. La transición hacia el gel ocurre cuando la fracción volumétrica de las esferas en el sistema ( $\phi$ ) alcanza un valor crítico. Para estructuras de tipo FCC la fracción volumétrica crítica es de setenta y cuatro ( $\phi_c=0.74$ ) mientras que para estructuras de tipo BCC es de sesenta y ocho ( $\phi_c=0.68$ ). Definiendo al factor de expansión ( $\delta$ ) como:

$$\delta = v_s / v_a \quad (2.1)$$

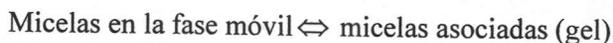
donde  $v_s$  es el volumen de una esfera dura y  $v_a$  es el "volumen seco", la concentración crítica de gelación (cgc) en  $g/dm^3$ , está dada por:

$$cgc = \frac{10^3 \Phi \rho_a}{\delta} \quad (2.2)$$

donde  $\rho_a$  es la densidad del polímero anhidro. Si el volumen de la esfera dura es igual al volumen termodinámico  $v_t$ , entonces  $\delta = \delta_t$ , el factor de expansión termodinámico. Para una estructura dada (dada  $\phi_c$ ), el factor determinante para la gelación es  $\delta_t$ , el cual está determinado principalmente por la solvatación de las micelas. Esto depende de la estructura de las micelas y de la naturaleza del disolvente. Para grandes micelas esféricas,  $\delta_t$  decrece al propiciar una desolvatación por parte del disolvente, por ejemplo al incrementar la temperatura o al adicionar sales. De esta manera, las regiones de composición y temperatura donde existen los geles dependen principalmente de la calidad del disolvente y en menor cantidad de la concentración del copolímero, el peso molecular y su arquitectura.

### TERMODINÁMICA DE GELACIÓN.

La entalpia de gelación puede ser obtenida de la dependencia de la temperatura de la concentración crítica de gelación, en forma similar a como se obtiene la entalpia de micelización a partir de datos experimentales de temperatura y concentración micelar crítica. Supóngase el siguiente equilibrio entre micelas en fase móvil ( no asociadas entre sí) y micelas asociadas (gel) :



Donde la fase móvil con micelas no asociadas representa el estado de sol y puede ser escrito como :



Donde M es un número muy grande. La expresión del equilibrio para una mol de micelas es :

$$K_{gel} = \frac{[B_M]_{eq}^{1/M}}{[B]_{eq}} \approx \frac{1}{[B]_{eq}} \quad (\text{para M muy grande}) \quad (2.3)$$

donde  $[B]_{eq}$  es la concentración molar de micelas en equilibrio con el gel.

Para micelas con un número de asociación  $p$ ,

$$[B]_{eq} = [A]_{eq} / p \quad (2.4)$$

donde  $[A]_{eq}$  es la concentración molar del copolímero en el sistema sobre los límites del gel y a una temperatura determinada. A partir de lo anterior la energía libre de gelación estará dada por :

$$\Delta_{gel} G^0 = -RT \ln K = RT \ln([A]_{eq} / p), \quad (2.5)$$

mientras que la entalpia de gelación será :

$$\Delta_{gel} H^0 = R \frac{d \ln [A]_{eq}}{d(1/T)} = R \frac{d \ln c_{eq}}{d(1/T)}, \quad (2.6)$$

donde  $c_{eq}$  es la concentración en masa ( $\text{g}/\text{dm}^3$ ) del copolímero en el sistema en equilibrio.

CAPÍTULO III

3.1.-REOLOGÍA

La reología ( del griego  $\rho \epsilon \iota \nu$  : fluir ) es la ciencia que estudia la deformación y el flujo de la materia. La materia se puede clasificar de acuerdo a su estado de agregación en sólidos, líquidos y gases. En estos tres estados encontramos dos tipos de comportamiento, el elástico ( para el caso de los sólidos ) y el viscoso ( para líquidos y gases). En la práctica, la reología se restringe al estudio de relaciones fundamentales denominadas relaciones constitutivas, las cuales relacionan la fuerza y la deformación en los materiales, principalmente líquidos. La más simple y probablemente la primera relación entre fuerza y deformación, la primera ecuación constitutiva, es la ley de Hooke : la fuerza es proporcional a la deformación.

$$\tau = G\gamma \quad (3.1)$$

donde  $\tau$  es la fuerza por unidad de área o esfuerzo,  $\gamma$  es el cambio longitudinal relativo o deformación y  $G$  es la constante de proporcionalidad conocida como módulo de elasticidad, propiedad intrínseca de un sólido. Para los líquidos la ecuación constitutiva más simple es la ley de viscosidad de Newton: el esfuerzo es proporcional a la rapidez de deformación o

$$\tau = \eta \left( \frac{d\gamma}{dt} \right) \quad (3.2)$$

donde  $\eta$  , la viscosidad Newtoniana , es la constante de proporcionalidad. Muchos materiales se comportan de acuerdo con alguna de las dos ecuaciones anteriores. Sin embargo, materiales tales como la mayonesa o disoluciones de polímeros sintéticos presentan comportamientos más complejos que no se pueden clasificar como sólidos de Hooke o como líquidos Newtonianos y presentan propiedades intermedias que se denominan viscoelásticas (13).

**Viscoelasticidad lineal.**

Si se aplica un esfuerzo sinusoidal (ec. 3.3) a un material, se pueden presentar dos tipos de respuesta :

$$\tau = \tau_0 \cos(\omega t) \quad (3.3)$$

Si el material es un sólido elástico de Hooke, entonces de (3.2) y (3.3) su deformación estará dada por :

$$\gamma = \frac{\tau_0 \cos(\omega t)}{G} \quad (3.4),$$

si el material es un líquido Newtoniano su deformación será :

$$\gamma = \frac{\tau_0 \text{sen}(\omega t)}{\eta \omega} \quad (3.5)$$

De las ecuaciones 3.3 , 3.4 y 3.5 se concluye que para un sólido elástico de Hooke, el esfuerzo y la deformación están en fase y en el caso del líquido Newtoniano existe un desfase de  $90^0$  entre el esfuerzo y la deformación.



**Reometría en flujo cortante**

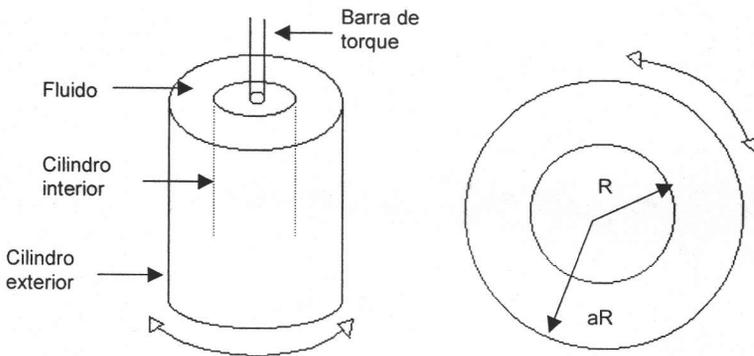
Para el caso de flujo cortante, existen dos tipos de flujo : por arrastre (Couette), que se obtiene cuando el flujo se confina entre dos superficies y existe un cambio en la posición entre ellas, y por presión (Poiseuille), en el cual el flujo se genera debido a un gradiente de presión. Ambos reómetros permiten medir una o más funciones materiales en flujo cortante, como el módulo de relajación  $G$  dado por :

$$G(t) = \tau(t) / \gamma \tag{3.6}$$

donde  $\tau(t)$  es el esfuerzo cortante instantáneo y  $\gamma$  es la deformación. Dependiendo de la geometría se tendrá una ecuación para definir cada una de las propiedades y constantes materiales. En la mayor parte de los casos se utilizan los datos provenientes de las geometrías de “cono y plato”, la de “platos paralelos” y la de “Couette”.

**Reómetro de cilindros concéntricos ( Couette)**

El primer reómetro rotatorio práctico fue el instrumento de cilindros concéntricos de Maurice Couette (1890) (fig. 3.2 ). Consta de un cilindro externo que rota oscilatoriamente por un motor, un cilindro interior que es sujetado a una barra rígida de torque y el fluido se deposita en el espacio entre los dos cilindros. El torque que ejerce el fluido sobre la pared del cilindro interior lo hace rotar en forma oscilatoria mientras que la barra de torque actúa como un resorte lineal de forma que el torque generado por la barra sobre el fluido es proporcional al desplazamiento angular de la barra (13,14).



**Fig. 3.2.- Geometría de cilindros concéntricos (“Couette”).**

Las expresiones que describen las propiedades viscoelásticas de un fluido en la geometría de Couette son :

$$\frac{G''}{\omega} = \frac{-\rho BW A \operatorname{sen} \delta}{1 + A^2 - 2 A \cos \delta} \quad (3.7)$$

$$\frac{G'}{\omega} = \frac{\rho BW A (A - \cos \delta)}{1 + A^2 - 2 A \cos \delta} \quad (3.8)$$

donde  $G''$  y  $G'$  son el módulo viscoso y el módulo elástico respectivamente,  $\omega$  es la frecuencia de rotación,  $\rho$  la densidad del fluido,  $A$  la amplitud de la relación entre el movimiento del cilindro interior al cilindro exterior,  $\delta$  el ángulo de desfase entre el movimiento de los cilindros, mientras que  $B$  y  $W$  se definen por las relaciones :

$$B = (a-1)^2 R^2 \sqrt{\frac{K}{I}} \quad (3.9.a)$$

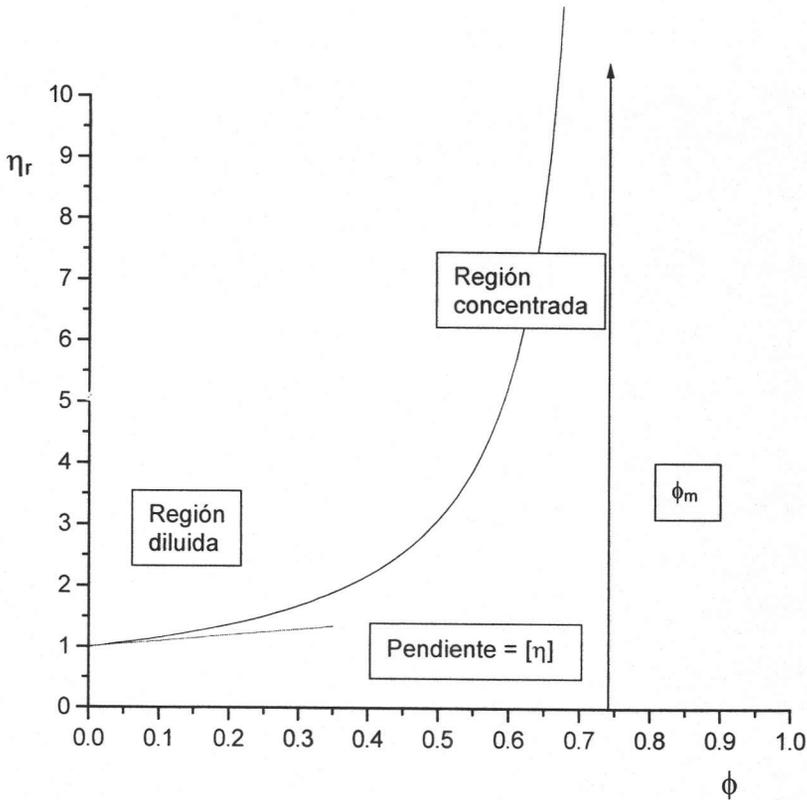
$$W = \frac{\varpi^2 - 1}{A\varpi} + \frac{\varpi}{2} \quad (3.9.b)$$

$$\varpi = \omega \sqrt{\frac{I}{K}} \quad (3.9.c)$$

donde  $I$  es el momento de inercia del cilindro interior y  $K$  es la constante de fuerza de la barra de torque, ambas cantidades son constantes propias del instrumento. La deducción de las ecuaciones 3.7, 3.8 y 3.9 es extensa por lo que no se presenta aquí y se puede encontrar en la referencia 13.

3.3.- MICROESTRUCTURA Y REOLOGÍA DE SISTEMAS DISPERSOS

El comportamiento viscoso típico de los sistemas dispersos se representa en la figura 3.3. Se distingue una región diluida ( $\phi < 0.01$ ) para la cual la viscosidad varía linealmente con la fracción volumétrica de la fase dispersa ( $\phi$ ); y una región concentrada caracterizada por el incremento exponencial de la viscosidad que diverge a una fracción volumétrica máxima ( $\phi_m$ ).



**Fig. 3.3-** Viscosidad relativa de sistemas dispersos en función de la fracción volumétrica de la fase dispersa ( $\phi$ ). La viscosidad diverge para una fracción volumétrica máxima ( $\phi_m$ ).

Cuando se aplica un esfuerzo a cualquier material, se produce una deformación. La magnitud del cambio relativo a las dimensiones originales se denomina deformación (strain). Si el material recupera sus dimensiones originales una vez que se ha retirado el esfuerzo cortante, entonces es un material elástico. Si los componentes del material pueden difundir una distancia suficiente durante el experimento, como aminorar por lo menos una parte del esfuerzo aplicado, entonces se trata de un flujo viscoso y la deformación será permanente. De lo anterior se deriva que un material sólido o fluido está caracterizado por la pérdida de energía almacenada elásticamente.

Las dispersiones coloidales diluidas ( disoluciones de polímeros, emulsiones y disoluciones de tensoactivos en concentraciones mayores a la cmc) presentan una difusión rápida de sus componentes por lo que se consideran como líquidos viscosos. Cuando las dispersiones coloidales se concentran, la difusividad puede ser reducida debido a las interacciones entre los componentes y el sistema puede mostrar un comportamiento viscoelástico. La viscosidad relativa de un sistema disperso se define como :

$$\eta_r = \frac{\eta}{\eta_0} \quad (3.10)$$

donde  $\eta$  es la viscosidad del sistema disperso y  $\eta_0$  es la viscosidad de la fase continua o disolvente.

Para describir el comportamiento viscoso de los sistemas dispersos, existen diversas relaciones en función de la fracción volumétrica, algunas son derivadas a partir de primeros principios, otras son puramente experimentales y también las hay semiempíricas.

Para sistemas diluidos ( $\phi < 0.01$ ), la viscosidad de dispersiones de partículas esféricas sin carga eléctrica fue estudiada teóricamente por Einstein (1906) (15) y derivó la siguiente expresión:

$$\frac{\eta}{\eta_0} = 1 + [\eta]\phi \quad (3.11)$$

En la ecuación (3.11)  $\eta_0$  representa la viscosidad de la fase continua o disolvente,  $\phi$  es la fracción volumétrica de la fase dispersa y la viscosidad intrínseca ( $[\eta]$ ) se define como:

$$[\eta] = \lim_{\phi \rightarrow 0} \frac{\frac{\eta}{\eta_0} - 1}{\phi} \quad (3.12)$$

La viscosidad intrínseca ( $[\eta]$ ) es un parámetro que caracteriza a los sistemas dispersos en la región diluida y es la pendiente a dilución infinita de la curva de viscosidad relativa-fracción volumétrica ( fig. 3.3); para sistemas compuestos de esferas duras sin carga eléctrica este parámetro tiene un valor de 2.5. La relación entre la viscosidad y la fracción volumétrica en la región diluida ( $\phi < 0.01$ ) se puede expresar en función de la viscosidad intrínseca para sistemas dispersos compuestos por esferas duras sin carga eléctrica :

$$\frac{\eta}{\eta_0} = 1 + 2.5\phi \quad (3.13)$$

Para sistemas concentrados existen relaciones empíricas como la de Mooney (16) que describen el incremento exponencial de la viscosidad que se presenta en la región concentrada; y la relación de Dougherty-Krieger que es obtenida como una extensión de la ecuación de Einstein. Un sistema concentrado es aquél donde existen correlaciones espaciales entre los componentes. En otras palabras, las partículas, ya sean sólidas, líquidas o unidades micelares, están interactuando entre sí. Lo anterior sucede cuando el tiempo promedio de separación superficie-superficie entre las partículas es de magnitud similar al intervalo de las fuerzas coloidales como las fuerzas electrostáticas y estéricas o de van der Waals. Cuando esto sucede, se genera una estructura tridimensional y el proceso es análogo a la licuefacción de un gas. Conforme se incrementa la concentración, se producen estructuras ordenadas como son las mesofases de cristales líquidos liotrópicos.

Relación de Mooney.

$$\frac{\eta}{\eta_0} = \exp \frac{2.5 \phi}{1 - k \phi} \quad (3.14)$$

La ecuación (3.14) corresponde a la relación propuesta por Mooney (16) que contiene un solo parámetro empírico ajustable ( $k$ ) y predice una divergencia en la viscosidad para una fracción volumétrica máxima ( $\phi_m$ ) donde :

$$\phi_m = \frac{1}{k} \quad (3.15)$$

Ecuación de Dougherty y Krieger.

La dependencia de la viscosidad en estado estacionario de un sistema coloidal concentrado como una función de la fracción volumétrica, no puede ser derivada de un análisis hidrodinámico riguroso, dada la dificultad para describir el proceso de colisión múltiple entre los cuerpos. Para partículas esféricas, una alternativa consiste en considerar un incremento diferencial en la fracción volumétrica del sistema (adición diferencial de partículas) y partir de la ecuación de Einstein en forma diferencial :

$$\frac{d\eta}{d\phi} = [\eta]^* \eta_o \quad (3.16)$$

La expresión 3.16 se puede generalizar cuando la dispersión se encuentra fuera del régimen diluido, esto es, a cualquier fracción volumétrica se tiene (15):

$$d\eta = [\eta]^* \eta^* d\phi \quad (3.17)$$

donde  $\eta$  es la viscosidad del sistema antes de la adición diferencial de partículas. Dado que las partículas en la suspensión ocupan un volúmen finito ( $V_D$ ), la adición es al "volúmen libre" del sistema ( $V_L$ ), el cual se define como el volumen total del sistema disperso ( $V_T$ ) menos el volúmen excluido de la fase dispersa ( $V_E$ ), esto es, el volumen libre del sistema disperso es el espacio disponible que puede ocupar la fase dispersa. En la región diluida el volumen libre es aproximadamente igual al volumen total del sistema disperso.

El volumen excluido por la fase dispersa ( $V_E$ ) se relaciona con su volumen ( $V_D$ ) por medio de la expresión :

$$V_D = \phi_m V_E \quad (3.18)$$

donde  $\phi_m$  es la fracción volumétrica máxima característica de un arreglo geométrico y es función del número de coordinación de la estructura, por ejemplo , para un número de coordinación de 12 , la fracción volumétrica máxima es de setenta y cuatro (  $\phi_m = 0.74$ ) para una estructura cúbica de cara centrada. Una microestructura aleatoria resulta con un número de coordinación de 8 a 10 ( $\phi_m = 0.62$ ) y finalmente para una espuma la fracción volumétrica máxima es de 1. El volumen libre es la diferencia entre el volumen total y el volumen excluido :

$$V_L = V_T - V_E \quad (3.19)$$

$$V_L = V_T - V_D / \phi_m \quad (3.20)$$

el cambio en la fracción volumétrica es :

$$\frac{dV_D}{V_L} \quad (3.21)$$

$$\frac{dV_D}{V_T - \frac{V_D}{\phi_m}} \quad (3.22)$$

reordenando la expresión (3.22) :

$$\frac{dV_D/V_T}{1 - \frac{V_D/V_T}{\phi_m}} \quad (3.23)$$

$$\frac{d\phi}{1 - \frac{\phi}{\phi_m}} \quad (3.24)$$

sustituyendo (3.24) en (3.17), la expresión diferencial para la viscosidad es :

$$\frac{d\eta}{\eta} = \frac{[\eta] d\phi}{1 - \frac{\phi}{\phi_m}} \quad (3.25)$$

Efectuando la integración de la expresión (3.25) con las condiciones límite  $\eta \rightarrow \eta_0$  cuando  $\phi \rightarrow 0$ , se obtiene :

$$\int_{\eta_0}^{\eta} \frac{d\eta}{\eta} = \int_0^{\phi} \frac{[\eta] d\phi}{1 - \frac{\phi}{\phi_m}} \quad (3.26)$$

$$\ln\left(\frac{\eta}{\eta_0}\right) = -[\eta]\phi_m \ln\left(1 - \frac{\phi}{\phi_m}\right) \quad (3.27)$$

$$\frac{\eta}{\eta_0} = \left(1 - \frac{\phi}{\phi_m}\right)^{-[\eta]\phi_m} \quad (3.28)$$

La ecuación (3.28) fue derivada por Dougherty y Krieger (15), es obtenida a partir de primeros principios y por lo tanto no contiene parámetros empíricos ajustables. El flujo no-newtoniano puede ser considerado como una variación de  $\phi_m$  con el esfuerzo aplicado. La fracción volumétrica máxima cambia si la función de distribución para la microestructura cambia y a grandes esfuerzos se puede presentar un ordenamiento bidimensional en lugar de tridimensional.

La ecuación de Dougherty y Krieger se deriva a partir de la ecuación de Einstein (3.11) por lo que debe contenerla como un caso límite ( a dilución infinita). Dado que la razón de la fracción volumétrica a la fracción volumétrica máxima ( $\phi/\phi_m$ ) es siempre menor a uno, entonces la ecuación (3.28) se puede expandir en la forma de la serie binomial de Newton :

$$\left(1 - \frac{\phi}{\phi_m}\right)^{-[\eta]\phi_m} = 1 + ([\eta]\phi_m)\left(\frac{\phi}{\phi_m}\right) - \frac{([\eta]\phi_m)(1+([\eta]\phi_m))}{2}\left(\frac{\phi}{\phi_m}\right)^2 + \dots \quad (3.29)$$

En la región diluida ( $\phi < 0.01$ ) únicamente el término lineal es significativo por lo que el resto de los términos se pueden despreciar :

$$\left(1 - \frac{\phi}{\phi_m}\right)^{-[\eta]\phi_m} = 1 + ([\eta]\phi_m)\left(\frac{\phi}{\phi_m}\right), \text{ para } \phi < 0.01 \quad (3.30)$$

De (3.28) y (3.30) :

$$\frac{\eta}{\eta_0} = 1 + ([\eta]\phi_m)\left(\frac{\phi}{\phi_m}\right) \quad (3.31)$$

$$\frac{\eta}{\eta_0} = 1 + [\eta]\phi \quad (3.32)$$

### 3.4.- DETERMINACIÓN DE FASES CÚBICAS POR VISCOSIMETRÍA.

#### FUNDAMENTO

Para una composición fija de Poloxamero 407 (F127) en solución acuosa, al incrementarse la temperatura se presenta un proceso de agregación en el que se forman micelas de tipo esférico a partir de una fase líquida isotrópica ( $L_1$ ). La fase líquida  $L_1$  se comporta como un fluido newtoniano y está formada por cadenas de copolímero completamente disueltas. Al aumentar el número de micelas esféricas, se incrementa la fracción volumétrica del polímero y macroscópicamente se observa un aumento en la viscosidad de la disolución. El proceso de agregación termina en la formación de una fase cúbica (un cristal líquido liotrópico) con una fracción volumétrica máxima ( $\phi_m$ ). La fase cúbica ( $I_1$ ) es un material viscoelástico.

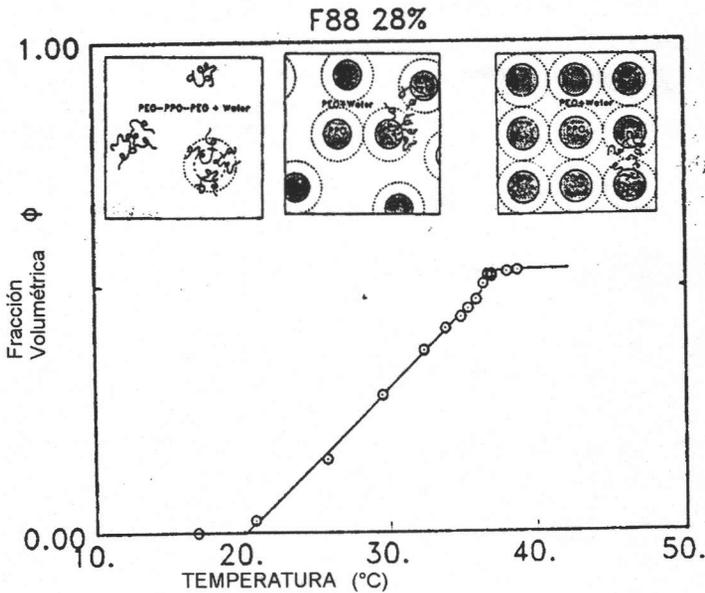
#### EXPERIMENTOS DE DISPERSIÓN.

Los experimentos de dispersión efectuados por Mortensen y colaboradores (12) han proporcionado información sobre la estructura de las disoluciones acuosas de Poloxameros. Inicialmente estudiaron el  $EO_{26}-PO_{39}-EO_{26}$  (Pluronic P85) y el  $EO_{103}-PO_{39}-EO_{103}$  (Pluronic F88).

Conforme se incrementa la temperatura, el PPO aumenta su carácter hidrofóbico propiciando la formación de agregados micelares. El equilibrio entre unimeros y micelas se desplaza hacia las micelas con el incremento de temperatura. Al aumentar la temperatura o concentración de polímero, las interacciones entre micelas se vuelven más importantes y se generan correlaciones más pronunciadas en los patrones de SANS. Al mismo tiempo, la región de dispersión para los valores de  $q$  (vector de dispersión) más grandes, permanece sin cambio, mostrando que **la estructura individual de las micelas no cambia mientras el número de micelas se incrementa (12).**

Mortensen y Pedersen (1993) (12) desarrollaron una aproximación para modelar los resultados experimentales de SANS para disoluciones acuosas de Poloxameros basada en un modelo monodisperso de esfera dura con la aproximación de Percus-Yevick para el factor de estructura y un factor de forma que depende de un núcleo esférico denso. El radio de micela,  $R$ , el radio de interacción de esfera dura,  $R_{HS}$ , y la fracción volumétrica de esfera dura,  $\Phi$ , se pueden obtener de este modelo.

Mortensen y Brown (1993) (12) emplearon dispersión de luz dinámica y SANS para investigar el proceso de gelación a partir de micelas en forma de esferas o bastones en varios elementos de la serie Poloxameros ( $\text{PEO}_x\text{PPO}_y\text{PEO}_x$ ). En todos los copolímeros que estudiaron la longitud de la cadena hidrofóbica fue de 39 unidades ( $y=39$ ), mientras que la cadena hidrofílica se varió de  $x=6$  (L81), 26 (P85), 61 (F87) y 103 (F88). El radio del núcleo y el radio de interacción de esfera dura fueron determinados usando un modelo de micelas de interacción de esfera dura. La figura 3.3 muestra algunos de los resultados obtenidos por Mortensen et al (12).



**Fig. 3.3** Representación esquemática de la fracción volumétrica vs temperatura para una disolución acuosa de F88 al 28% (12).

Para describir el comportamiento de la viscosidad de las disoluciones de Poloxamero 407 en agua es posible emplear la ecuación de Dougherty-Krieger (ec. 3.27) basada en el modelo de esfera dura (15).

$$\frac{\eta}{\eta_0} = \left( 1 - \frac{\phi}{\phi_m} \right)^{-[\eta]\phi_m} \quad (3.28)$$

La ecuación (3.28) depende de la fracción volumétrica de esfera dura que sólo puede ser calculada a partir de datos de dispersión. Por otra parte se puede apreciar de la figura 3.3, que la fracción volumétrica depende linealmente de la temperatura :

$$\phi = c * T + d \quad (3.33)$$

Donde c y d son constantes. La fracción volumétrica máxima  $\Phi_m$  se alcanza cuando se forma el cristal líquido ( fase cúbica) a una temperatura característica  $T_{gel}$  :

$$\phi_m = c * T_{gel} + d \quad (3.34)$$

Sustituyendo (3.33) y (3.34) en (3.28) se obtiene :

$$\frac{\eta}{\eta_0} = \left[ \frac{c}{\phi_m} (T_{gel} - T) \right]^{-[\eta]\phi_m} \quad (3.35)$$

La ecuación (3.32) relaciona la viscosidad de la disolución en función de la temperatura para una concentración constante de copolímero. Los parámetros  $[\eta]$  y  $\phi_m$  se obtienen del experimento, mientras que  $c$  es un parámetro empírico. La ecuación (3.35) permite describir la viscosidad de las disoluciones de Poloxamero 407 en función de la temperatura y predice una divergencia en la viscosidad a una temperatura característica  $T_{gel}$ . Para efectos de ajuste de datos experimentales se hará referencia a la siguiente ecuación :

$$\frac{\eta}{\eta_0} = \frac{a}{(T_{gel} - T)^b} \quad (3.36)$$

definiendo :

$$a = \left( \frac{c}{\phi_m} \right)^{[\eta]\phi_m} \quad (3.37)$$

$$b = [\eta]\phi_m \quad (3.38)$$

## COMPORTAMIENTO VISCOSO

La figura 3.4 muestra el comportamiento viscoso que presentan las disoluciones acuosas de Poloxamero 407. La transición de fase  $L_1 \rightarrow I_1$  está caracterizada por el siguiente comportamiento viscoso: la fase líquida isotrópica ( $L_1$ ) es **Newtoniana y poco viscosa**; al iniciarse el proceso de agregación la fracción volumétrica de las micelas aumenta y se presenta un fuerte incremento de la viscosidad con la temperatura: se inicia la formación de  $I_1$  y la viscosidad en esta transición de fase se puede describir por la ecuación (3.36); cuando  $I_1$  está completamente formada, el material es viscoelástico.

La figura 3.4 muestra la aplicación del método de determinación de fases cúbicas por viscosimetría: en la fase  $L_1$  la viscosidad varía poco con la temperatura y a estos datos se ajusta una línea recta; para el resto de los datos se emplea la ecuación (3.36); la temperatura donde se intersectan estas tendencias es la temperatura a la que se produce el proceso de agregación y empieza la formación de la fase  $I_1$ . Cuando el material deja de ser Newtoniano la formación de  $I_1$  es completa.

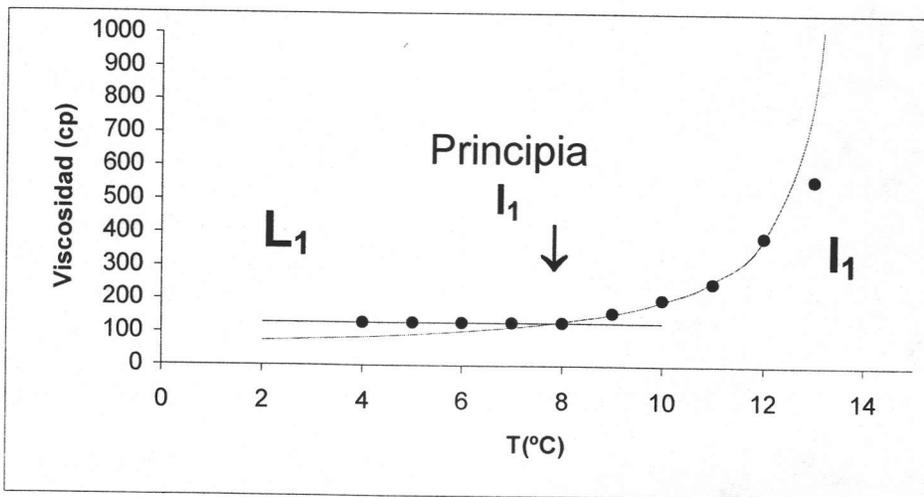


Fig. 3.4. Disolución acuosa de Poloxamero 407 al 25% en peso y 5% en peso de Propilenglicol.

## CAPÍTULO IV

### 4.1 .-Desarrollo experimental.

El objetivo principal de este trabajo consiste en obtener un sistema estable formado por una fase de gel ( cristal líquido liotrópico cúbico ) que contenga al fármaco Ibuprofeno en una concentración del 5 % en peso. El sistema obtenido, un gel farmacéutico de administración tópica que permita la permeación del fármaco a través de la piel. En la primera etapa del trabajo experimental se caracterizó el sistema  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  (Poloxamero 407)- agua, ya que sería el vehículo que contendría al fármaco. El sistema ya ha sido reportado por Wanka et al (18) y aquí solo se estudió la región de concentración y temperatura de interés para desarrollar una forma farmacéutica en gel. El equilibrio de fases reportado por Wanka está descrito por una curva de gelación con pendiente negativa que segrega la existencia de una fase líquida isotrópica y una fase de cristal líquido liotrópico cúbico (gel).

El material gelante seleccionado, fue el copolímero de etileno-propileno con la estructura:  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  (Poloxamero 407), con base en sus características (capítulo II, secc. 2.2) y la cantidad de trabajos reportados sobre sus propiedades fisicoquímicas (19,20,21). El porcentaje de óxido de etileno correspondiente a este tensoactivo es del 70% mientras que el peso molecular típico de la cadena de óxido de propileno es de 4000, está composición hace que su toxicidad sea de las más bajas respecto a los demás elementos de la serie y que pueda formar geles claros a temperatura ambiente en concentraciones tan bajas ( en comparación con otros tensoactivos no iónicos) como el 20% en peso. No se efectuó caracterización química del material y sólo se cuenta con el certificado de análisis del productor donde se indica pH, punto de enturbiamiento, color (APHA), % de humedad y peso molecular. Los cosolventes utilizados fueron Etanol absoluto y Propilenglicol grado reactivo de la marca J.T. Baker. El agua fue destilada y desionizada.

El fármaco empleado fue el Ibuprofeno Grado USP. Su apariencia es la de un polvo blanco, es ligeramente soluble en agua y se clasifica como un antiinflamatorio no esterooidal empleado para el tratamiento de artritis, fiebre, dismenorrea, inflamación ,dolor de espalda, dental, muscular y menstrual, entre otros (22).

El papel fundamental de los antiinflamatorios no esteroideos es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). En los años 90 se puso en claro la presencia de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que actúa enzimáticamente en la mediación y la producción del metabolito del ácido araquidónico y que actúa en el sitio de la inflamación, pero no en todos los tejidos normales, como en la mucosa gástrica normal (donde la COX-1 es expresada). La información obtenida de la actividad de la COX-2 en la fisiología normal, es que actúa en el desarrollo y en la reproducción biológica. La habilidad de los antiinflamatorios no esteroideos es la de suprimir la inflamación en relación con la habilidad de la inhibición del ácido araquidónico y sus metabolitos (23).

Nombre químico del Ibuprofeno : ácido p-isobutil-hidratrópico.

Estructura :

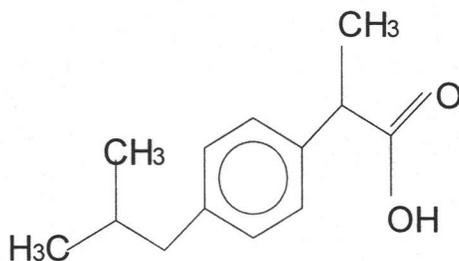


Fig. 4.1 Estructura química del Ibuprofeno.

#### 4.2.-Diagrama de fases $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$ - agua.

Las técnicas experimentales que se emplean para la caracterización de fases de cristales líquidos liotrópicos se basan en las propiedades de birrefringencia que presentan y sólo son útiles para fases lamelares y hexagonales pero no para fases cúbicas ya que no presentan birrefringencia. Las fases cúbicas presentan una mayor viscosidad que las fases lamelares y hexagonales. Una técnica típica empleada para la identificación de fases de cristales líquidos birrefringentes consiste en hacer incidir luz polarizada a través de la fase anisotrópica e identificar los cristales. En el caso del sistema  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  - agua la técnica de luz polarizada no es efectiva porque la fase de cristal líquido que presenta es cúbica y por lo tanto ópticamente isotrópica. Lo anterior se verificó al preparar una disolución cuya concentración estuviera dentro de la región de cristal líquido, según Wanka, y probar su actividad óptica con lentes polarizados; la muestra no presentó capacidad para polarizar la luz.

La alternativa experimental para el estudio el sistema  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  /agua fue la medición de la viscosidad ya que la fase líquida isotrópica presenta una viscosidad relativamente baja mientras que la fase cúbica se caracteriza por su alta viscosidad. Se prepararon cinco disoluciones acuosas de Poloxamero 407 en el intervalo de 15 a 25 % en peso colocando en vasos de precipitados de 50 ml la cantidad correspondiente de agua destilada y deionizada, manteniéndola en refrigeración a 5 °C y posteriormente agregando el tensoactivo hasta la disolución total, los componentes fueron pesados con una balanza marca Mettler PM 400. La solubilidad del polímero en agua es dependiente de la temperatura y se incrementa a temperaturas de entre 5 y 10°C ; si se intenta la disolución a temperatura ambiente, se forman grumos que se disuelven en tiempos de horas aún con agitación. Las disoluciones se deben agitar suavemente para evitar la formación excesiva de espuma que dificulta las mediciones de viscosidad.

Cada disolución fue vertida en un recipiente enchaquetado de vidrio por el cual fluía agua de un baño de temperatura controlada a 5°C (Brinkmann, modelo LAUDA K-2/R) con precisión de  $\pm 0.01^\circ\text{C}$ ; posteriormente se sumergió en la muestra el husillo # 3 del viscosímetro Brookfield LVT ajustado a 60 RPM. La viscosidad se midió a diferentes temperaturas en intervalos donde se presenta la transición de fases. Las condiciones empleadas en el viscosímetro fueron constantes ya que se verificó que en el estado de fase líquida las disoluciones son newtonianas. La región de transición se identificó cuando la disolución presenta un incremento exponencial en la viscosidad y finalmente muestra un comportamiento pseudoplástico y reopéctico en fase de gel.

Concentraciones :

Poloxamero 407 (% en peso)	Intervalo de temperatura ( $^\circ\text{C}$ )
15.0	23-31
17.5	16-27
20.0	10-22
22.5	6-20
25.0	11-16

### 4.3.- Efecto de terceros componentes.

La presencia de terceros componentes en las disoluciones acuosas de tensoactivos modifica propiedades como la viscosidad , temperatura de gelación , intervalos de existencia de fases , concentración micelar crítica y propiedades viscoelásticas, entre otras. Determinar el efecto de terceros componentes en las propiedades de las disoluciones acuosas del Poloxamero 407, permitirá modular las propiedades del sistema gel-fármaco por medio de la adición de cosolventes.

**Etanol.** Preparación de soluciones con 15 % en peso de polímero: se mantuvo el agua a temperatura de 5°C y con agitación lenta se fue adicionando el polímero. Una vez disuelto todo el polímero se agregó el etanol y se mantuvo la agitación lenta por 20 minutos. Las muestras fueron mantenidas a 10°C para evitar la evaporación excesiva del disolvente y posteriormente se midió la viscosidad de cada solución a diferentes temperaturas.

Composiciones:

Poloxamero 407 (%peso)	Agua (%peso)	Etanol (%peso)
15	80	5
15	75	10
15	70	15
15	65	20

**Propilenglicol.** Se prepararon las siguientes mezclas y se estudiaron de igual forma a las compuestas con etanol.

Composiciones:

Poloxamero 407 (%peso)	Agua (%peso)	Propilenglicol (%peso)
15	80	5
15	75	10
15	70	15
15	65	20

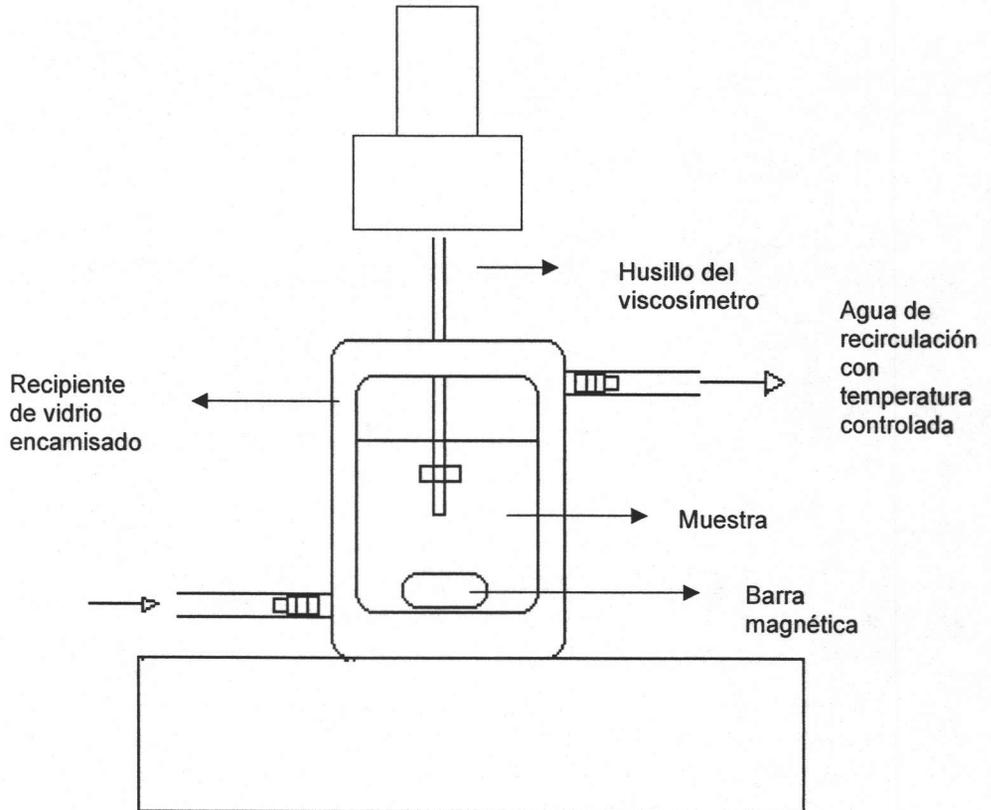


Fig. 4.2 Esquema experimental para la determinación de viscosidad.

### 4.3- Diagrama de fases pseudobinario (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> / Agua-5% Ibuprofeno•Na

El diagrama de fases pseudobinario (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub>/ Agua-5%Ibuprofeno Na se investigó para establecer una región de temperatura y concentración donde existiera la fase de cristal líquido (gel) conteniendo al fármaco.

#### Solubilización del fármaco (Ibuprofeno).

La solubilidad del fármaco en agua a pH inferior a 7 es muy baja (< 10.1 g/L, (22)) y la concentración requerida para lograr un efecto terapéutico vía oral es de 600-1800 mg al día (22), por lo que se fijó la concentración de 5% en peso de fármaco en el gel. El Poloxamero 407 tiene la capacidad de solubilizar pequeñas cantidades de materiales orgánicos insolubles en agua debido a su carácter como tensoactivo, por lo anterior se determinó la cantidad de fármaco que puede disolver el sistema tensoactivo-agua y se encontró que es inferior al 0.5% en peso de fármaco, para concentraciones mayores el fármaco precipita en la disolución. Posteriormente se intentó emplear cosolventes para lograr la disolución del fármaco; en etanol el Ibuprofeno es muy soluble (60-70 % p/v a 20°C, (22)) pero al incorporarse a la disolución acuosa de tensoactivo el fármaco precipita. Se preparó una disolución 1 N de Hidróxido de Sodio, se colocó en un vaso de precipitados de 100 ml (tarado sobre una balanza Mettler) el equivalente al 95% del volumen de NaOH 1 N necesario para neutralizar el 5% en peso de fármaco, se registró el peso de este volumen y posteriormente se adicionó la masa de fármaco correspondiente al 5% en peso final en la disolución. La reacción se mantuvo en agitación con una barra magnética hasta observar que el Ibuprofeno ya no se disolvía más, en estas condiciones casi todo el fármaco se neutraliza y la disolución se mantiene a 5°C para iniciar la adición de Poloxamero 407 que solubiliza el fármaco que no reaccionó. Con el método descrito aquí se obtienen soluciones claras, transparentes y con fármaco disuelto en forma de sal sódica al 5% en peso.



Fig. 4.3 Reacción de neutralización del Ibuprofeno.

Para caracterizar el diagrama de fases pseudobinario (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> / agua-5% en peso Ibuprofeno sódico , se prepararon las siguientes disoluciones de acuerdo con el método :

Poloxamero 407 (% peso)	Agua (%peso)	Ibuprofeno•Na (%peso)
15	80	5
20	75	5
25	70	5
30	65	5
35	60	5

y se efectuó un barrido de temperatura con un reómetro de deformación controlada modelo ARES de TA, en la región viscoelástica lineal con las siguientes condiciones experimentales:

Concentración Poloxamero 407 (% peso)	Frecuencia (Hz)	Deformación (%)	Intervalo de temperatura (°C)	Geometría
15	1	10	5-40	Doble pared
20	1	10	5-50	Doble pared
25	1	10	5-50	Doble pared
30	1	0.51	5-40	Doble pared
35	1	0.51	0-27	Doble pared

## CAPÍTULO V

5.1.-Diagrama de fases (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> /agua.

La transición de fases para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> a concentración constante, se promueve al incrementar la temperatura y está caracterizada por un aumento exponencial en la viscosidad de la fase líquida isotrópica que finaliza en la formación de un cristal líquido liotrópico cúbico (gel). La fase isotrópica es un líquido claro, newtoniano y de baja viscosidad que se incrementa linealmente con la temperatura. La fase de cristal líquido presenta alta viscosidad, es pseudoplástica, reopéctica y tiene propiedades viscoelásticas. La caracterización de la transición de fases por viscosimetría consiste en la medición de la viscosidad de una disolución de concentración constante a diferentes temperaturas, desde la fase líquida isotrópica hasta la fase de cristal líquido; en una curva típica de viscosidad vs temperatura se identifica una región lineal que corresponde a la fase líquida isotrópica, al incrementarse la temperatura se presenta una zona de transición donde la viscosidad aumenta exponencialmente, la disolución continúa siendo newtoniana y finalmente la temperatura de gelación (a la cual el material presenta propiedades viscoelásticas) se determina al verificar que la muestra abandona el comportamiento newtoniano y adquiere un flujo pseudoplástico y reopéctico.

Con la técnica de viscosimetría es posible caracterizar la región de la fase líquida isotrópica, la región de transición y la temperatura de gelación, pero no la fase de cristal líquido porque ésta es viscoelástica y la aplicación de un esfuerzo continuo no permite evaluar las propiedades elásticas de un material. La técnica apropiada para la caracterización de la fase de cristal líquido consiste en producir un flujo oscilatorio de baja amplitud, que se puede efectuar en un reómetro.

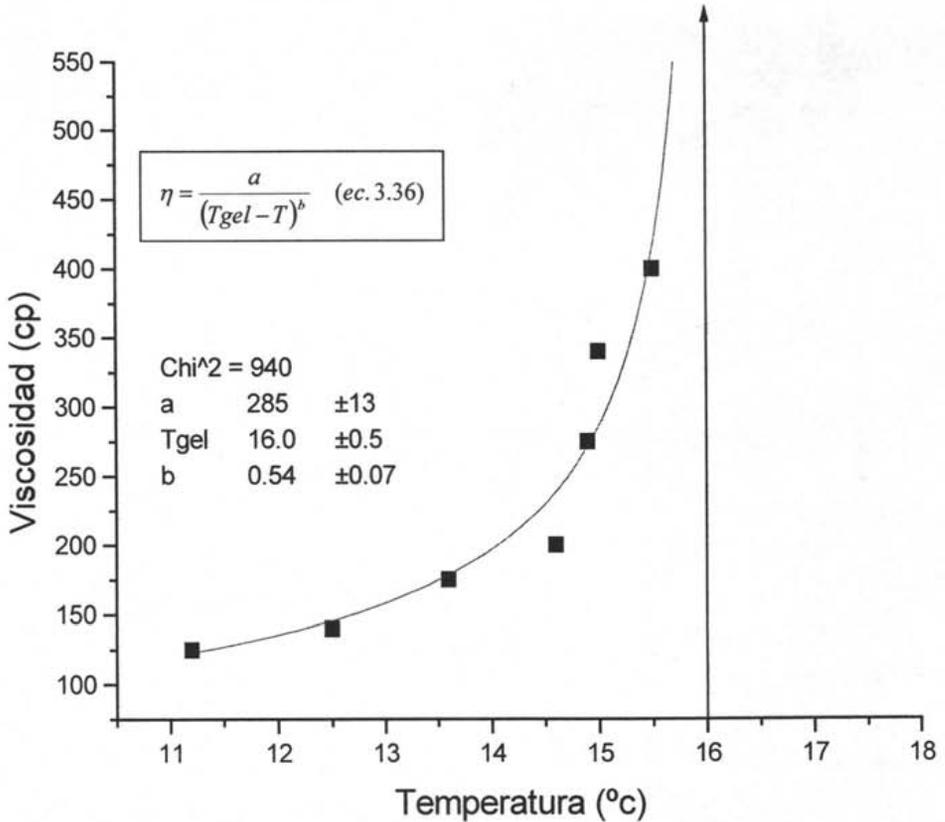
En el tratamiento de datos experimentales se realiza un ajuste en la región de transición utilizando la temperatura de gelación determinada experimentalmente y la ecuación 3.36 (ver cap. 3, secc. 4):

$$\frac{\eta}{\eta_0} = \frac{a}{(T_{gel} - T)^b} \quad (3.36)$$

del ajuste se obtienen los parámetros a y b.

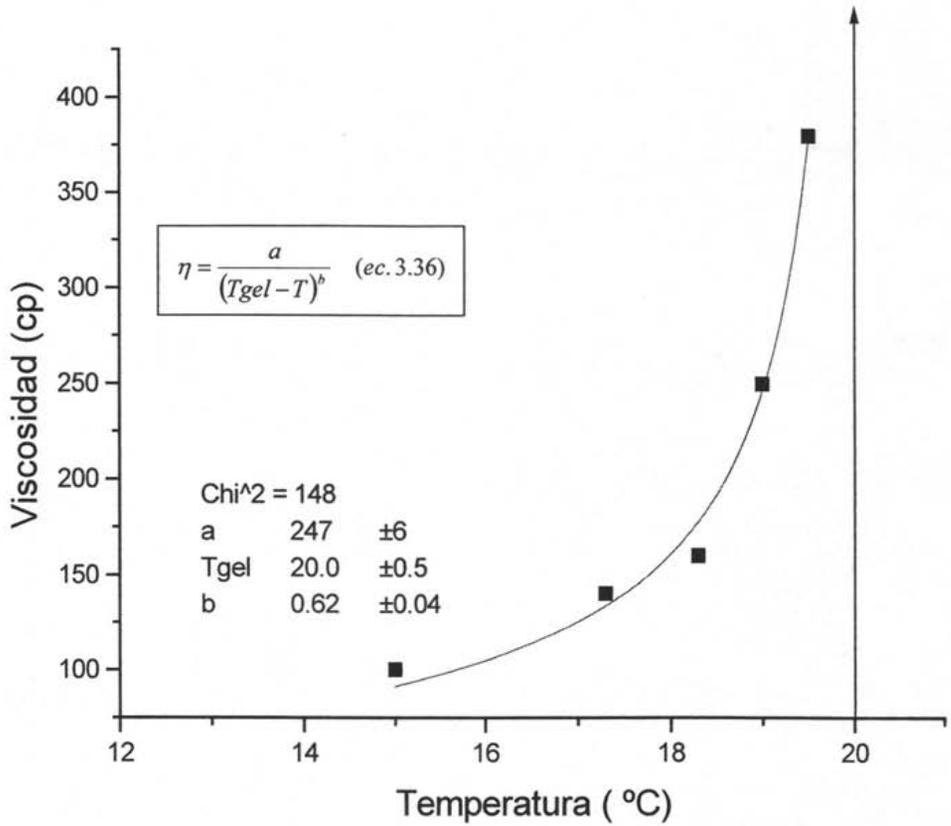
**TABLA 5.1 Resultados de viscosidad en función de la temperatura para disoluciones acuosas de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub>.**

25%peso		22.5%peso		20.0%peso		17.5%peso		15.0%peso	
T(°C)	μ (cp)	T(°C)	μ (cp)	T(°C)	μ (cp)	T(°C)	μ (cp)	T(°C)	μ (cp)
10.0	115	6.0	100	10.0	50	16.0	50	23.0	100
11.2	125	8.0	100	14.0	80	20.0	60	24.0	100
12.5	140	12.0	100	17.0	70	21.0	60	25.0	100
13.6	175	15.0	100	18.0	75	22.0	75	26.0	100
14.6	200	17.3	140	19.0	120	23.0	100	27.0	100
14.9	275	18.3	160	20.0	150	24.0	120	28.0	130
15.0	340	19.0	250	21.0	210	25.0	140	29.0	150
15.5	400	19.5	380	21.5	290	26.0	200	30.0	300
16.0	GEL	20.0	GEL	22.0	GEL	27.0	GEL	30.5	GEL



**Fig. 5.1. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 25 % en peso (Tabla 5.1).**

La temperatura de gelación, para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 25% en peso se determinó experimentalmente verificando que la muestra presenta un flujo pseudoplástico y se indica en la figura 5.1 (línea vertical). La ecuación 3.36 predice una divergencia en la viscosidad a la temperatura de gelación.



**Fig. 5.2. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 22.5 % en peso (Tabla 5.1).**

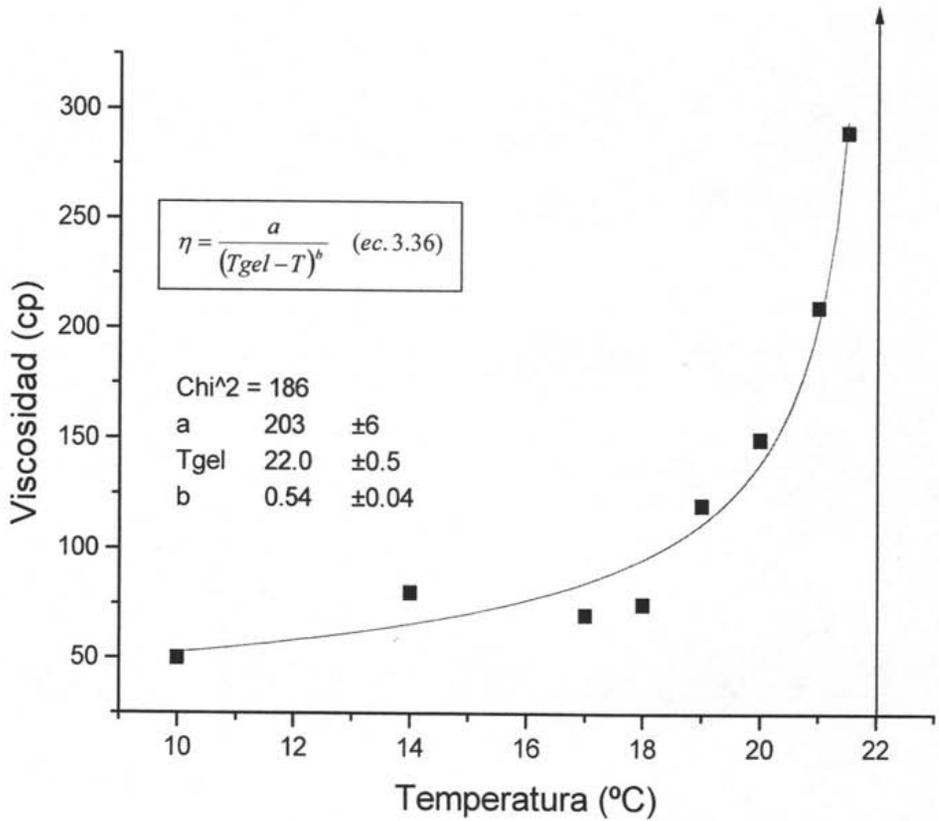
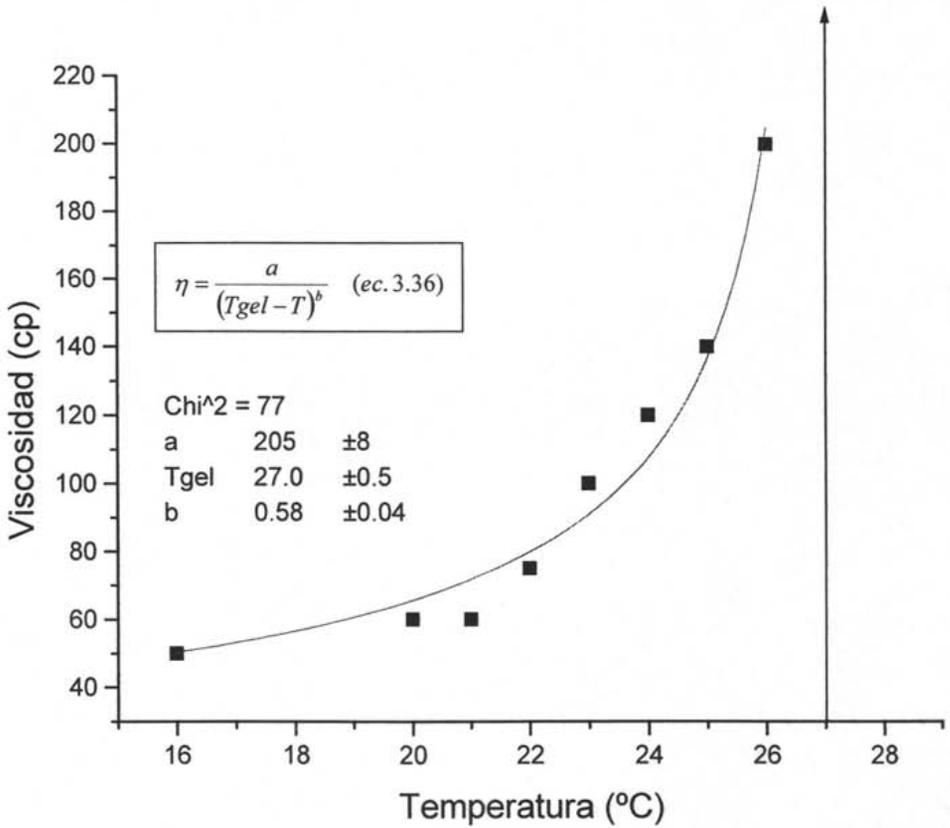


Fig. 5.3. Datos de viscosidad y curva de ajuste ( ec. (3.24) ) para una disolución acuosa de Poloxamero 407 al 20 % en peso (Tabla 5.1).



**Fig. 5.4. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 17.5 % en peso (Tabla 5.1).**

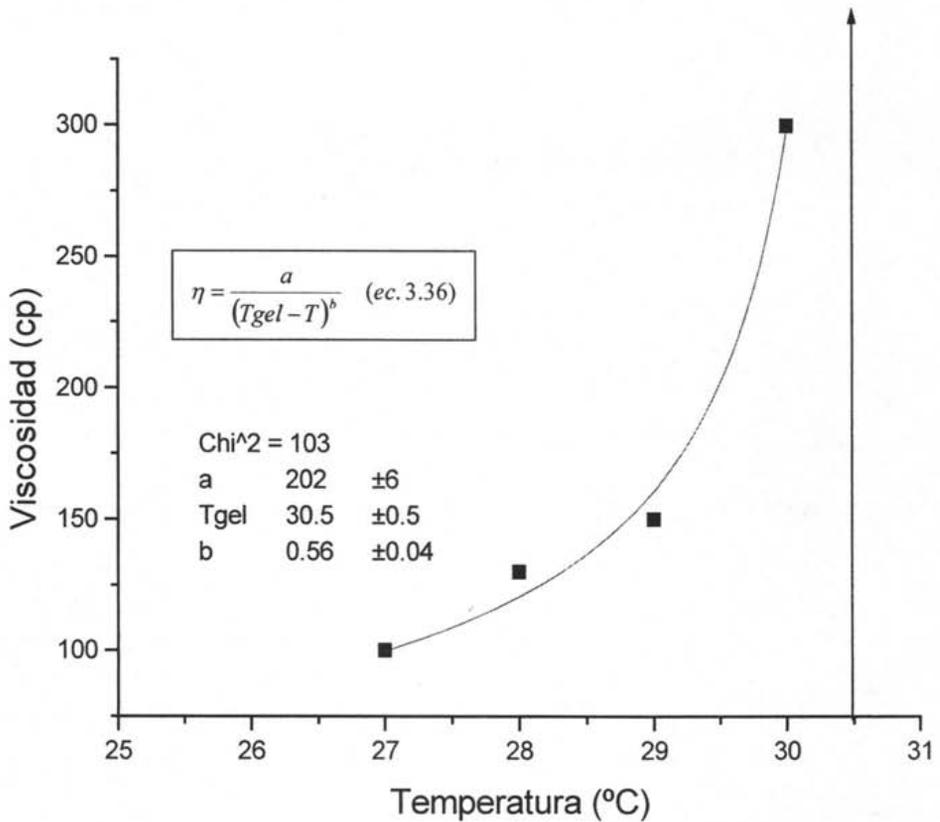
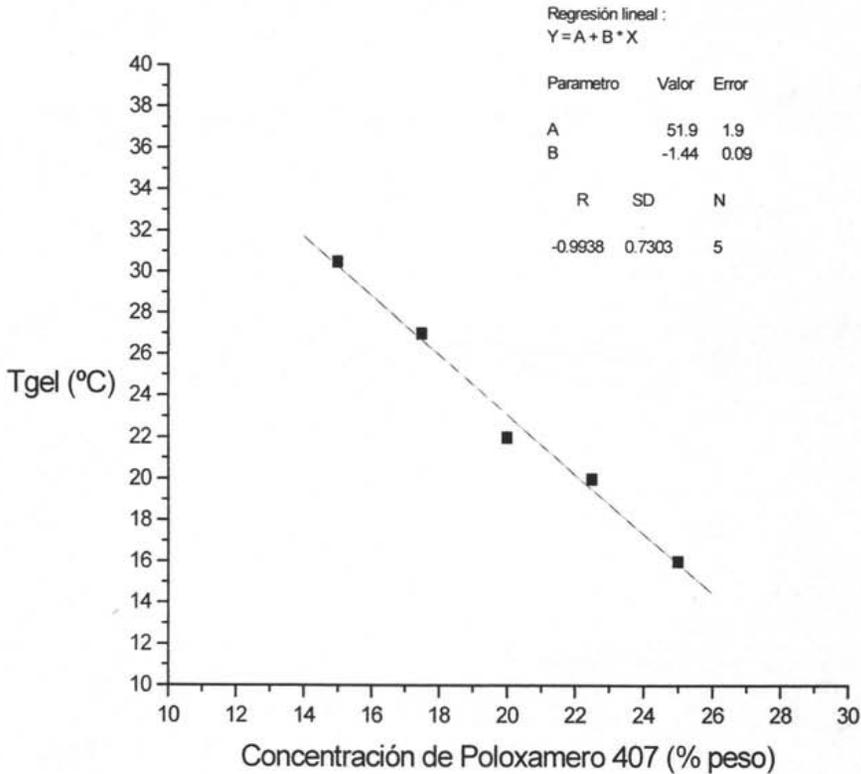


Fig. 5.5. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 15 % en peso (Tabla 5.1).

TABLA 5.2  
 Parámetros de la ecuación (3.36) en función de  
 la concentración de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$ .

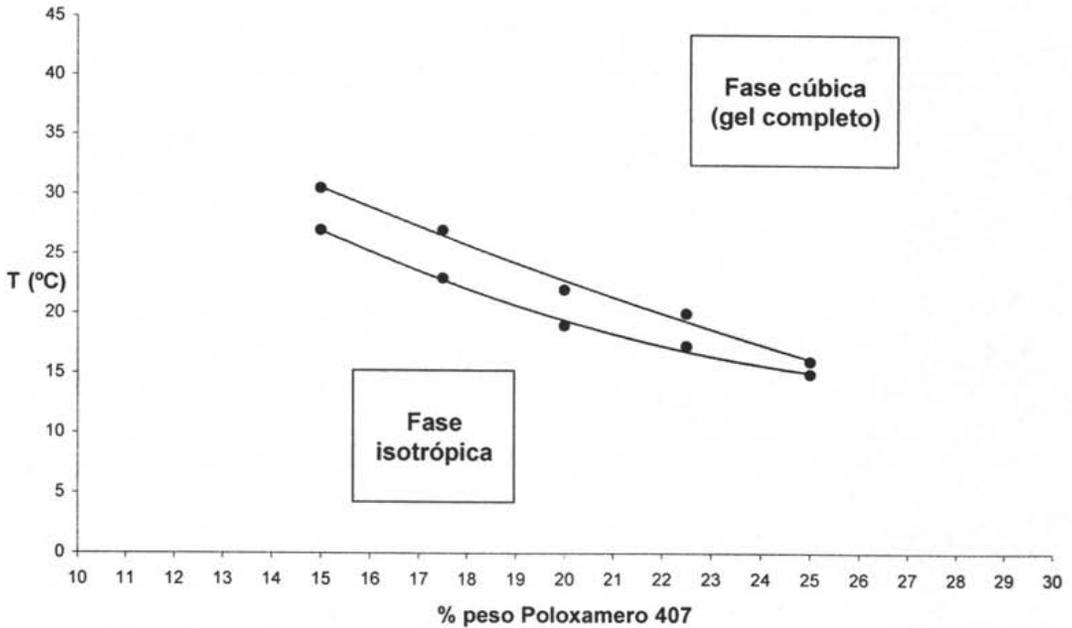
Concentración de Poloxamero (% peso)	a (cp)	Error (cp)	Tgel (°C)	Error (°C)	b	Error
25.0	285	±13	16.0	±0.5	0.54	±0.07
22.5	247	±6	20.0	±0.5	0.62	±0.04
20.0	203	±6	22.0	±0.5	0.54	±0.04
17.5	205	±8	27.0	±0.5	0.58	±0.04
15.0	202	±6	30.5	±0.5	0.56	±0.04

El parámetro (a) presenta una tendencia a decrecer conforme disminuye la concentración de tensoactivo y llega a un valor límite de alrededor de 200 cp para concentraciones inferiores al 20% en peso. El comportamiento del parámetro (b) indica su independencia de la concentración de Poloxamero; las diferencias no son significativas considerando los errores correspondientes (tabla 5.2). El parámetro (b) está definido por la ecuación (3.38) y depende de la viscosidad intrínseca ( $[\eta]$ ) y la fracción volumétrica máxima ( $\phi_m$ ); la viscosidad intrínseca de la ecuación (3.38) se relaciona con el peso molecular de los agregados micelares cuando su concentración tiende a cero (no la concentración del tensoactivo), al respecto los resultados reportados por Wanka et al (18) indican que en el proceso de micelización los agregados aumentan en número pero no en peso molecular, lo anterior implica que la viscosidad intrínseca de los agregados debe ser constante e independiente de la concentración de tensoactivo. Por otra parte el parámetro  $\phi_m$  está definido por la estructura de los agregados micelares y su arreglo geométrico. Si una fase es efectivamente un cristal líquido liotrópico, entonces presentará un arreglo específico de los agregados y la fracción volumétrica máxima será una propiedad de fase independiente de la concentración de tensoactivo. Finalmente si la viscosidad intrínseca del sistema es independiente de la concentración y la fracción volumétrica máxima es una propiedad de fase, entonces el parámetro (b) de la ecuación (3.38) debe ser constante como lo indican los resultados.



**Fig. 5.6** Parámetro Tgel de la ecuación (3.42) en función de la concentración de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$ .

La temperatura de gelación (Tgel) se abate con el incremento de la concentración de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  y la tendencia está de acuerdo con el diagrama de fases reportado por Wanka et al (18) para el sistema Poloxamero 407 – Agua (Fig.5.8). Con la técnica de viscosimetría sólo es posible caracterizar la zona de transición de fases desde un líquido isotrópico de baja viscosidad hasta un cristal líquido liotrópico cúbico (gel), pero una vez que el gel está completamente formado no se pueden medir sus propiedades viscoelásticas con un instrumento de esfuerzo continuo sin alterar la estructura, sin embargo es suficiente para determinar un intervalo de temperatura de transición de las disoluciones.



**Fig. 5.7 Diagrama parcial de fases (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> / Agua (por viscosimetría).**

El diagrama de fases Poloxamero 407/ agua obtenido por viscosimetría muestra que la temperatura de gelación se abate al incrementarse la concentración de polímero ; este resultado está de acuerdo con el diagrama de fases reportado por Wanka et al (18) y define una región de temperatura y composición donde se presenta una transición de fases : desde un líquido claro isotrópico hasta una fase de cristal líquido liotrópico cúbico (gel). Este comportamiento es inverso al que presentan otros tensoactivos en disolución acuosa como los alcoholes etoxilados (Figs. 1.2 y 1.3) y a diferencia de estos, la formación de cristales líquidos se presenta a concentraciones más bajas comparativamente.

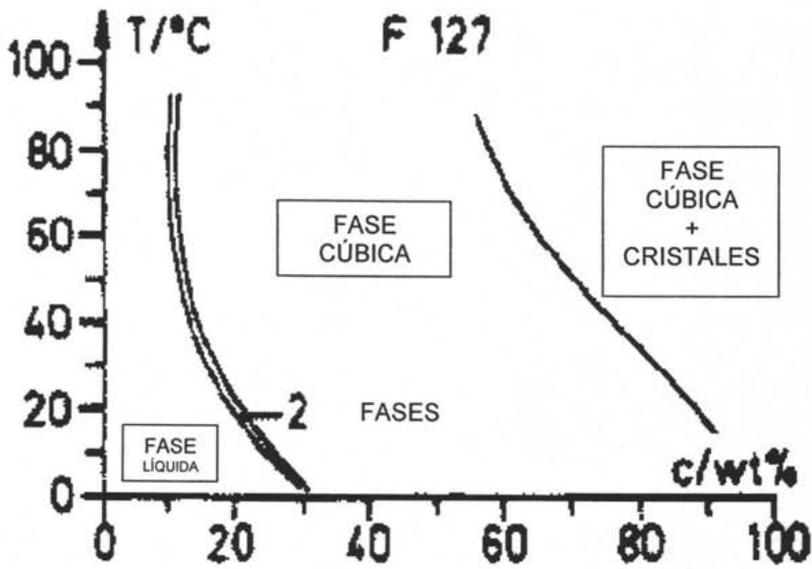


Fig. 5.8 Diagrama de fases  $(\text{OE})_{69}\text{-(OP)}_{106}\text{-(OE)}_{69}$  / Agua. (Wanka et al (18))

## 5.2.- Efecto de terceros componentes.

Etanol

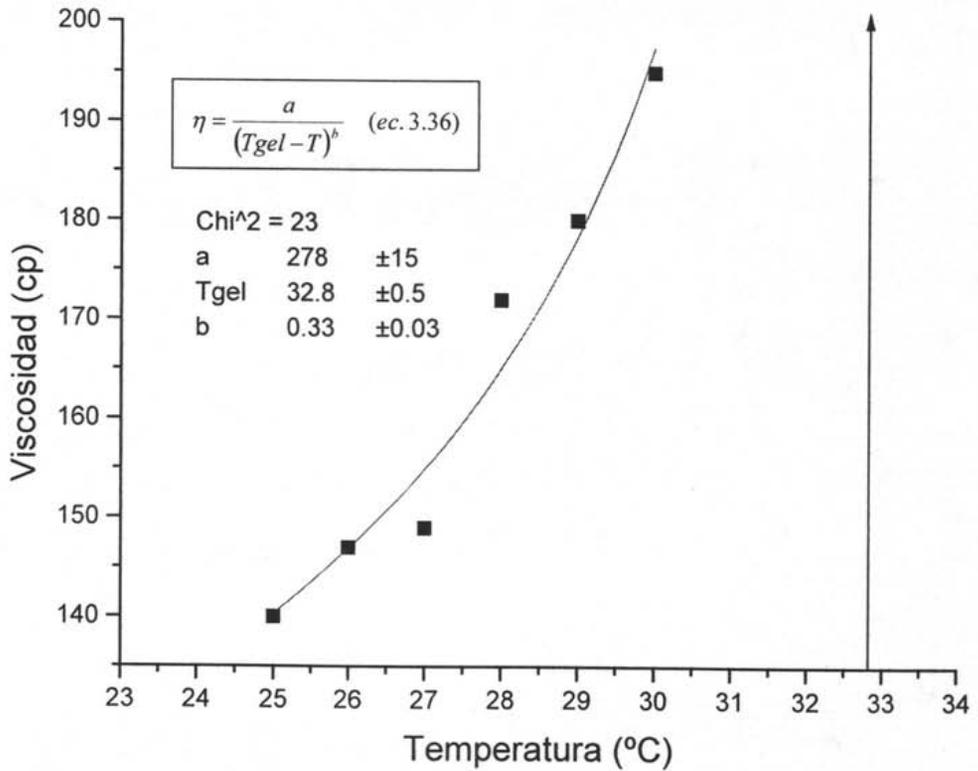


Fig. 5.9. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 15 % en peso y 5% en peso de etanol .

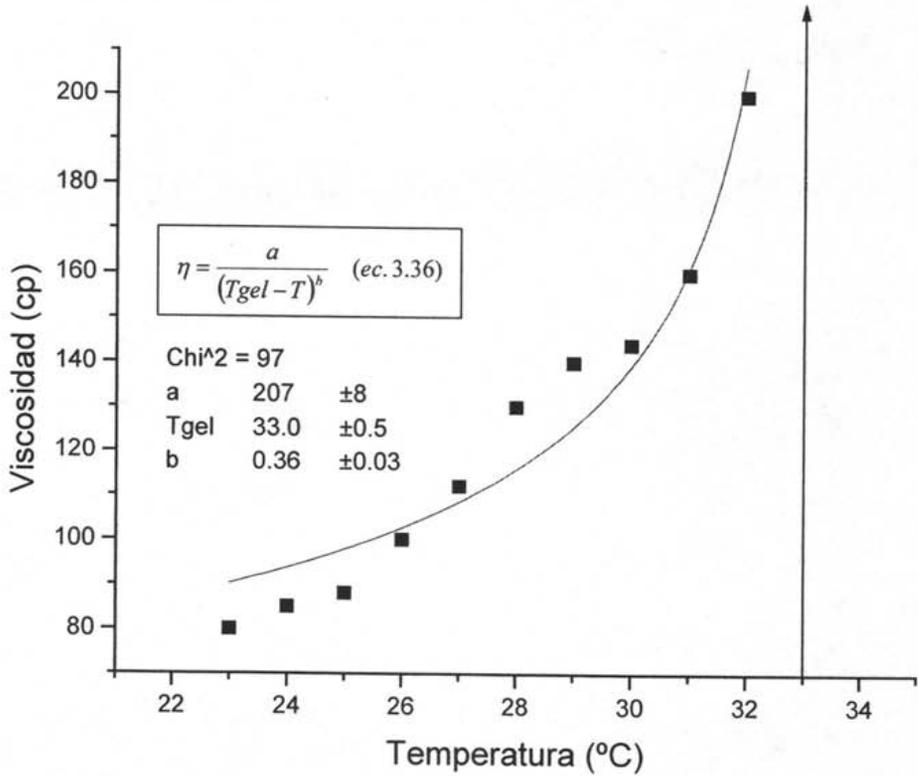


Fig. 5.10. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 15 % en peso y 10% en peso de etanol .

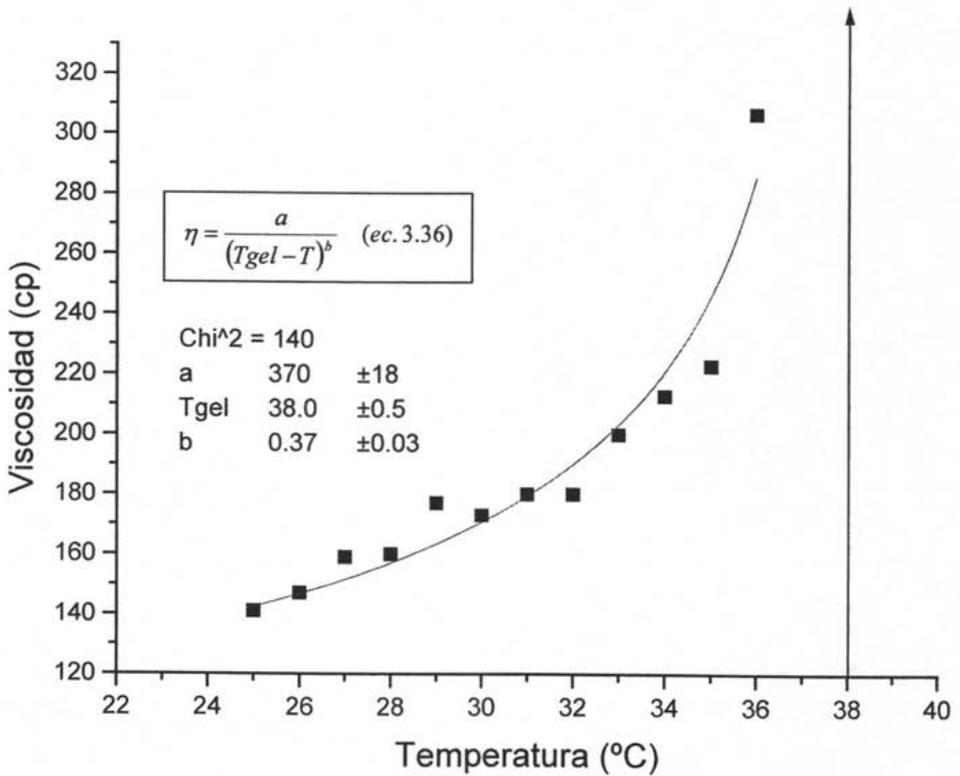


Fig. 5.11. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 15 % en peso y 15% en peso de etanol .

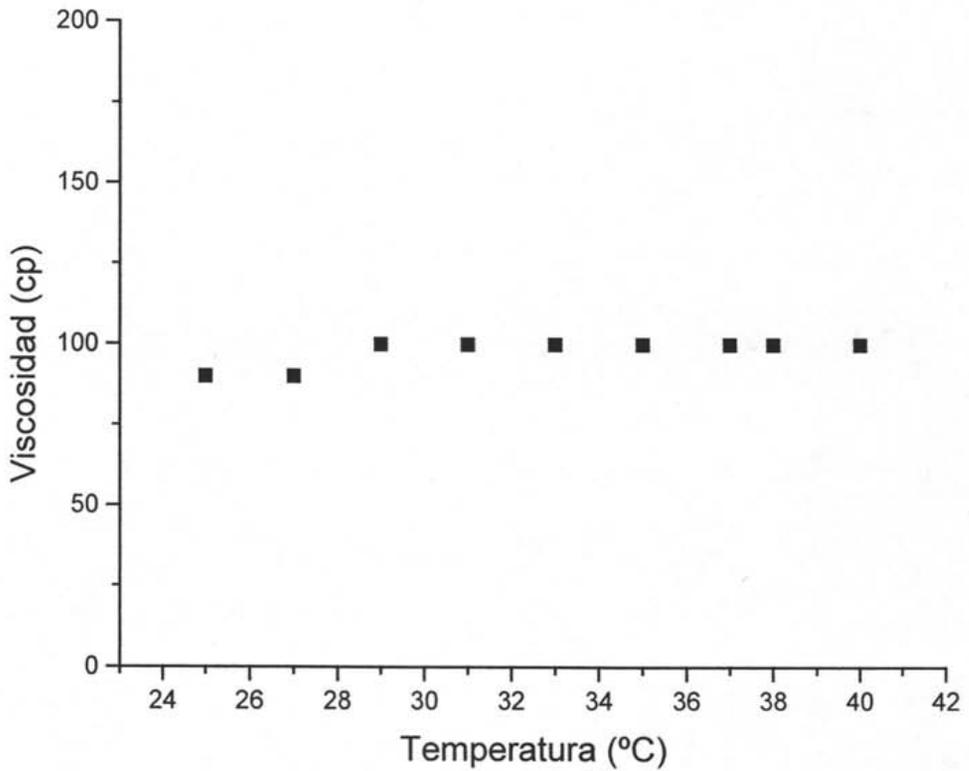


Fig. 5.12. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  al 15 % en peso y 20% en peso de etanol .

Tabla 5.3 Parámetros de ajuste (ec. 3.36) para disoluciones acuosas de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  al 15% en peso y diferentes concentraciones de etanol.

% en peso de etanol	a(cp)	Error (cp)	Tgel (°C)	Error (°C)	b	Error
0	208	±8	30.5	±0.5	0.48	±0.04
5	278	±20	32.8	±0.5	0.33	±0.03
10	207	±8	33.0	±0.5	0.36	±0.03
15	370	±18	38.0	±0.5	0.37	±0.03
20	-----	-----	-----	-----	-----	-----

La temperatura de gelación para una concentración constante de Poloxamero aumenta al incrementarse la concentración de etanol hasta un valor crítico (20%) capaz de inhibir la formación del gel. La disolución correspondiente al 20% de etanol no presentó incremento de viscosidad aún por arriba de 70 °C. El etanol es mejor disolvente del tensoactivo que el agua y por esta causa decrece su tendencia a la agregación. El efecto que produce el etanol en disoluciones acuosas de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  consiste en incrementar la solubilidad del tensoactivo, disminuir la viscosidad de las disoluciones e incrementar la temperatura de gelación.

El parámetro (a) no muestra una tendencia clara respecto a la concentración de etanol. El parámetro (b) se abate con la presencia de etanol y es independiente de la concentración del alcohol. Lo anterior indica que la interacción micelas-disolvente se modifica en presencia de etanol ya que el parámetro (b) depende de la viscosidad intrínseca.

Propilenglicol

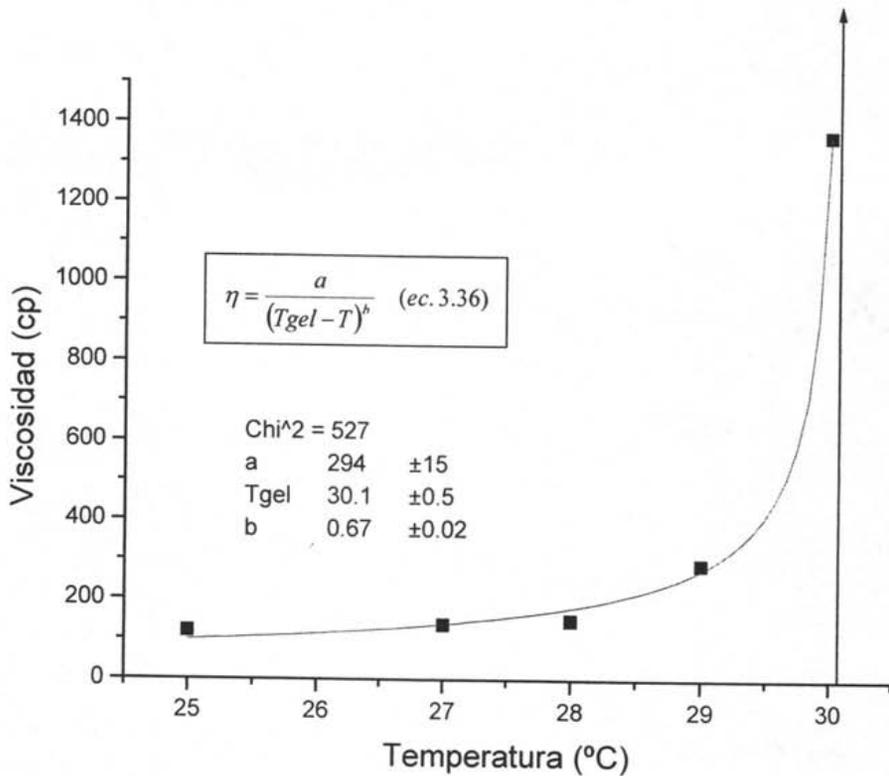


Fig. 5.13. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de  $(OE)_{69}$ - $(OP)_{106}$ - $(OE)_{69}$  al 15 % en peso y 5% en peso de propilenglicol .

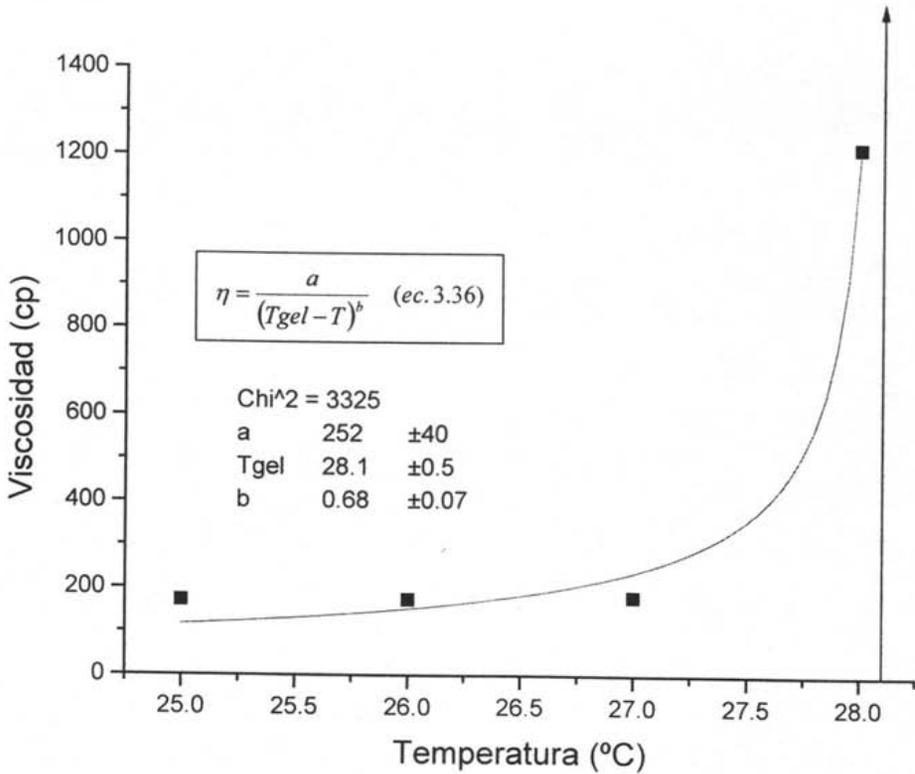


Fig. 5.14. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  al 15 % en peso y 10% en peso de propilenglicol .

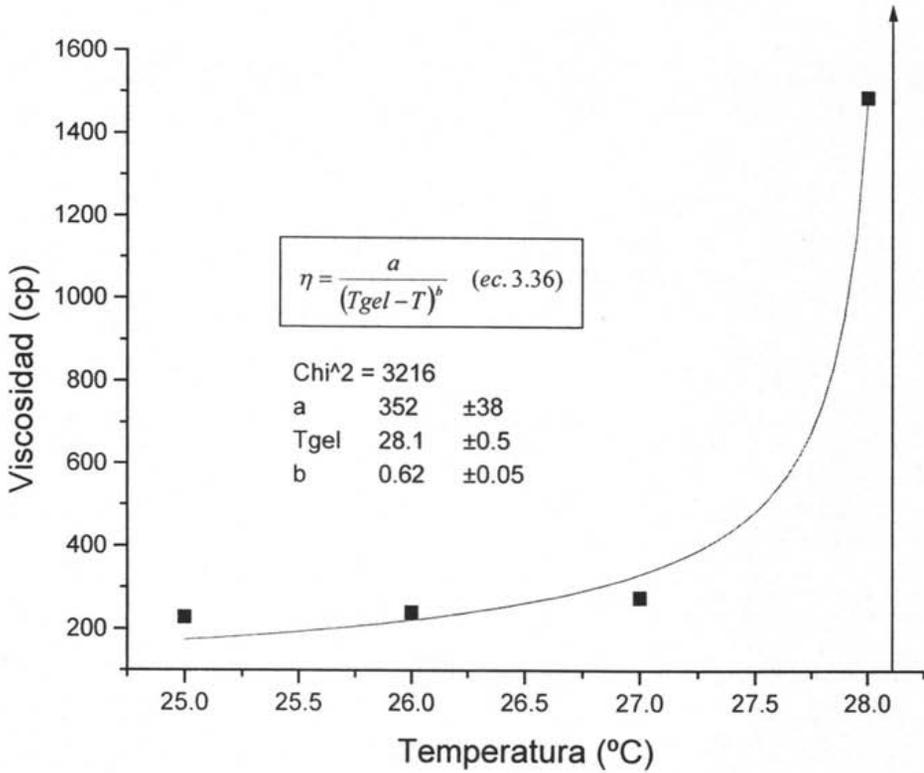


Fig. 5.15. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 15 % en peso y 15% en peso de propilenglicol .

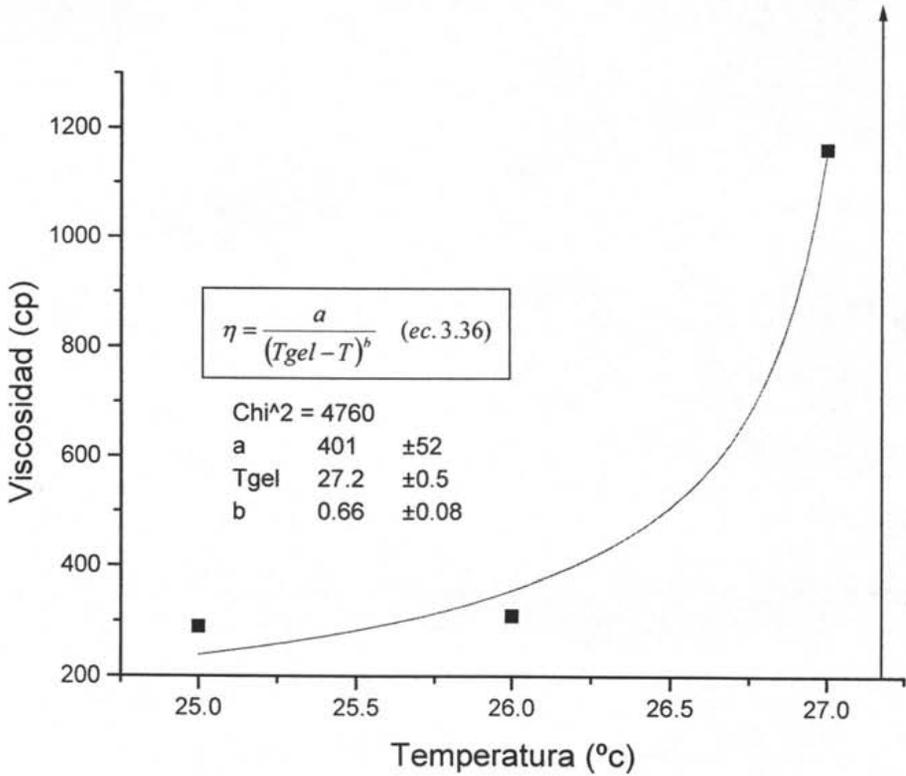


Fig. 5.16. Datos de viscosidad y curva de ajuste para una disolución acuosa de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 15 % en peso y 20% en peso de propilenglicol .

Tabla 5.4 Parámetros de ajuste (ec. 3.36) para disoluciones acuosas de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> al 15% en peso y diferentes concentraciones de propilenglicol.

% en peso de propilenglicol	a(cp)	Error (cp)	Tgel (°C)	Error (°C)	b	Error
0	208	±8	30.5	±0.5	0.48	±0.04
5	294	±15	30.1	±0.5	0.67	±0.02
10	252	±40	28.1	±0.5	0.68	±0.07
15	352	±38	28.1	±0.5	0.62	±0.05
20	401	±52	27.2	±0.5	0.66	±0.08

La temperatura de gelación para una concentración constante de Poloxamero decrece al incrementarse la concentración de propilenglicol. El efecto que produce el propilenglicol en disoluciones acuosas de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> consiste en incrementar la viscosidad de la disolución y abatir la temperatura de gelación. La tendencia que muestra la tabla 5.4 indica un efecto contrario en comparación con el etanol : al incrementarse la concentración de propilenglicol se incrementa la viscosidad y se abate la temperatura de gelación.

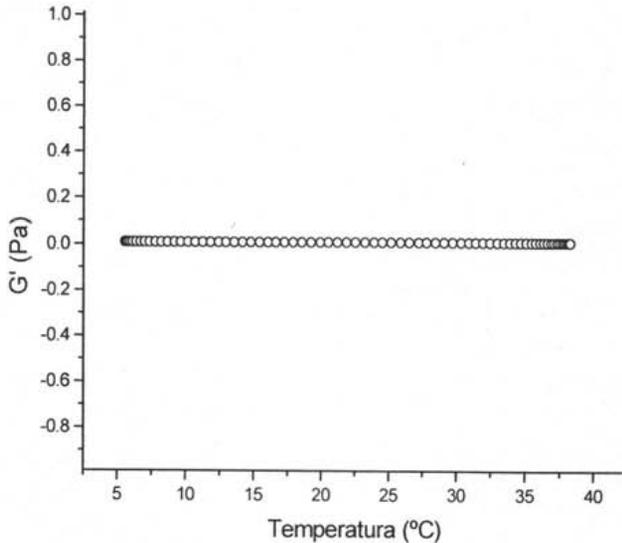
El parámetro (a) parece depender de la presencia de propilenglicol pero no de la concentración del glicol, según los resultados de la tabla 5.3. El parámetro (b) se incrementa con la adición de propilenglicol y es independiente de su concentración, indicando una relación entre la viscosidad intrínseca y la composición del disolvente, un mejor disolvente del tensoactivo presenta menores valores del parámetro (b). Las diferencias que se muestran en los parámetros (a) y (b) no son significativas, y parece que son constantes respecto a la concentración de propilenglicol.

### 5.3.- Diagrama de Fases Pseudobinario (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> /Agua -5% Ibuprofeno • Na

El objetivo principal de este trabajo es la determinación del diagrama de fases (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> /Agua -5% Ibuprofeno • Na, en el intervalo de temperatura de gelación de 10 a 40 °C por su interés en aplicaciones farmacéuticas. En la determinación del diagrama de fases se empleó la técnica reométrica en la modalidad de Flujo Oscilatorio de Baja Amplitud (FOBA). La justificación de esta técnica radica en que la fase de cristal líquido liotrópico cúbico (gel) no presenta birrefringencia y su determinación por métodos ópticos no es posible. Por otra parte, la fase de gel presenta propiedades viscoelásticas y la técnica de FOBA permite caracterizar la fase líquida isotrópica, la región de transición y la fase de cristal líquido liotrópico cúbico (gel).

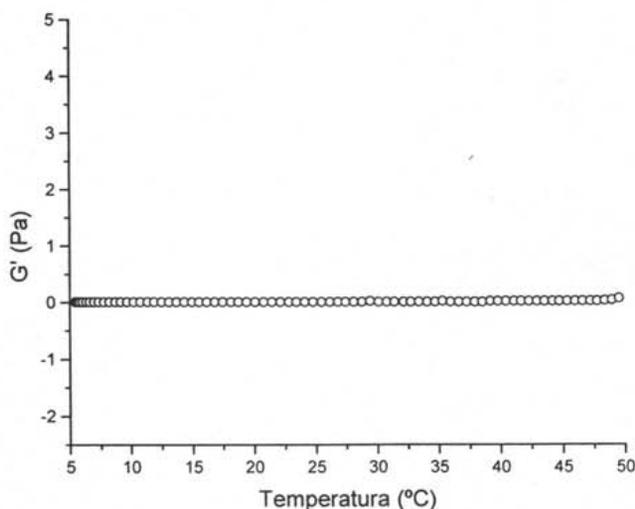
El módulo elástico de un material caracteriza sus propiedades como sólido elástico mientras que el módulo viscoso caracteriza las propiedades de líquido. Para cada disolución de composición constante, se efectuó un barrido de temperatura en el que se midió el módulo elástico ( $G'$ ) de la muestra, desde la fase líquida isotrópica hasta la fase de cristal líquido viscoelástica. La transición de fases desde una fase líquida isotrópica hasta una fase viscoelástica puede ser descrita en términos del parámetro  $G'$ . La fase líquida se identifica con la región de temperatura donde  $G'$  es próximo a cero, la transición de fases se presenta como un incremento súbito de  $G'$  en un intervalo estrecho de temperatura, y finalmente la fase viscoelástica inicia donde  $G'$  tiende a un valor constante.

Para una disolución acuosa al 15 % en peso de Poloxamero y 5 % de Ibuprofeno sódico no se presenta gelación en el intervalo de 5 a 40 °C ya que el módulo elástico permanece constante e igual a cero, lo que indica que la disolución se mantiene en la fase líquida isotrópica y la presencia de Ibuprofeno sódico inhibe la formación del cristal líquido liotrópico. Para una disolución acuosa de Poloxamero al 15% ( sin fármaco) la temperatura de gelación es de 30.5 °C.



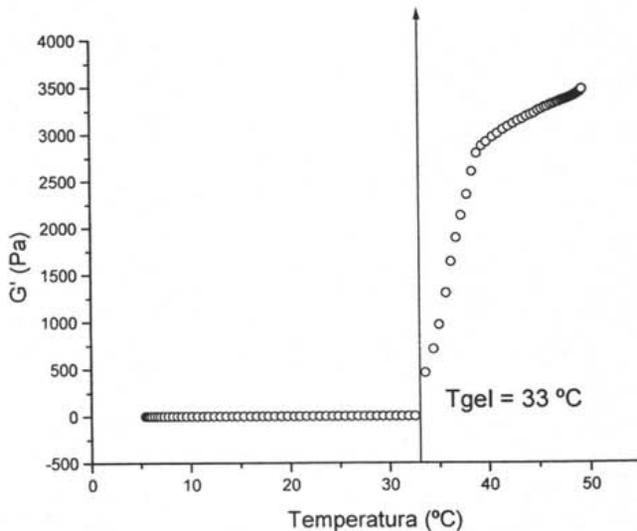
**Fig. 5.17.- Módulo elástico ( $G'$ ) en función de la temperatura para una disolución acuosa de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  al 15% en peso y 5% en peso de Ibuprofeno sódico.**

Al incrementar la concentración de Poloxamero en 5% con respecto a la disolución anterior, la presencia de Ibuprofeno continúa inhibiendo la formación del cristal líquido. El módulo elástico ( $G'$ ) se mantiene constante aún por arriba de los 40 °C ; evidencia de la ausencia de cristal líquido cúbico (gel). La temperatura de gelación para esta concentración puede ubicarse cercana a una temperatura de 50°C, temperatura que no se investigó ya que el resultado carecería de utilidad para su aplicación farmacéutica.



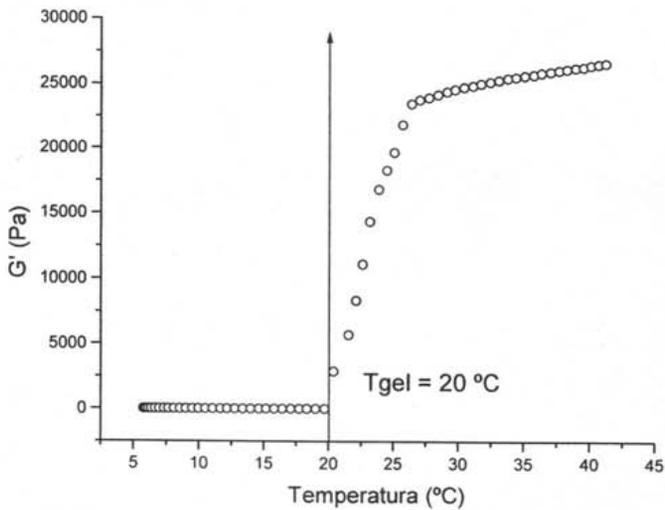
**Fig. 5.18.- Módulo elástico ( $G'$ ) en función de la temperatura para una disolución acuosa de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  al 20% en peso y 5% en peso de Ibuprofeno sódico.**

Para una concentración al 25 % de Poloxamero se muestra ya una transición de fases desde un líquido casi Newtoniano ( $G' \approx 0$  Pa) hacia material viscoelástico (gel) caracterizada en la figura 5.19 por el incremento súbito del módulo elástico de la disolución. La temperatura de gelación se determina en el inicio de la formación del cristal líquido. En la fase de gel el módulo elástico tiende a un valor constante al incrementarse la temperatura de aproximadamente 3600 Pa.



**Fig. 5.19.- Módulo elástico ( $G'$ ) en función de la temperatura para una disolución acuosa de  $(\text{OE})_{69}$ - $(\text{OP})_{106}$ - $(\text{OE})_{69}$  al 25% en peso y 5% en peso de Ibuprofeno sódico.**

Al incrementar la concentración de Poloxamero 407 se abate la temperatura de gelación y se incrementa  $G'$ , la tendencia obtenida en el diagrama de fases Poloxamero-Agua se presenta también en el diagrama pseudobinario Poloxamero 407-Agua- 5% Ibuprofeno en concentraciones de Poloxamero mayores al 25% en peso. El efecto de la concentración de tensoactivo en la disolución incrementó el módulo elástico de 3600 Pa (al 25%) a 27, 000 Pa (al 30%).



**Fig. 5.20.- Módulo elástico ( $G'$ ) en función de la temperatura para una disolución acuosa de  $(\text{OE})_{69}$ - $(\text{OP})_{106}$ - $(\text{OE})_{69}$  al 30% en peso y 5% en peso de Ibuprofeno sódico.**

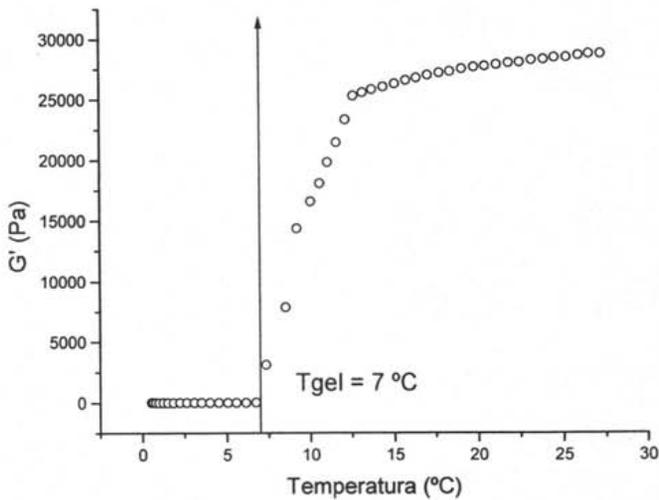
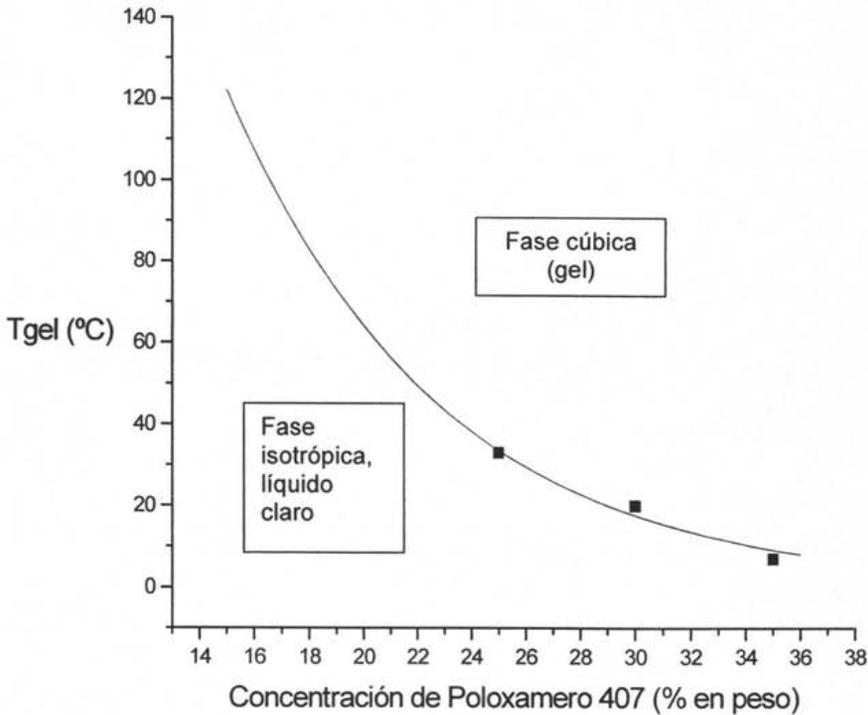


Fig. 5.21.- Módulo elástico ( $G'$ ) en función de la temperatura para una disolución acuosa de  $(OE)_{69}-(OP)_{106}-(OE)_{69}$  al 35% en peso y 5% en peso de Ibuprofeno sódico.

El comportamiento del módulo elástico ( $G'$ ) de las disoluciones acuosas de  $(OE)_{69}$ - $(OP)_{106}$ - $(OE)_{69}$  con 5% en peso de Ibuprofeno sódico se muestra en las figuras 5.17-21. Para cada curva se identifica un intervalo de temperatura donde las disoluciones son líquidas ( fase isotrópica ,  $L_1$  ) y en esta región  $G'$  es prácticamente igual con cero porque el módulo elástico es un parámetro reológico que caracteriza las propiedades de sólido. A una temperatura característica se inicia el proceso de agregación y se incrementa la viscosidad del material , experimentando una transición hacia un estado semisólido ( fase cúbica,  $I_1$  ) con módulos de elasticidad del orden de entre 5, 000 a 10, 000 Pa. Al parecer  $G'$  diverge a cierta temperatura como en el caso de la viscosidad . En las figuras 5.19-21 se muestra la tendencia de  $G'$  hacia un valor constante al incrementarse la temperatura y completarse la transición.

TABLA 5.5 Temperaturas de gelación para disoluciones acuosas de  $(OE)_{69}$ - $(OP)_{106}$ - $(OE)_{69}$  con 5% en peso de Ibuprofeno sódico (por reometría).

Concentración de Poloxamero 407 (% peso)	Temperatura de gelación ( $^{\circ}\text{C}$ ) $\pm$ 0.5 $^{\circ}\text{C}$
15	Sin gelación hasta 40 $^{\circ}\text{C}$
20	Sin gelación hasta 50 $^{\circ}\text{C}$
25	33.0
30	20.0
35	7.0



**Fig. 5.22.- Diagrama parcial de fases pseudobinario (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub>/ Agua- 5% en peso de Ibuprofeno sódico (por reometría).**

La presencia de Ibuprofeno sódico en soluciones acuosas de (OE)<sub>69</sub>-(OP)<sub>106</sub>-(OE)<sub>69</sub> incrementa la temperatura de gelación y modifica el diagrama original desplazando la curva de gelación hacia temperaturas mayores ( figuras 5.6 y 5.8 ). El fármaco actúa como un electrolito que incrementa la solubilidad del Poloxamero al parecer . La parte hidrofóbica del fármaco podría interactuar con el bloque central de óxido de propileno del Poloxamero 407 mientras que la parte hidrofílica interactúa con el medio acuoso. Esta interacción estabilizaría la parte hidrofóbica del Poloxamero (bloque de óxido de propileno) , al exponerla en menor grado al disolvente y generar una menor tendencia hacia la agregación.

## CAPÍTULO VI

### Conclusiones

Diagrama de fases poloxamero 407/agua.

El proceso de gelación que presentan las disoluciones acuosas de Poloxamero 407 ocurre como consecuencia de la formación de un cristal líquido liotrópico, en particular de una fase cúbica (Wanka et al (18)). A bajas temperaturas los grupos de óxido de propileno ( grupos hidrofóbicos) pueden ser solvatados por el agua y en consecuencia el carácter hidrofóbico de la molécula de tensoactivo disminuye. Al incrementarse la temperatura estos grupos pierden agua de solvatación y forman agregados micelares esféricos. Finalmente la disolución pasa al estado de sol el cual consiste de una parte de polímero disuelto y otra parte de polímero agregado en micelas. Con el incremento de temperatura, se presenta la formación de un cristal líquido liotrópico cúbico ( 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10).

La descripción anterior explica el comportamiento macroscópico desde el punto de vista del diagrama de fases Poloxamero 407/AGUA y la generación de una fase de gel. Las mediciones de viscosidad obtenidas en este trabajo también se pueden interpretar de la misma forma: antes de llegar a la temperatura de gelación, la disolución se comporta como un líquido newtoniano y en la formación del gel la viscosidad aumenta varios ordenes de magnitud. Los geles formados presentan un comportamiento pseudoplástico; la viscosidad depende del tiempo, aumentando conforme aumenta el tiempo de aplicación del esfuerzo. Lo anterior sugiere que la aplicación de un esfuerzo provoca la ordenación de la estructura microscópica del gel.

### **Efecto de etanol**

Para una concentración fija de polímero, la adición de etanol no modifica la temperatura de gelación, siempre que la concentración de etanol sea menor del 10% en peso; para concentraciones mayores de etanol, la temperatura de gelación se incrementa al aumentar la concentración de etanol hasta que finalmente el sistema no forma geles aún a temperaturas superiores a 80°C. Este comportamiento se puede explicar en términos de solubilidad: el etanol es mejor disolvente para el Poloxamero que el agua, en consecuencia al incrementar la concentración de etanol se mejora la calidad del disolvente para solvatar al polímero y reducir su tendencia a la agregación.

### **Efecto de propilenglicol**

La adición de propilenglicol como tercer componente a disoluciones acuosas de Poloxamero 407 promueve el proceso de micelización y la formación de la fase de cristal líquido al abatir la temperatura de gelación e incrementar la viscosidad. A diferencia del etanol, el propilenglicol no es un buen disolvente del polímero y al incrementar su concentración en las disoluciones se promueve la agregación ya que se crea un medio menos efectivo para solvatar.

### **Efecto de fármaco (ibuprofeno sódico)**

La adición del fármaco inhibe el proceso de micelización y por tanto la formación del cristal líquido; la interacción de la parte hidrofóbica del fármaco con los bloques de óxido de propileno del Poloxamero 407 y a su vez la interacción de la parte iónica del fármaco con el agua, resulta en una mejor solvatación del copolímero y su posterior decremento hacia la agregación.

### **Ecuación modificada Dougherty-Krieger**

Con la ecuación modificada D-K, sustituyendo la fracción volumétrica por la temperatura, se describió la transición de fases para las disoluciones acuosas de Poloxamero 407, desde el líquido isotrópico hacia el cristal líquido. El parámetro (b) de la ecuación (3.36) depende de propiedades de fase como la viscosidad intrínseca y la fracción volumétrica máxima, por lo que depende de los componentes del disolvente y no de su concentración. Por otra parte el parámetro (a) parece depender ligeramente de la composición del disolvente.

REFERENCIAS

- 1.- Tanaka, t., Sc. Am., Jan. 1981, Vol. 244, #1.
- 2.- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 6 , Eds. Swarbrick J.
- 3.- Holmberg, K; Jönson, B.; Kronberg, B. ; Lindman, B., Surfactants and Polymers in aqueous solution, second ed., John Wiley and Sons, LTD, 2003.
- 4.- Schick, M.J., Nonionic Surfactants, cap. 7, Marcel Dekker , Inc. New York ,1967.
- 5.- Tesis: "Diagrama de Fases del Sistema Binario Agua-Alcohol Láurico con 10 Moles de Óxido de Etileno". Autor: María Elena Romero González; México D.F., UNAM,1995.
- 6.- Collyer, A. (1990) , Material Science and Technology 6, 981.
- 7.- G. J. T. Tiddy and M. F. Walsh, Lyotropic Liquid Criystals, in Aggregation Processes in Solution, cap. 7, Studies in Physical and Theoretical Chemistry, Elsevier Scientific Publishing Company , 1983.
- 8.- Gracia, J., Modificación de cristales líquidos liotrópicos, Lab. Termofísica.UNAM.
- 9.- BASF, boletín técnico.
- 10.- Chu, B. ; Zhou, Z. (1996) in Nonionic Surfactants : Polyoxyalkylene Block Copolymers, ed. Nace, V. M. (Marcel Dekker, New York), pp. 67-143.

## REFERENCIAS

- 11.- Whitmarsh, R. H., (1996) in *Nonionic Surfactants : Polyoxyalkylene Block Copolymers*, ed. Nace, V.M. (Marcel Dekker, New York).
- 12.- Hamley, T., *The Physics of Block Copolymers*, Oxford University Press, 1998.
- 13.- Morrison A. , Faith, *Understanding Rheology*, Oxford University Press, USA, 2001
- 14.- Macosko, Ch. W. , *Rheology: Principles, measurements, and applications*, John Wiley & Sons Canada, 1994.
- 15.- Goodwin, J. W., *The Microstructure and the Rheology of Surfactant and Related Systems*, in *Surfactants*, Academic Press London, 1984.
- 16.- Mooney, M. J. *Colloid Sci.* 6, 162 (1951).
- 17.- Mortensen, K.(1993b). *Progress in Colloid and Polymer Science*, 91, 69.
- 18.- Wanka, G., et al, *Macromolecules* 1994,27,4145-4159.
- 19.- Linse, P, *j. Phys. Chem.* 1993, 97, 13896-13902.
- 20.- Ricci, E.J., *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 17(2002) 161-167.
- 21.- Linse, P., *Macromolecules*, 1992, 25, 5434-5439.
- 22.- Higgins, John D., et al, *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, Vol. 27, pags. 265-300, Academic Press, 2001.
- 23.- Tesis : “Antiinflamatorios no esteroideos una opción terapéutica y sus reacciones adversas : Diclofenaco sódico “ , Autor : Blanca Ángeles Medina Leyte, México, D.F., UNAM, 2004.