



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**GELES TERMOREVERSOS COMO SISTEMAS DE LIBERACION DE
FARMACOS**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION
PARA OBTENER EL TITULO DE :
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A
MIGUEL ANGEL FIGUEROA PÉREZ**



MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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:

PRESIDENTE: PROFESOR LUIS TORRES-SEPTIEN LUHRS.

VOCAL: PROFESORA MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.

SECRETARIO: PROFESORA MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD.

1^{ER.} SUPLENTE: PROFESORA LILIANA AGUILAR CONTRERAS.

2^{O.} SUPLENTE: PROFESORA MARIA DE GUADALUPE DIAZ NANCLARES.

**ANEXO E/F EDIFICIO A; DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA ;
FACULTAD DE QUIMICA.**

ASESORA DEL TEMA:

DRA. MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Bernad', is written over a solid horizontal line.

SUSTENTANTE:

MIGUEL ANGEL FIGUEROA PÉREZ



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Figueroa', is written over a solid horizontal line.

DEDICATORIAS:

A Dios:

Porque sin El yo no hubiera existido y todo esto que se realizo no hubiera sido posible hacerlo. Gracias dios mío.

A mis padres:

Hector Daniel Figueroa y Graciela Pérez:

Por el apoyo y comprensión y cariño que han tenido hacia mí durante toda mi vida por siempre encontrarse a mi lado en todos los momentos difíciles que se me presentaron y por que siempre creyeron en mí para desarrollarme y por enseñarme a creer en mí mismo.

A mis hermanos:

Daniel, Mauericio y Carlos

Por ser unos hermanos maravillosos que siempre se han encontrado cerca de mí apoyándome siempre en el momento preciso con las palabras exactas en los momentos difíciles y auxiliándome en toda ocasión.

A la memoria de mi abuelo:

Elías Pérez

Gracias por haberme enseñado tanto, por el aprecio y motivación que me diste cuando estuviste aquí por el apoyo para continuar mis estudios en todo momento por forjarme ha ser un hombre de bien a pesar de las circunstancias y ha tenerte en lo mas profundo de mi corazón por tu gran cariño ya que nunca te olvidare.

A mi pequeña.

Maribel Valverde Rosas

"Eso es todo amigos". Por la gran paciencia que me ha demostrado, su gran cariño y su maravillosa calidad humana, por siempre reflejar la esperanza de que todo tiene un fin y que siempre hay grandes momentos en la vida para seguir adelante. Gracias por tu comprensión paciencia y cariño Te amo.

A la Doctora

María Josefa Bernad, "Fina":

Por su gran paciencia compromiso y maravillosa calidad humana. Ya que sin ella no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A mis amigos:

Maribel y Juan Gerardo

Amigos que han compartido conmigo tantas vivencias importantes para mí, por siempre encontrarse a mí lado y nunca dejarme solo.

AGRADECIMIENTOS:

A la U.N.A.M. Y a la Facultad de Química que me permitieron el aprendizaje de tantos conocimientos y por el desarrollo integral como ser humano que he tenido durante mi estancia en sus instalaciones.

A la doctora María Josefa Bernad: por toda la paciencia, el apoyo, la motivación y confianza transmitidos y todos los recursos proporcionados que hicieron posible el desarrollo de este trabajo.

A mis grandes amigos de toda la vida A los amigos del 64. Arturo Martinez, Juan Gerardo Galindo, Maribel Valverde, Sandra V. Cabrera, Adolfo Handam, Guadalupe Valverde , pro grandes vivencias que he tenido con ellos.

A dos grandes personas Que me abrieron la puerta de su casa y que siempre me apoyaron. En memoria de su recuerdo Elvira Rosas y Silvia Dorantes

A mis amigos Sergio Gasca, Luis Gerardo Frutos Y Juan Gerardo Galindo por los momentos tan gratos que compartimos en la preparatoria amigos fieles y honestos.

A todos los compañeros del cubiculo por su apoyo y comprensión en la realización de este trabajo

A las profesoras María del Socorro Alpizar Ramos e Ing Luis Torre Septiem. Por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo y por las aportaciones de ideas y comentarios que le hicieron a este.

A México:

País tan noble al que aprecio mucho. Y que me permitió estudiar en mi vida

INDICE GENERAL

1.- RESUMEN.	5
2.- INTRODUCCION.	7
3.-GELES DEFINICION.	10
4.-CARACTERISTICAS.	14
4.1. ASPECTO.	15
4.2. SOLUBILIDAD Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.	15
4.3. TEMPERATURA DE TRANSICIÓN VITREA.	18
4.4. DEGRADACIÓN.	19
4.5. HINCHAMIENTO (SWELLING).	22
4.6. SINÉRESIS (SYNERESIS)	24
5.-ESTURCTURA	25
6.-REOLOGIA	35
6.1. TENSIÓN SUPERFICIAL.	43
6.2. VISCOSIDAD	44
7.-GELES TERMOREVERSOS	46
7.1. CLASIFICACION POR ESTRUCTURA QUIMICA.	48
7.1.1. POLIMEROS NATURALES	49
7.1.1.1. CARRAGENINA.	49
7.1.1.2. DERIVADOS CELULOSICOS	52
7.1.2. POLIMEROS SINTETICOS	55
7.1.2.1. CARBOPOLES.	55
7.1.2.2. POLOXÁMEROS.	57
7.2. CLASIFICACIÓN POR SUS USOS.	59
7.2.1. SISTEMA DE LIBERACION DE FARMACOS. (Iontoforesis)	60
7.2.2. SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. (Oftalmológica)	61
7.2.3. SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. (Nasal)	62

<i>7.2.4. SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. (Rectal)</i>	<i>63</i>
<i>7.2.5. SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. (Parenteral)</i>	<i>64</i>
<i>7.2.6. TENSOACTIVOS Y ESTABILIZANTES.</i>	<i>65</i>
<i>7.2.7. PROMOTORES DE LA ABSORCIÓN Y LA PENETRACIÓN.</i>	<i>66</i>
<i>7.2.8. EN COSMETOLOGIA</i>	<i>67</i>
<i>7.2.9. EN LA LIMPIEZA DE HERIDAS Y ANTISÉPTICO</i>	<i>67</i>
<i>7.2.10. DISPERSIONES SÓLIDAS 1. (Micelar)</i>	<i>68</i>
<i>7.2.11. DISPERSIONES SÓLIDAS 2 (Cristalización)</i>	<i>69</i>
<i>7.2.12. DISPERSIONES SÓLIDAS 3 (Nuevos métodos de dispersión)</i>	<i>70</i>
<i>7.2.13. POLIMEROS COMO RECUBRIMIENTO Y ADSORCION</i>	<i>71</i>
<i>7.2.14. TOXICOLOGIA</i>	<i>72</i>
<i>7.2.15. FORMULACIÓN</i>	<i>72</i>
<i>8.-REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA</i>	<i>85</i>

Capítulo I
RESUMEN

El desarrollo y el estudio de nuevas tecnologías nos han llevado a que el ser humano busque dentro de estas, diferentes y mejores sistemas de liberación de fármacos que constituyan productos con una mayor eficacia, efectividad, y seguridad.

Así, los polímeros tanto naturales como sintéticos, a partir de los cuales se elaboran geles, constituyen un buen recurso como matrices de liberación para ser empleados en la elaboración de diferentes formas farmacéuticas o cosméticas.

Los geles o jaleas son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas o grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido.

Los geles normalmente se clasificaban como sistemas de dos fases, si el tamaño de partícula de la fase dispersada es grande ó geles de una fase cuando las macromoléculas orgánicas se distribuyen uniformemente a través del líquido de tal manera que no existe un límite entre las macromoléculas y el líquido. También a estos geles se les clasifica por sus propiedades en geles químicos y físicos, siendo estos últimos de gran interés en este estudio, ya que éstos se encuentran dentro del grupo de los hidrogeles que tiene la peculiaridad de contener ingredientes que los hacen dispersables como coloides ó solubles en agua.

Algunos de estos geles físicos tienen la capacidad de formar, romper y modificar los enlaces responsables de mantener la red polimérica unida, a estos se les conocen como geles termoreversos o geles reversibles.

En este trabajo se analiza la investigación de las características fisicoquímicas, estructurales y reológicas adecuadas para el uso de los geles termoreversos en la liberación de fármacos. Los geles termoreversos se dividen en naturales como la carragenina y los derivados de la celulosa, y en semisintéticos como el carbopol y el poloxámero.

Siendo entre los geles termoreversos el principal y el de mayor investigación el poloxámero ya que esta característica le ha permitido ser utilizado como acarreador de activos por la gran mayoría de las vías de administración.

Capítulo II

INTRODUCCIÓN

En el avance y desarrollo de las nuevas tecnologías dentro de las ciencias farmacéuticas se han aplicado otras ramas de la ciencia como son la química, física, biología, fisicoquímica y medicina entre muchas otras, con el fin de poder desarrollar medicamentos con liberación modificada que puedan ser usados por cualquier vía de administración siendo estos seguros y eficaces en la terapéutica.

Por más de dos décadas no se tenía un vehículo que proporcionara estas características fue difícil, en años recientes a partir de muchos estudios e investigaciones se han logrado obtener sistemas que permitan controlar la liberación del fármaco en un área determinada ó específica y a una velocidad determinada.

Se han empleado numerosos sistemas como son las tabletas recubiertas, cápsulas y geles, entre muchos otros; siendo éstos últimos de una gran importancia para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación farmacéutica, así como de nuevas formulaciones.

Esta utilidad, entre otras, es la razón por la cual ha sido necesaria la búsqueda de las sustancias a partir de las cuales se pueden obtener geles. Siendo de mayor importancia en farmacia aquellas que generalmente son dispersables en medios acuosos y están constituidas por moléculas de polímeros orgánicos/sintéticos.

Entre las sustancias formadoras de geles se han encontrado de origen natural como son el alginato y la carragenina; o compuestos obtenidos por semisíntesis de reacciones empleando celulosa; o bien sustancias provenientes de la síntesis de polímeros orgánicos como son los carbómeros derivados del ácido acrílico (Carbopoles) y los compuestos que se obtienen mediante la condensación de óxido de etileno y óxido de propileno (Poloxámeros).

La combinación de avanzados sistemas bioquímicos, biofísicos, y físico tecnológicos con la ciencia de los polímeros lleva al diseño y la preparación de muchas, nuevas y variadas técnicas de preparación de geles, así como de nuevas moléculas formadoras de los mismos.

Además, se sabe que los geles monofásicos forman entrecruzamientos de macromoléculas a lo largo de una gran cantidad de agua, lo cual le confiere propiedades exclusivas como sistemas de liberación de fármacos.

Entre las muchas propiedades con las que cuentan los geles cabe mencionar su comportamiento reológico con la temperatura, mismo que puede ser especial en algunos casos. Es por ello que en esta revisión se ha investigado acerca del estudio de los geles con características especiales como son los geles termoreversos ya que estos han jugado un papel muy importante y vital en el desarrollo, formulación, reformulación y control de diferentes sistemas de liberación de fármacos.

Estos geles pueden tener la propiedad de liberar el fármaco en un área o ubicación espacial determinada con una velocidad predeterminada, manteniendo la propiedad farmacológica del principio activo.

Es por todo lo anterior que en los siguientes capítulos nos damos a la tarea de estudiar aquellas propiedades esenciales que caracterizan a un gel.

Capítulo III

GELES. Definición

El la bibliografía se reporta que los estudio de los geles, en farmacia, tienen un auge a partir de la década de los años 70's, observándose 28,177 artículos publicados, a partir de los años 80's se tiene que la cantidad de artículos se duplica siendo de 59,851 y en la década de los 90's se llega a 99,899 artículos. Es en esta última década, es en donde se observar en la bibliografía un mayor énfasis en el estudio y el uso de los geles como sistemas de liberación de fármacos, siendo en el año de 1996 en donde se da la cúspide de artículos editados en liberación de fármacos con geles (2606 referencias) y en 1995 se tiene la publicación de 2772 referencias en formulación con geles. Teniendo como referencia la base de datos "Scopus" ¹.

Pero para poder entender y hablar adecuadamente que son los geles hay que determinar que son éstos, a pesar de que el termino gel ha sido usado desde hace mucho tiempo.

La primera cita al respecto aparece en 1926, Jordan Lloyd dice:

El estado coloidal del gel es la respuesta a la reorganización ya definida de las partículas^{2,3}.

En 1949 P.H. Hermans define a un gel como:

Un sistema coherente de por lo menos dos componentes que exhiben propiedades mecánicas características de un sólido, donde algunos componentes del agente dispersante en el medio de dispersión interactúan formando un estado homogéneo y por completo un sistema intacto⁴.

En la tercera edición del famoso libro de propiedades viscoelásticas de polímeros, Ferry ⁵ define a un gel como:

Un sistema de sustancias diluidas que no exhiben un estado de flujo uniforme.

Kramer ⁶, en la primera edición de geles poliméricos, revisa la definición del término gel y realiza una opinión de la definición lógica de gel:

- ▲ Un gel es blando, como un material sólido o líquido, de dos o más componentes, uno de los cuales es un líquido presente en cantidad abundante⁶.

En la farmacopea británica se define a un gel como:

Un líquido ordinario y de un apropiado agente gelificante. Los divide en geles hidrofóbicos y geles hidrofílicos, los primeros son geles oleosos que consisten usualmente de parafinas líquidas con polietileno y otros aceites gelificantes con silica coloidal, aluminio o zinc. Las bases de los geles hidrofílicos (hidrogeles) usualmente consisten de agua, glicerol o propilenglicol como disolvente y como agentes gelificantes el tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros de carboxivinil y magnesio y silicatos de aluminio, entre otros⁷.

En la USP (Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica) se define a un gel como:

Un sistema semisólido compuesto por pequeñas partículas inorgánicas o por grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Cuando la masa del gel consiste en una red de partículas pequeñas separada del gel se clasifica como un sistema bifásico, como el gel de hidróxido de aluminio, en donde las partículas se encuentran dispersas en la fase líquida y son relativamente grandes; la masa de un gel es algunas veces referido a que es el magma (ejemplo: bentonita). Los geles como los magmas pueden ser tixotrópicos por que forman semisólidos en reposo y se tornan en líquidos después de agitar la preparación. Estas preparaciones deben de agitarse antes de usarse para garantizar su homogeneidad y esta instrucción debe ser rotulada a ese efecto.

Los geles monofásicos consisten en macromoléculas orgánicas uniformemente distribuidas a través de un líquido, de manera que no existan límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Los geles monofásicos pueden obtenerse de macromoléculas sintéticas por ejemplo los carbómeros o de gomas naturales como el tragacanto, estas últimas preparaciones también se denominan mucilagenos. Si bien los geles generalmente son acuosos, pueden utilizarse alcoholes o aceites como fase continua⁸.

En la farmacopea europea se define gel como un sistema que consiste de un líquido ordinario que es agregado convenientemente con un agente gelificante.

Los clasifica en:

1. .- Geles hidrofóbicos (oleogeles), preparaciones cuyas bases usualmente consisten de parafinas liquidas con polietileno o de aceites grasos gelificantes con silica coloidal y aluminio o agentes jabonosos de aluminio o Zinc.
2. .- Geles hidrofílicos (hidrogeles), preparaciones cuyas bases usualmente consisten de agua, glicerol y propilenglicol gelificados como con un agentes convenientemente gelificante semejante al tragacanto, almidón, derivados de celulosa, polímeros de carboxivinil y silicatos de magnesio y aluminio^{2, 3, 9}.

Según la F.E.U.M. octava edición¹⁰, un gel se define como “Una preparación semisólida que contiene el o los principios activos o aditivos constituidos por lo general por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol, o aceite que forma una red que atrapa al líquido y que le restringe su movimiento, por lo tanto son preparaciones viscosas”.

A pesar de que las fuentes bibliográficas oficiales internacionales manejan diferentes definiciones para geles farmacéuticos, se constata que la más cercana definición publicada por una fuente oficial data del 2004¹⁰ y que se considera en este trabajo.

Una mas reciente definición de gel se publica en la Internacional Journal Of. Pharmaceutics Volumen 295 en el año 2005 en la cual un gel es un semisólido que contiene un agente gelificante que le proporciona rigidez a la solución o dispersión coloidal para la aplicación externa en la piel. En la cual el gel puede contener partículas suspendidas así como contener un vehículo acuoso ó alcohólico y también un agente gelificante que puede ser un almidón derivado de la celulosa, carbómeros, poloxámeros, silicatos de aluminio o magnesio, goma de xantana o silica coloidal. El cual puede presentar una apariencia generalmente de claro a translucido que provee una sensación de enfriamiento al ser aplicado en la piel.¹¹

Capítulo IV

CARACTERÍSTICAS

Los agentes gelificantes para el uso en farmacia, cosmética y/o clínica deben ser seguros e inertes y no reactivos con otros componentes de la formulación.

Una potencial incompatibilidad es ilustrada por la combinación de fármacos catiónicos, conservadores o tensoactivos con un gel de forma aniónica. La inactivación y la precipitación de las sustancias catiónicas son posibles.

Estos compuestos comparten entre si diversas propiedades fisicoquímicas. Las características más importantes de estos son: aspecto, solubilidad y velocidad de disolución, viscosidad, temperatura de transición vítrea, características de degradación, hinchamiento y sinéresis.

4.1. ASPECTO

Los polímeros de origen natural son polvos de color beige o café claro hasta polvos de color blanco, como la carragenina o el alginato. En polímeros sintéticos la mayoría se presentan como polvos de color blanco, como son los carbopoles o los poloxámeros.

Los geles presentan un aspecto parecido al de una gelatina transparente, sin embargo algunos de estos geles principalmente de origen natural llegan a presentar una coloración beige a café, básicamente por la procedencia de origen del polímero, en los geles sintéticos la coloración es transparente a blanca¹².

4.2. SOLUBILIDAD Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Muchos polímeros naturales así como diversos polímeros sintéticos son solubles en agua, y en otros disolventes polares como la glicerina o etanol; disolventes utilizados en formulación farmacéutica. Esto ocurre debido a la interacción de las cargas de los polímeros con las moléculas de agua. Evitando con ello posibles precipitaciones.¹³

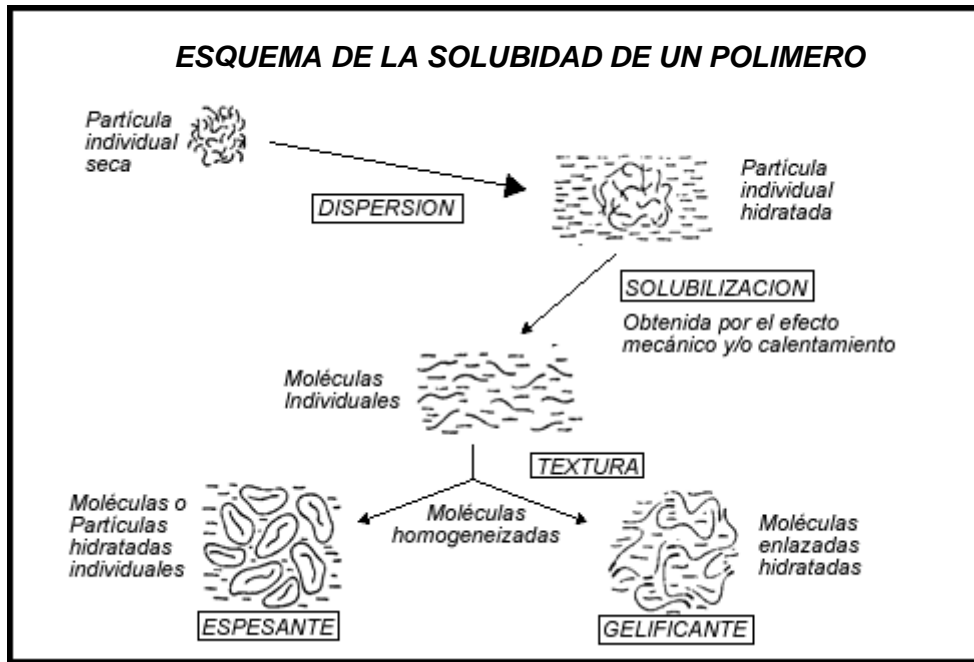


Figura 1. Representación esquemática de la solubilidad para la formación de un gel.⁶⁰

Una de las principales características de un gel esta dada por la formación de éste en presencia de agua, así como su formación en otros disolventes como pueden ser el alcohol, aceites, etc. La extensión de la formación está determinada por la naturaleza del polímero, hidrofóbicos o hidrofílicos, y por la densidad de sus entrecruzamientos.¹⁴

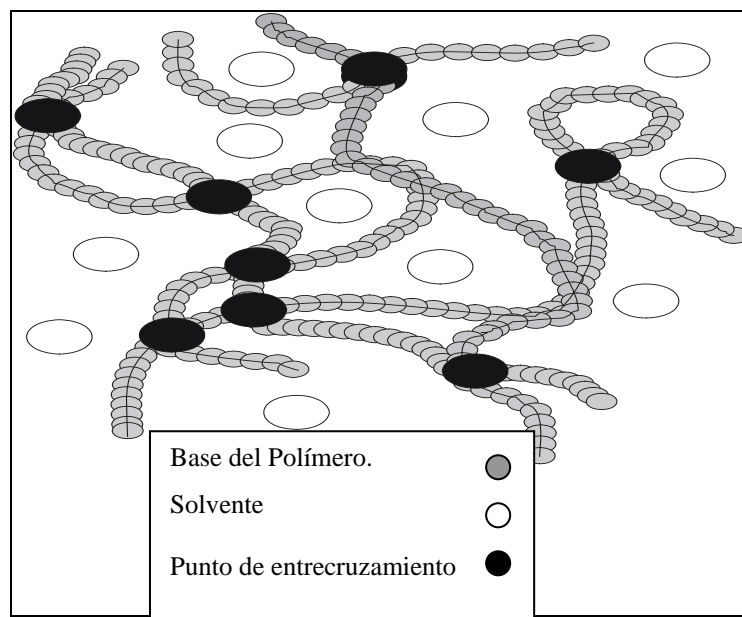


Figura 2. Representación esquemática de la hidratación de un polímero para la formación de un gel.¹⁴

La solubilidad de una sustancia depende fuertemente de la temperatura. Si una sustancia se disuelve con desprendimiento de calor, la solubilidad disminuye con el aumento de la temperatura, pero por otra parte, si una sustancia se disuelve con absorción de calor, la solubilidad se incrementa cuando se eleva la temperatura.^{13, 15}

Algunos de estos polímeros inicialmente son insolubles en agua, pero pueden ser solubilizados por la ionización o la protonación del grupo reactivo. Estos son algunos ejemplos.

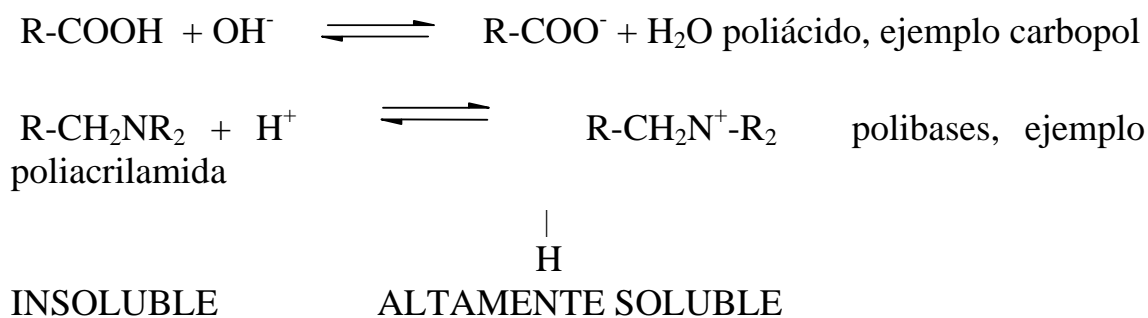


Figura 3. Ecuaciones que representan la solubilidad de un poliácido o una polibase en función del pH

La solubilidad de los polisacáridos es fuertemente dependiente del pH. A bajos pHs, los poliácidos no son solubles en agua, pero al realizar un incremento en el pH de la disolución, los grupos carboxilos se ionizan, con lo cual el polímero se vuelve más hidrofílico, absorbe agua, hinchándose y finalmente disolviéndose. La solubilidad de las polibases también es fuertemente dependiente del pH, pero son lo opuesto a lo que son los poliácidos. Las polibases son más solubles en agua en intervalos de pH bajos.¹²

La velocidad de disolución en el agua de estos polímeros varía dependiendo del peso molecular del polímero y de la estereo regularidad, ésta se ve afectada tanto por el tamaño como por la forma de las partículas. Usualmente en materiales cuyas partículas son grandes resultan más difícil la disolución, ya que en éstos tiende a bajar la velocidad de hidratación, en cambio las partículas finas se disolverán más rápidamente, ya que existe una mayor velocidad de hidratación. Este incremento en la velocidad de disolución es también el resultado de un incremento en la solvatación por parte de las partículas de los polímeros y esto es debido a las interacciones intermoleculares débiles que incluyen: puentes de hidrógeno, asociaciones iónicas, interacciones hidrofóbicas y fuerzas de Van der Waals.^{16, 17}

En general muchos hidrogeles son capaces de absorber alrededor del 10 al 20% de su peso en agua.¹⁸

Por ejemplo, los poloxámeros presentan una velocidad de disolución más rápida a bajas temperaturas, debido al incremento en la solvatación y a la formación de puentes de hidrogeno, que se ven favorecidas en estas condiciones para la formación del gel.¹⁹

|

4.3. TEMPERATURA DE TRANSICIÓN VITREA

La temperatura de transición vítrea se define como:

La temperatura a la cual un líquido viscoso se convierte en un sólido duro, rígido y frágil. Es decir que conforme disminuye la temperatura en el gel, éste se contrae y las cadenas se atraen mas, con ello disminuye el volumen libre del espacio entre las moléculas hasta que el material se pone rígido, vítreo y frágil aquí se origina la cristalización.

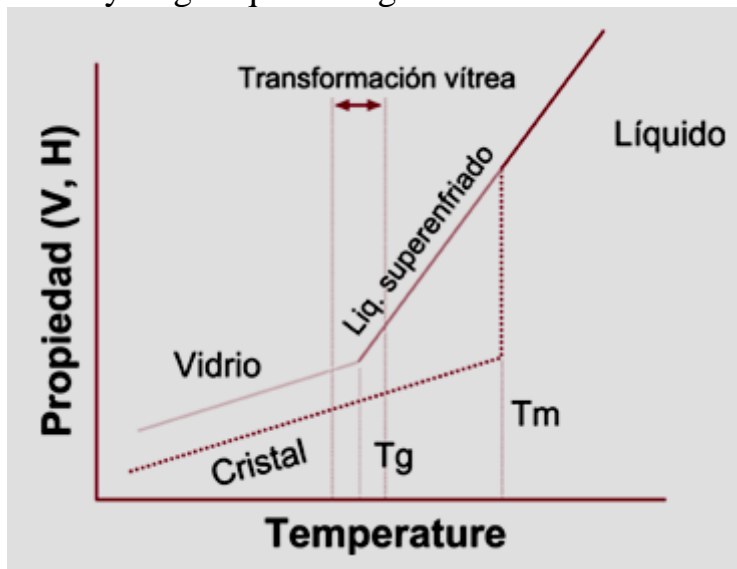
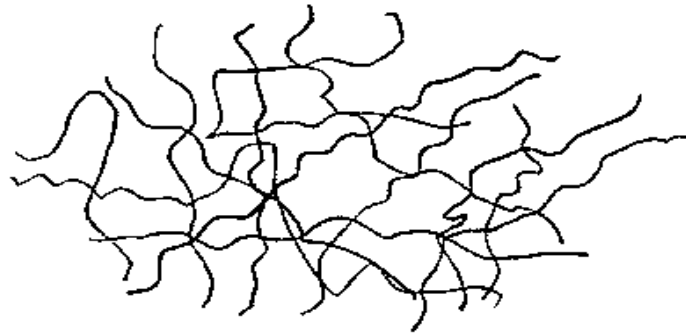


Figura 4 Comportamiento térmico de un polímero

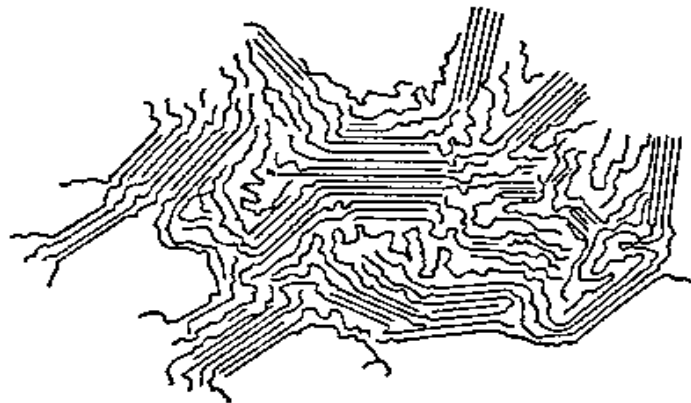
Con la **Figura 4** se muestra cómo hay un repentino salto en la curva a la temperatura en la cual el líquido se transforma en vidrio. Pasando por el estado de transición vítrea²⁰

En el seno de un líquido, las moléculas se disponen al azar. Cuando el líquido se solidifica, las moléculas suelen ordenarse formando estructuras cristalinas (metales, hielo, etc.). Sí la temperatura desciende muy rápidamente, el líquido se hace tan viscoso que las moléculas resultan incapaces de orientarse con la rapidez necesaria para formar estructuras ordenadas y el producto se solidifica con sus moléculas dispuestas al azar.²¹ Es por ello que los geles pueden solidificarse formando un sólido amorfo o

uno cristalino. Como se sabe los geles con fuertes irregularidades en su estructura tienden a formar sólidos amorfos y los geles con cadenas muy simétricas tienden a cristalizar.⁴



Polímero de estructura amorfa



Polímero de estructura cristalina

Figura 5. Representación grafica de la solidificación de un polímero amorfo y un polímero cristalino⁴

Un ejemplo típico es el del vidrio de ventana, razón por la que al estado resultante se le conoce, generalmente, con el nombre de estado vítreo o transición vítrea.²¹

La transición vítrea es una transición que se manifiesta principalmente en los polímeros *amorfos*; es decir, polímeros cuyas cadenas no están dispuestas según un ordenamiento cristalino, sino que están esparcidas en cualquier ordenamiento, aún en estado sólido.⁴

4.4. DEGRADACIÓN

Muchos geles, particularmente los polisacáridos naturales son susceptibles a la degradación microbiana por muchos microorganismos, esencialmente por hongos. La incorporación de un conservador previene la contaminación

y como consecuencia de la presencia de estos conservadores se puede tener una pérdida en las características del gel.

La degradación hidrolítica o mediada por enzimas es debida a que el organismo humano está compuesto por mas de un 70% de agua, Es por ello que en el organismo la degradación ocurre vía hidrolítica y normalmente se completa con un proceso enzimático. La biodegradación comienza por la hidratación del polímero, dándose un hinchamiento del mismo y comienza a perder la efectividad en sus propiedades mecánicas. En la velocidad a la cual ocurre interviene otros factores como son:

1. La temperatura.
2. El pH.
3. Peso Molecular.
4. Grado de Cristalinidad.

Con ello se rompen los enlaces entre las cadenas poliméricas (fuerzas de Van der Waals y puentes de hidrógeno) y se disuelven en el organismo donde son absorbidos.

Biodegradación

De acuerdo a la Sociedad Europea de Materiales la biodegradación es un proceso en el que un agente biológico (microorganismo o enzima), es el que realiza la degradación del polímero.

Sin embargo surgió una definición más práctica:

La biodegradación es la destrucción gradual de un material mediante un sistema biológico, donde el sistema biológico no necesariamente causa el proceso degradativo, pero si el medio donde se produce dicha degradación.²²

La degradación de un material polimérico puede definirse como un cambio en su estructura química que lo conlleva a la modificación apreciable en sus propiedades. Entre los mecanismos más relevantes de degradación están los térmicos, fotodegradación, oxidación por aditivos químicos, degradación mecánica y la degradación por medio de microorganismos (bacterias, hongos).

Los polímeros biodegradables contienen enlaces hidrolizables enzimáticamente a lo largo de su cadena. Por ejemplo, grupos amida, enamina, urea, uretano o éster. Estos enlaces son susceptibles a la

degradación por enzimas hidrolíticas o microorganismos. Muchas enzimas catalizan específicamente la hidrólisis de los enlaces adyacentes o grupos sustituyentes, se piensa por tanto que la introducción de diferentes grupos laterales, como son el benzil, fenil, hidroxilo, y carboxilo pueden mejorar notablemente la biodegradabilidad. Ya que las reacciones catalizadas por enzimas tiene lugar en medios acuosos, el carácter hidrofílico-hidrofóbico del polímero puede afectar considerablemente la biodegradabilidad. Los estudios realizados muestran que la actividad enzimática aumenta en los polímeros que tienen ambos tipos de segmentos hidrofílicos o hidrofóbicos a aquellos que predomina claramente un único tipo. La flexibilidad de la cadena polimérica para poder adaptarse al centro activo de la enzima es otro factor, relacionado con la constitución química que afecta a la biodegradabilidad.²³

En el organismo la degradación ocurre vía hidrolítica y normalmente se completa con un proceso enzimático. Por lo que la velocidad a la cual ocurre, depende de la temperatura, humedad, pH, las características del polímero (peso molecular y grado de Cristalinidad) características de los microorganismos atacantes.

Generalmente, los polímeros naturales son mas asociados con la biodegradación, sin embargo ya existen polímeros sintéticos biodegradables, que son compatibles con el organismo y cumplen con la función asignada.

Ejemplos:

▲ Polímeros naturales.

Por ejemplo celulosa, polisacárido compuesto por unidades de galactosa y ácido galacturónico, es degradada por los microorganismos mediante procesos de hidrólisis o fosforolisis.

▲ Polímeros sintéticos

Polianhídridos: este tipo de polímero se degrada en días si son de estructura lineal (alifáticos) y en años si es de estructura cíclica, por lo que una combinación de ambos tiene una duración intermedia. Presenta una alta compatibilidad con el organismo y se usa para obtener microencapsulación de fármacos, se introduce la droga dentro de una cápsula hecha de este polímero y al ser digerida por el paciente se degrada liberando al activo.^{17,}

24-28

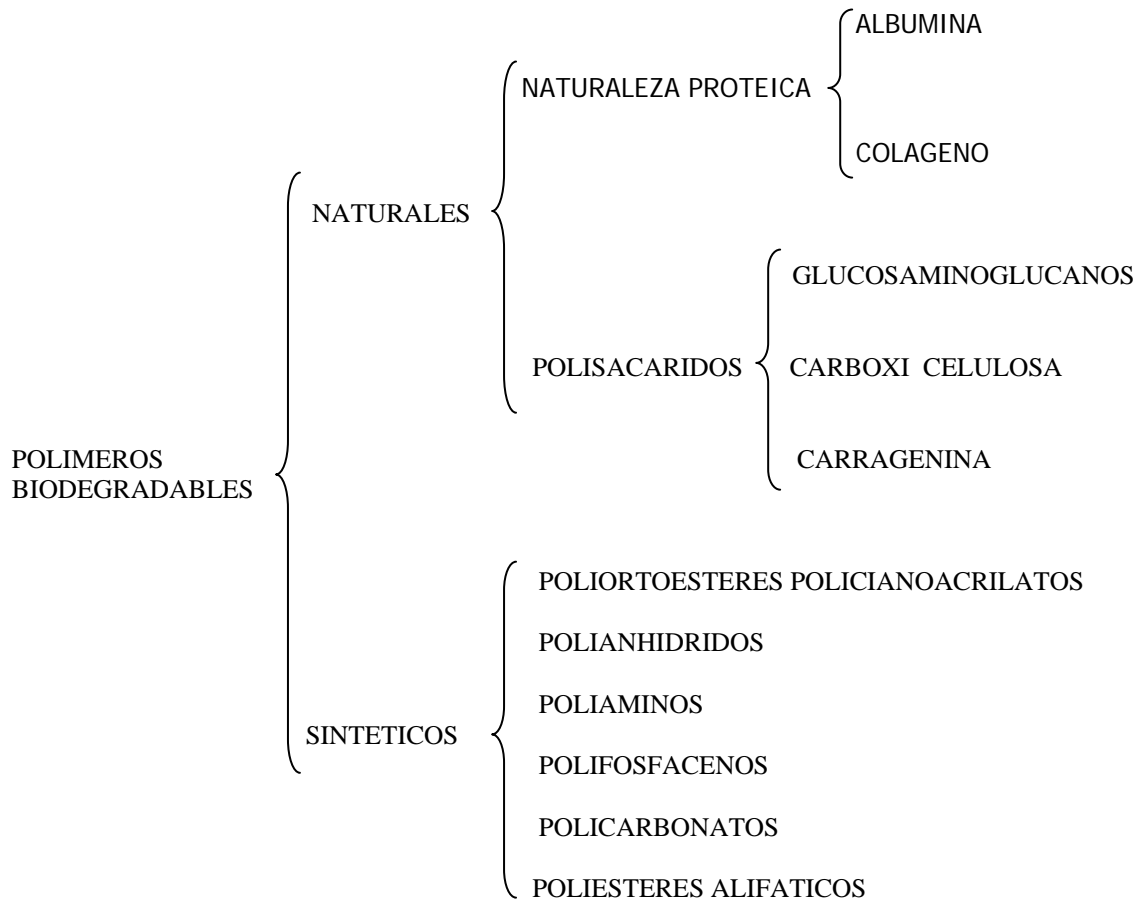


Figura 6. Esquema de clasificación de los polímeros biodegradables: Naturales y Sintéticos²⁶

4.5. HINCHAMIENTO (SWELLING)

Los geles pueden inflarse o hincharse, absorbiendo líquido, con esto se incrementa el volumen del mismo. El hinchamiento puede ser visto en la fase inicial de la disolución. El disolvente penetra la matriz del gel. La interacción gel-gel es remplazada por la interacción gel-disolvente. Es decir que el hinchamiento se da entre cada una de las subcadenas que forman el gel.

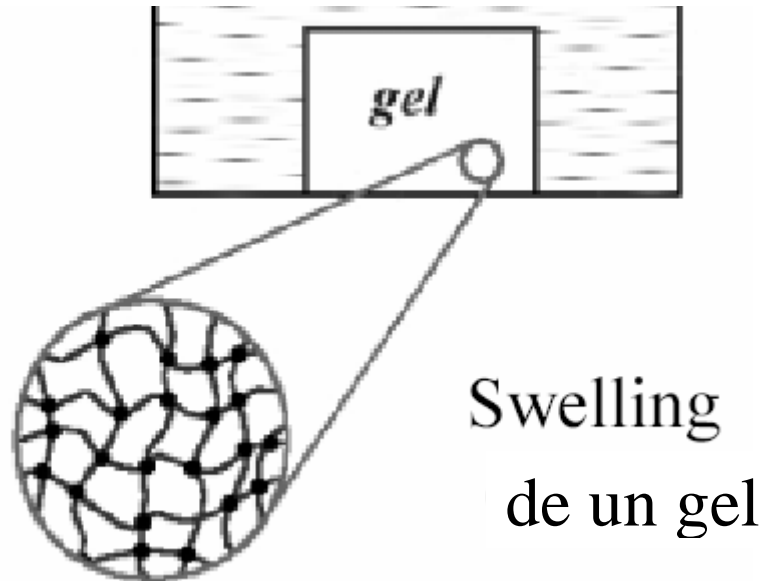


Figura 7. Proceso de Hinchamiento (Swelling)

Consideraciones para que se produzca el hinchamiento del gel:

1. El disolvente penetra en el polímero entrecruzado ocupando los espacios entre las cadenas del mismo, lo que produce un aumento del volumen.
2. El entrecruzamiento del polímero actúa como un anclaje que previene el movimiento excesivo de las cadenas de polímero necesario para formar una disolución.
3. -El polímero hinchado es el auténtico disolvente de la reacción en fase sólida, aunque presenta una viscosidad importante.
4. No hay una relación directa entre la extensión del hinchamiento y la cinética de la reacción.
5. El grado de entrecruzamiento influye decisivamente en la capacidad de hinchamiento. A mayor cantidad de entrecruzamientos, el polímero es más rígido, con lo cual la disipación del mismo es menor y como resultado el hinchamiento más difícil.²⁹

4.6. SINÉRESIS (SYNERESIS)

Muchos sistemas de geles experimentan una contracción sostenida. El líquido intersticial es desplazado a la superficie del gel. Este proceso es referido como sinéresis. La sinéresis no está limitada a hidrogeles orgánicos, ha sido también vista en hidrogeles inorgánicos.

Típicamente la sinéresis se vuelve más pronunciada cuando la concentración del polímero decrece. El mecanismo de contracción ha sido relacionado con la relajación de la tensión elástica³⁰.

Así la sinéresis se define como:

La expulsión espontánea de líquido por un gel durante el almacenamiento.³¹

Capítulo V

ESTRUCTURA.

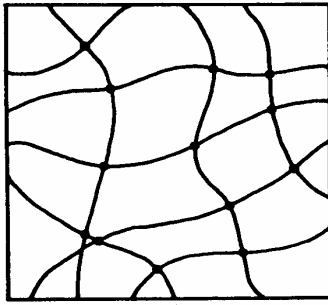
Las partículas inorgánicas u orgánicas que son capaces de gelatinizar generalmente pueden formar estructuras “laminares”, esto supone una de las propiedades para la formación esencial de un gel.

Los geles se pueden clasificar como geles químicos y geles físicos.

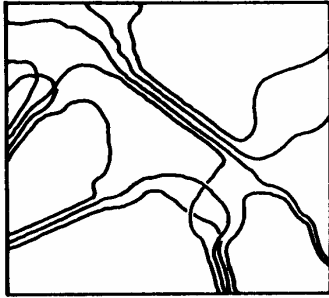
Los geles químicos son aquellos que tienen entrecruzamientos mediante enlaces covalentes. Por lo tanto, éstos no se disolverán tan fácilmente en agua u otros disolventes orgánicos a menos que el enlace covalente sea roto. Existen dos perspectivas diferentes para la modificación de los geles químicos. La primera consiste en que el gel químico puede ser hecho mediante monómeros del polímero solubles en agua en presencia de agentes que rompan fácilmente el enlace covalente. La segunda perspectiva es la de romper los enlaces covalentes mediante típicas reacciones químicas orgánicas que involucran los grupos funcionales de los polímeros.

Los geles físicos involucran interacciones no covalentes, es por ello que para que la estructura de un gel quede determinada van a intervenir diversas propiedades físicas, entre ellas el trabajo físico, el cual va a establecer el desarrollo de la continuidad del gel y el desorden, para que exista una relación entre asociaciones de fuerzas capaces de formar entrecruzamientos no covalentes.

Estas interacciones incluyen puentes de hidrógeno, asociaciones iónicas, interacciones hidrofóbicas, fuerzas de Van der Waals, entrecruzamientos por segmentos cristalinos y complejación de disolvente.^{30, 32, 33}



(a)



(b)

FIGURA 8.

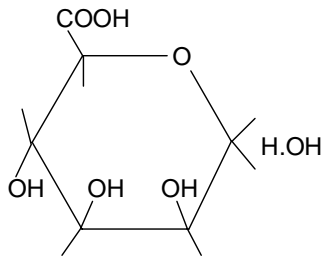
(a) Descripción esquemática de las propiedades de un gel químico en sus puntos de entrecruzamientos en donde se presentan interacciones de fuerzas de coalición en donde van formándose con ello una estructura geométrica mediante los puntos de unión.

(b) Descripción esquemática de las propiedades de un gel físico en sus múltiples zonas de conjunción. En donde la estructura de las partículas es lineal y se van sobreencimando una sobre la otra en forma de laminas.

Las formaciones de zonas de conjunción entre cadenas de polímeros, usualmente se inducen a ser modificadas por los parámetros termodinámicos del medio, cambios en la temperatura, pH, tipos de sal, fuerzas iónicas, y la adición de un no solvente.^{24, 34}

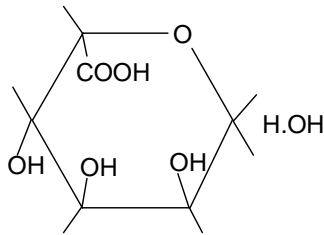
La diferencia en la estructura de los geles está determinada por la naturaleza de los mismos y las zonas de conjunción.

Así, si hablamos de un polímero natural como es el alginato, la estructura de éste se conforma por el ácido algínico que es un copolímero lineal, compuesto de dos unidades monoméricas, D-ácido manurónico y L-ácido gulurónico. Los monómeros empiezan en regiones hechas exclusivamente de una unidad o de otra, refiriéndose si se trata de las uniones entre dos unidades monoméricas de ácido manurónico como un bloque M o si se trata de la unión entre dos o mas unidades de L-ácido gulurónico como un bloque G, en una región en que los monómeros aproximadamente están en secuencias alternativas, obteniendo con ello una alternancia en la región de los bloques M y G, y de este modo en las cadenas de los polímeros.^{27, 35}



D-ACIDO MANURONICA

FIGURA 9. Estructura de los monómeros de alginato ácido D- manurónico y L- gulurónico.



D-ACIDO GULORONICO

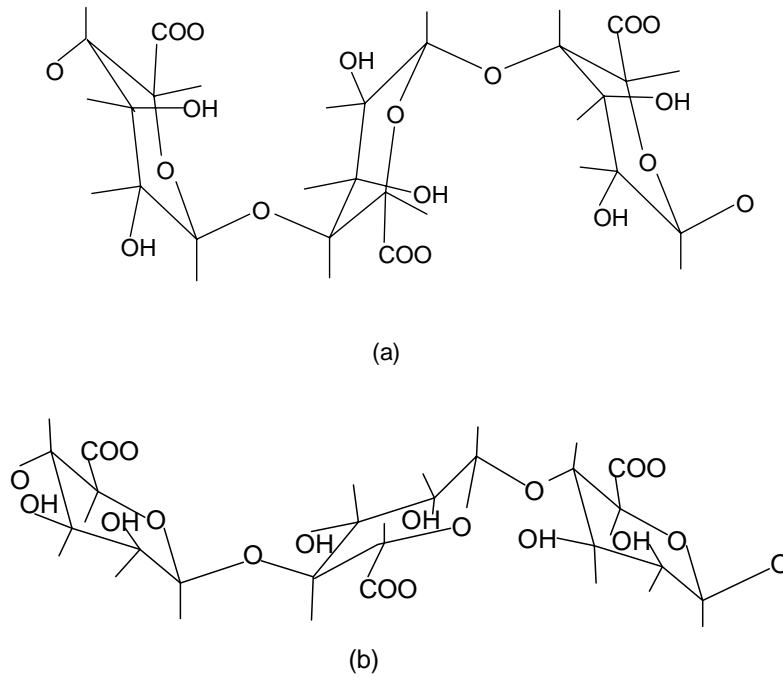


FIGURA 10. Estructura del alginato en los bloques de: (a) ácido gulurónico y (b) ácido manurónico.³⁵

Pero cuando hablamos de un polímero sintético como el carbopol, polímero que esta formado por unidades monoméricas del ácido acrílico se observan las estructuras formadas en las siguientes figuras:

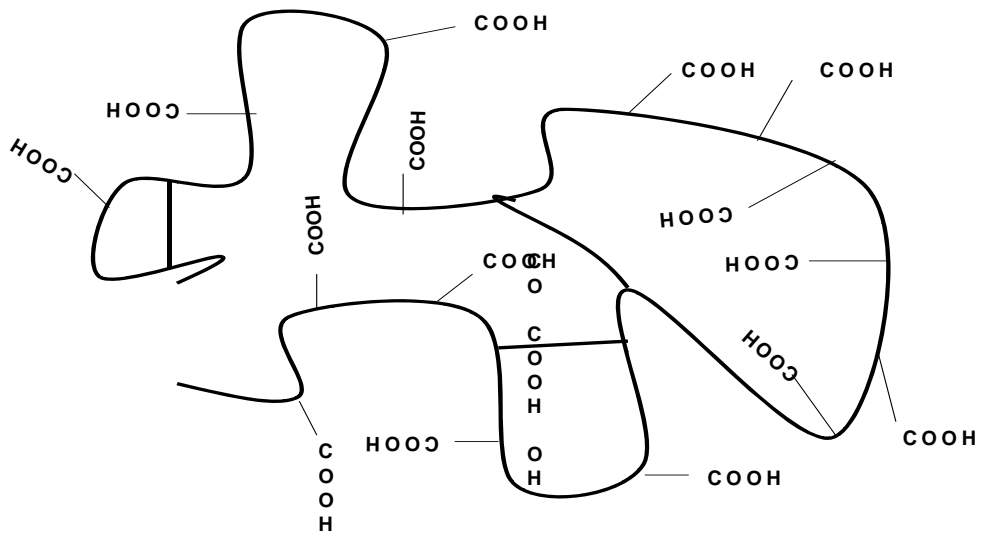


FIGURA 11. Carbopol en polvo. Muestra de su estructura enroscada.

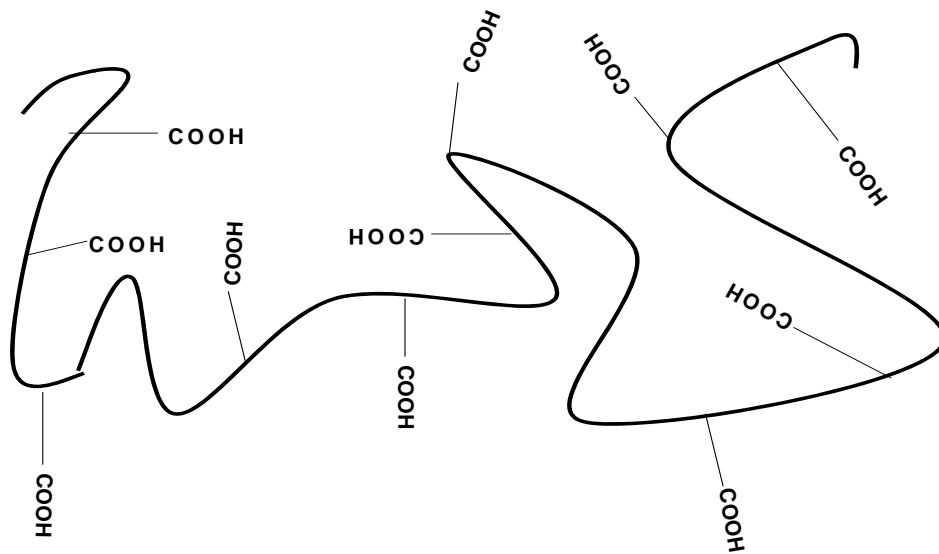


FIGURA 12. Carbopol humectado con agua. Su estructura comienza a desenroscarse.

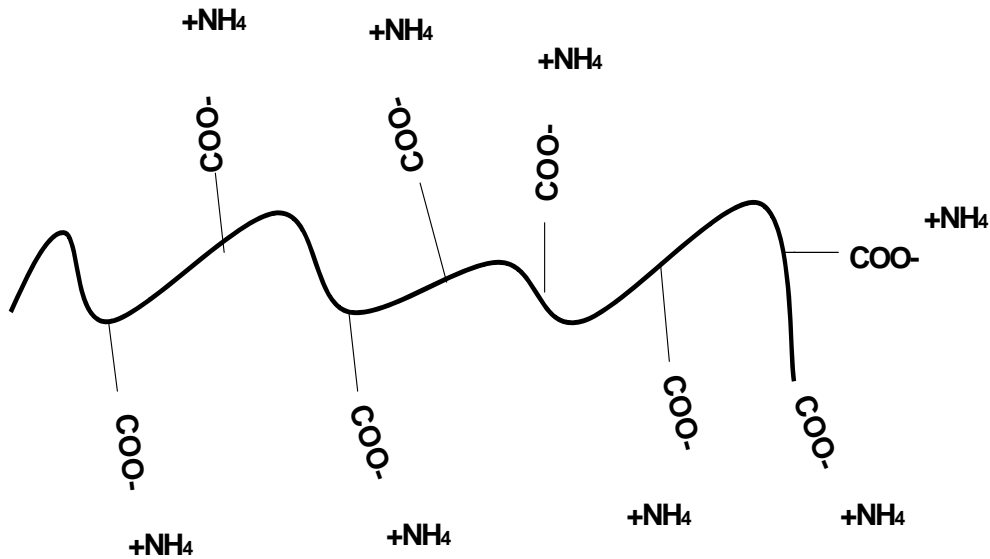


FIGURA 13. Carbopol neutralizado. Los grupos carboxi son desprotonados y neutralizados con cargas negativas de la base utilizada, haciendo que las cadenas queden completamente estiradas.³⁴

Este tipo de polímeros mantienen una estructura de red tridimensional en la que las moléculas de polímero están enlazada química o físicamente por entrecruzamientos (crosslinked), sin éstos, la estructura generada estaría enroscada siendo difícil la formación de la red.

Es así, que intervienen otro tipo de fuerzas de cohesión como son los puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas en las cuales se da el desdoblamiento de la estructura enroscada del gel.

Es muy bien conocido que los puentes de hidrogeno son los responsables de mantener la estructura estable con carga negativa de ciertas moléculas. Es por ello que son responsables para la estabilización de muchos geles

En los puentes de hidrogeno hay una interacción dipolo-dipolo bastante especial ya que siendo el H^+ un átomo con un centro de carga positiva, es atraído por un átomo de una molécula vecina en la cual su centro es una carga negativa, este átomo puede ser O, N, y F. Debido al pequeño tamaño del H, la gran electronegatividad de los átomos con centro de carga negativa, y la cooperatividad de la matriz y el pH son las características principales del complejo para que el puente de hidrogeno se forme. Y esto es como resultado de un decremento de la energía total del sistema o también como una baja de la entropía total en la molécula.²⁴

En la siguiente tabla se menciona algunas características que se presentan en la estructura de los geles:

ESTRUCTURA GENERAL DE LOS POLÍMEROS Y PROPÓSITOS.				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Chi, S. C. et al 2003 ³⁶ , Rassing et al., 1982 ³⁷ , Vadnere et al.,1984 ³⁸ , Ping et al., 1990 ³⁹ , Guzman et al., 1994 ⁴⁰ , Cho et al., 1997 ⁴¹ , Han et al.,1998 ³ .	Estudiar la estructura general de los polímeros, así como la influencia de la concentración y la temperatura sobre la misma.	Obtención de pesos moleculares mediante dispersión luminosa Monitoreo de la liberación del fármaco por espectroscopia U.V.-Visible. Determinación de la turbidez mediante viscosimetría	Poloxámero. (Poloxámero 407, Pluronic F127) N-isopropilacrilamida	La estructura del polímero en la transición sol-gel y gel-sol se ve modificada al aumentar la temperatura de la muestra. Se observa que las interacciones en las moléculas se van incrementando de forma que haya una mayor viscosidad, la cual es debida a un cambio por un mayor número de interacciones en la unión de los enlaces del polímero. La concentración es un factor que modifica la estructura debido a la cantidad de interacciones que se pueden presentar a una mayor concentración debido a que se tendrán un mayor número de entrecruzamientos en los enlaces del polímero confiriéndole un arreglo molecular más complejo. A bajas concentraciones se encuentran

ESTRUCTURA

				estructuras tipo micelas unimoleculares, mientras que a altas concentraciones se forman agregados multimoleculares.
Law et al., 1984 ⁴² , Suematsu et al., 1996 ⁴³ Yong et al., 2003 ⁴⁴	Estudio de las características y morfología de un polímero mediante estudios de microscopia óptica y microscopia electrónica de barrido (SEM)	Microscopia óptica y microscopia electrónica de barrido (SEM) colocando una muestra del gel en película fina para realizar el análisis en μm y nm.	Poloxámero. (Pluronic)	Se demostró que la estructura del polímero en el proceso de pasar de sol a gel va a variar en relación a la concentración y la dispersión realizada, ya que ésta puede aumentar o disminuir su viscosidad de una manera dependiente al entorno acuso en el que se encuentra, dando como resultado una modificación en el proceso el hinchamiento del gel.
Miller et al. 1984 ⁴⁵ Nurnberg et al., 1990 ⁴⁶ , Kramaric et al., 1994 ⁴⁷ , Tung et al., 1994 ⁴⁸ , Bromberg et al., 2004 ⁴⁹	Estudio de la relación entre estructura y propiedades reológicas de un gel. Influencia de la composición y la temperatura en combinación con agentes modificadores del gel como son: Compuestos derivados del ácido acrílico, o derivados de la celulosa.	Perfiles reológicos: medición de viscosidad, estudios de tensión superficial. Estudios de trabajo de adhesión Medición de la frecuencia angular	Poloxámero. poloxamer 185 (Pluronic P-65), Pluronic PE-6800, poloxamer 403 (Pluronic P-123), y Lutrol FC-127.	Las propiedades reológicas de los poloxámeros y la influencia de los derivados del ácido acrílico y la celulosa se concluyo que en la transición sol-gel cuando en unos casos se incremento la concentración o la temperatura teniendo en la solución el cambio de un fluido newtoniano a uno no newtoniano teniendo con ello un acercamiento y un mayor

ESTRUCTURA

				<p>interacción en el número de las cadenas aumentando con ello la viscosidad. Así como la medición de la tensión superficial disminuye en la partícula del polímero mientras que la concentración micelar crítica aumenta aumentándose las interacciones en el número de las cadenas. En la figura No 14 se ejemplifica como se presenta estas interacciones.</p>
<p>Pandit et al.,1996⁵⁰, Pandit et al.,1998⁵¹, Saito et al., 1998⁵².</p>	<p>Influencia de las sales en la estructura de los polímeros formadores de geles. Como son: (cloruro de sodio, sulfato de sodio, monobásico de fosfato de sodio, cloruro de calcio)</p>	<p>Calorimetría diferencial de barrido (DSC). Medición del coeficiente de difusión.</p>	<p>Poloxámero Poloxamer 184 (Pluronic L-64), poloxamer 407.</p>	<p>Las sales reducen la temperatura de la formación del gel, dando como resultado una pérdida en la estructura de formación del gel.</p> <p>Las sales que contiene sodio tienen mayor poder en el efecto de micelización que las que contiene potasio o calcio. Esto es expresado por una correlación empírica por el coeficiente de la temperatura de micelización en función de la concentración de la sal y la concentración del polímero.</p>

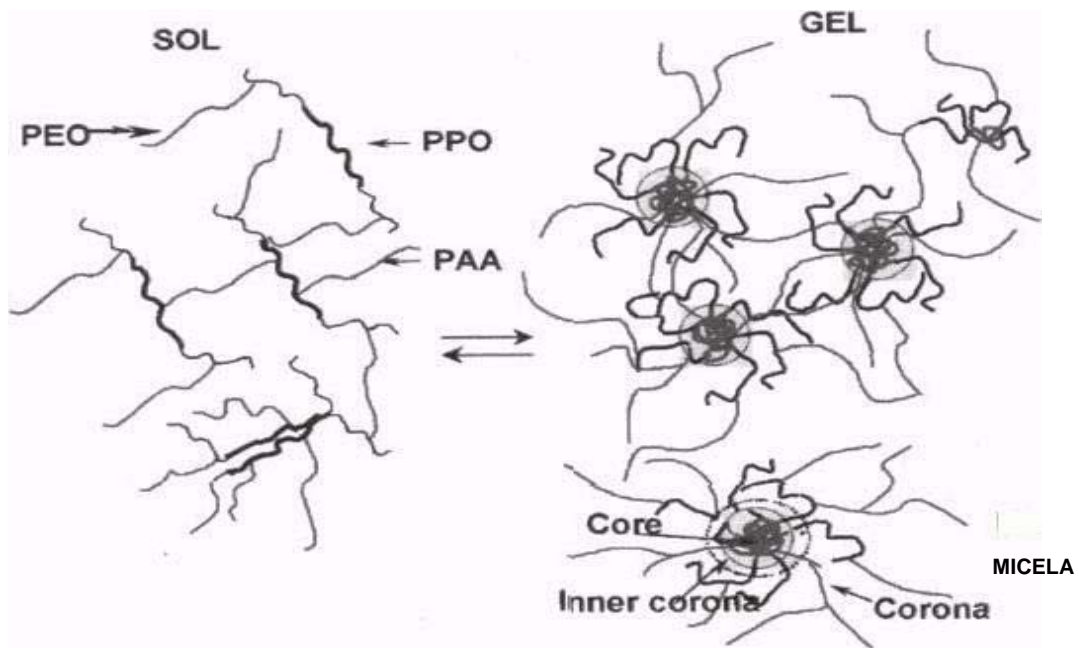


Figura 14. Esquema de la Transición de un Sol – Gel de un Poloxámero en Solución Acuosa.⁴⁶

Capítulo VI

REOLOGÍA

La reología o ciencia de la deformación de la materia se ocupa preferentemente de la deformación de los cuerpos aparentemente continuos y coherentes, pero con frecuencia trata también de la fricción entre los sólidos, el flujo de polvos, e incluso la reducción de partículas o molienda.

Existen cuatro razones fundamentales para justificar el estudio del comportamiento reológico de los cuerpos:

- **En primer lugar**, contribuye al conocimiento de su estructura, ya que existe cierta relación entre el tamaño y forma molecular de las sustancias en disolución y su viscosidad, así como el grado de entrecruzamiento de los polímeros y su elasticidad.
- **En segundo lugar**, en la industria se efectúan con frecuencia medidas reológicas sobre las materias primas y los productos de elaboración, que son de gran utilidad para el control de los procesos.
- **En tercer lugar**, la reología presta una valiosa ayuda al diseño de las máquinas ya que es preciso que tolvas, tuberías, y bombas se adecuen a las características de los productos para los cuales van a ser utilizados.
- **En cuarto lugar**, las características reológicas influyen de un modo considerable en la aceptación de un producto por su aspecto.²¹

Existen dos obstáculos esenciales en la clasificación reológica. El primero se trata de la enorme diversidad de materiales existentes: sólidos, líquidos, gaseosos, y semisólidos, con propiedades reológicas intermedias. El segundo deriva del distinto comportamiento que cualquier producto ofrece al variar las condiciones en que se observa.

Las dos dificultades ofrecen, en definitiva, la clasificación reológica de los diversos productos, la casi infinita diversidad de los mismos y el hecho de que todos ofrezcan propiedades distintas según las condiciones en que la observación se efectúe.

Por ello, es importante definir las características de cada estado, ya que un sistema es sólido si su forma y su volumen se conservan; o es un líquido si solo conserva el volumen; o es gaseoso si no hay conservación de volumen y mucho menos de forma.

En reología existen modelos a considerar cuando se estudia la materia en cualquiera de sus tres estados. ²¹

Un concepto involucrado en la reología es la deformación, el cual es un fenómeno que experimenta la materia al ser sometida a algún tipo de fuerza ejercida sobre una superficie. La deformación es proporcional a la fuerza (o tracción) que la produce, pero también existe una fuerza que se opone a esta presión que es la que produce la recuperación de la forma en el sólido ideal. A este tipo de fuerza se le llama tensión. Estos fenómenos están caracterizados por el cambio en las dimensiones de la materia. Si a esto lo consideramos como un sólido elástico ideal, la tensión aplicada es directamente proporcional a la deformación. Hooke planteó en 1660 la ley que lleva su nombre y que explicó con una relación matemática para este comportamiento y se expresa como sigue:

$$\frac{F}{A} = E \left[\frac{L_s - L_o}{L_o} \right] \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde, F es la fuerza que actúa sobre el sólido y A es la sección del área sobre la que actúa la fuerza. L_s es la longitud de una sección del sólido cuando esta bajo tensión y L_o es la longitud original. E es una constante de proporcionalidad que es una medida de rigidez, dureza o resistencia que presenta el sólido a la elongación y a esta constante se le llama modulo de Young. Esta constante es característica para cada material y es expresada en unidades de fuerza sobre área y en el sistema internacional esto quiere decir newton/cm².

Si hablamos de un líquido, esto puede denominarse flujo. Podemos imaginar a un líquido contenido entre dos placas paralelas y planas separadas entre sí por una cierta distancia relativamente pequeña, el líquido contenido entre estas placas está formado a su vez por láminas planas que están sobrepuestas una sobre la otra.

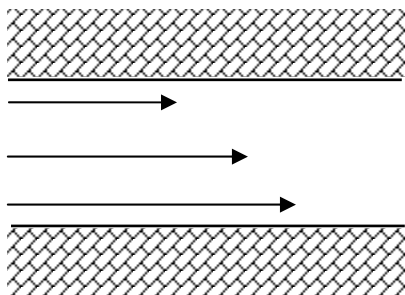


Figura 15. Dibujo de la representación de un flujo laminar.

Considerando que al tiempo inicial este sistema está en reposo pero al cabo de cierto tiempo de ejercer una fuerza, la lámina inferior del líquido se

desplaza en dirección horizontal a velocidad constante; debido a la fricción, la lámina adyacente superior se desplaza una distancia ligeramente menor a la lámina inferior y a su vez una tercera lámina que se encuentra en contacto con la placa se desplaza una distancia menor a la segunda y así sucesivamente con cada lámina_ hasta la última que se encuentra en contacto con la placa superior que contiene al líquido.

Razonando que el sistema anterior transcurre en cierto tiempo, el líquido contenido entre las dos placas gana cantidad de movimiento, finalmente se establece un perfil de velocidad en un régimen estacionario. Al ser alcanzado este estado es necesario aplicar una fuerza **F** de valor constante para que pueda conservarse el movimiento en la lámina inferior. La siguiente ecuación expresa la fuerza aplicada:

$$\frac{F}{A} = \eta \left(\frac{V}{Y} \right) \quad \text{Ecuación 2}$$

En la expresión anterior **F/A** es la fuerza aplicada por unidad de área, **V** es la velocidad de flujo e **Y** es la distancia entre las dos placas, también observamos que en la ecuación anterior aparece una constante (η) a la cual denominamos viscosidad.

Cabe señalar que la expresión anterior es válida solamente en condiciones de flujo laminar. Los valores que dan la característica de flujo laminar o de flujo turbulento están dados por el número de Reynolds.

Con lo anterior podemos señalar que la viscosidad es una propiedad física que presenta un fluido y que está relacionada con el flujo del mismo, en donde entra lo que se llama esfuerzo cortante o tensión de cizalla.⁵³

En donde la cizalladura es la deformación causada por una fuerza tangencial cuando solo produce pequeñas deformaciones; la deformación relativa se expresa adecuadamente como un ángulo y se expresa con la siguiente ecuación:

$$\tau = \alpha \times G \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde **G** se le llama modulo de rigidez, tensión o cizalladura, τ es la presión tangencial o de cizalladura y α es el ángulo de la deformación.²¹

Con lo anterior podemos definir formalmente a la viscosidad como la resistencia o fricción que un fluido presenta al movimiento, es decir, la viscosidad es la resistencia de un líquido a fluir.

Esto se puede expresar con la siguiente ecuación:

$$\tau = \eta \times \gamma \quad \text{Ecuación 4}$$

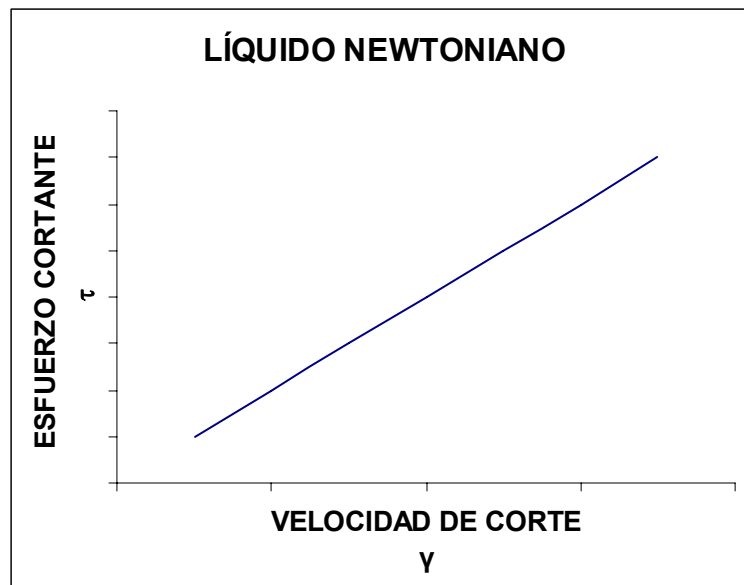
De esta expresión (τ) es el esfuerzo cortante (llamado también tensión de cizalladura o tensión de cortadura), (η) representa una magnitud llamada coeficiente de viscosidad, y (γ) representa la velocidad de corte (o intensidad de cortadura o cizalladura). Flujo de fluidos

Si η es una constante independiente del valor de γ , esta ecuación es la de un líquido newtoniano, y este se define como aquel para el que la representación de la tensión de cizalladura en función de la velocidad de deformación (o intensidad de cortadura) es una línea recta. A la constante de proporcionalidad se le denomina coeficiente de viscosidad.²¹

Haciendo esta consideración, la pendiente de esta recta es el coeficiente de viscosidad y se representa con el símbolo η y se le llama de esta manera en memoria de Isaac Newton que fue el primero en definir el flujo viscoso en estos términos:

“la resistencia ocasionada por la no deslizabilidad de un líquido es proporcional, siempre que los demás factores se mantengan constantes, a la velocidad a que se separa las distintas partes del fluido”.

El líquido Newtoniano entre sus características carece de propiedades elásticas, es incomprensible, isótropo e irreal. Esto último quiere decir que ningún líquido conocido tiene este comportamiento, solamente algunos líquidos se comportan de esta manera en un amplio intervalo de tensiones de cizalladura.²¹



GRAFICA 1: FLUIDO NEWTONIANO

Se considera, en términos generales, que una disolución tiene comportamiento de líquido newtoniano si el soluto llega a formar una cadena macromolecular de menos de 1000 átomos. La concentración también ha de considerarse, ya que en una disolución macromolecular a concentraciones bajas también ofrece comportamiento de fluido newtoniano.

El aumento o descenso de la temperatura origina una modificación en la viscosidad del gel. Se ha observado en muchos casos que en valores de viscosidad muy elevados, la influencia de la temperatura es más notoria. Esto es muy importante en la preparación de geles, ya que para realizar cualquier determinación de viscosidad, es necesario controlar de manera muy adecuada y cuidadosa la temperatura de experimentación.

La posible explicación de este fenómeno es que al aumentar la temperatura de un fluido, aumenta el volumen del mismo, pero disminuye el número de moléculas por unidad de volumen.⁵³

Se ha llegado a una expresión que relaciona la viscosidad con la temperatura. Dicha ecuación es:

$$\text{Log } \eta = \left(\frac{B}{T} \right) + C \quad \text{Ecuación 5}$$

En esta ecuación **Log η** es el logaritmo base 10 de la viscosidad, **T** es la temperatura, y **B** y **C** son constantes características para cada fluido.

Recordando la expresión de la variable expresada en la ecuación 4 se aprecia que la pendiente de la curva que se genera al graficar el esfuerzo cortante vs. Velocidad de corte es el coeficiente de viscosidad. Pero cuando se trata de graficar ciertos tipos de líquidos como son las suspensiones o las emulsiones, es decir como son sistemas dispersos, no se obtiene la figura correspondiente a un líquido newtoniano.

El comportamiento observado de este tipo de sistemas es evidente que no sigue las observaciones hechas por Newton, por lo que se denomina a estos líquidos como fluidos no newtonianos.

El flujo de un líquido no newtoniano también se describe en la ecuación 4, pero para que esto sea más adecuado se debe utilizar otro tipo de variable en lugar del coeficiente de viscosidad η , con lo cual se usa más frecuentemente el “coeficiente de viscosidad aparente”, η_{app} , o tensión tangencial dividida por la velocidad de corte (deformación):

$$\eta_{app} = \frac{\tau}{D} \quad \text{Ecuación 6}$$

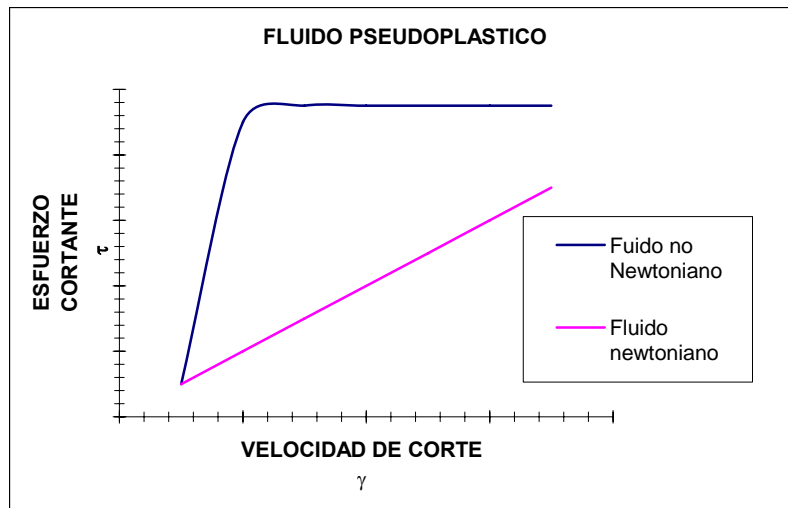
La viscosidad aparente no es una constante ya que depende de la tensión tangencial.

Formalmente se define a un líquido no newtoniano como aquel que exhibe un flujo uniforme, pero para el que no es constante la relación entre tensión tangencial y la velocidad de deformación.

Se dan cuatro tipos de comportamientos para los líquidos no newtonianos dos de ellos independientes del tiempo:

a) Pseudoplasticidad.

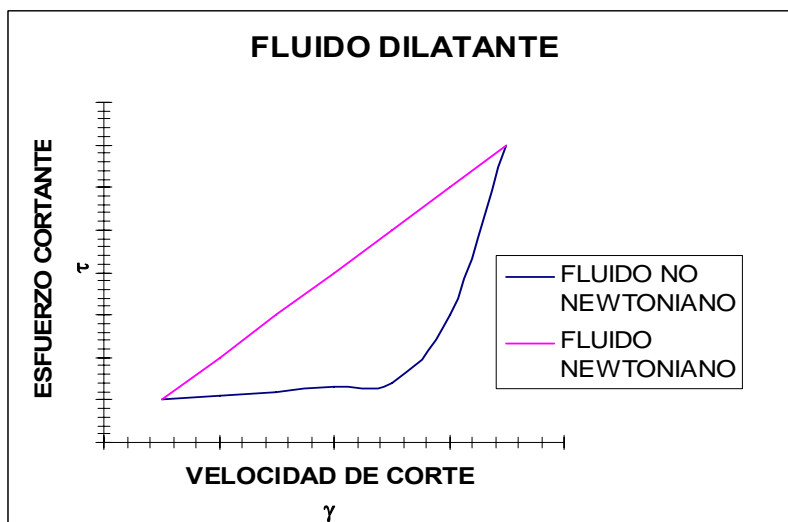
Los líquidos pseudoplasticos son aquellos que disminuye su valor de viscosidad aparente al ser sometidos a altas velocidades de deformación que cuando se someten a bajas velocidades de deformación. (**GRAFICA 2**)



GRAFICA 2: FLUIDO NO NEWTONIANO

b) Dilatancia.

El fenómeno de dilatancia se da cuando hay un aumento en la viscosidad independiente del tiempo a altas velocidades de deformación: η_{app} aumenta al aumentar D. Este comportamiento es opuesto a la Pseudoplasticidad. (GRAFICA 3).



GRAFICA 3: FLUIDO NO NEWTONIANO

Hay dos de ellos que son dependientes del tiempo:

a) Tixotropía.

La tixotropía es un ablandamiento o disminución de la viscosidad dependiente del tiempo. El comportamiento y representación es similar a la que corresponde a la Pseudoplasticidad. Manteniendo una velocidad de deformación constante, η_{app} desciende con el tiempo, de manera que esta magnitud no dependa solo de la velocidad sino también de la duración de la deformación.

b) Reopexia.

Este es un aumento de la viscosidad aparente dependiente del tiempo. La reopexia es el fenómeno inverso a la tixotropía, por lo que es muy importante un control cuidadoso en las determinaciones de la viscosidad.²¹

6.1. TENSIÓN SUPERFICIAL.

Una propiedad muy importante que presentan los fluidos es la tensión superficial. Y la podemos definir formalmente como “la fuerza que actúa perpendicularmente a cualquier línea de longitud unitaria sobre la superficie de un líquido”, u otra definición mas precisa es “el trabajo necesario para aumentar a temperatura constante y de modo reversible el área de una superficie en una unidad”.

Como la tendencia de cualquier líquido es disminuir su superficie, todo incremento en su superficie solo puede ser efectuado por medio de un gasto en forma de trabajo, entonces la tensión superficial es una fuerza en newton que actúa sobre una superficie de metro de longitud (1 N/m) o de la unidad habitual que es el sistema CGS que es de dinas por centímetros (1 dina /cm²). De esta afirmación se plantea la siguiente expresión:

$$\gamma = \frac{W}{\Delta a} \quad \text{Ecuación 7}$$

En esta **W** es el trabajo efectuado para variar una magnitud de área **Δa** y esto es igual a la tensión superficial que se representa como γ .

Lo explicado anteriormente esta en hecho de que la interfase aire-líquido los valores de tensión superficial son determinados en gran medida por la estructura química del líquido del que se trate. También es importante señalar que un líquido al estar en contacto con un sólido u otro líquido

puede presentar dos tipos de comportamientos: o bien se contrae en forma de gotas, o bien muestra una tendencia a extenderse sobre la superficie del sólido o del líquido con el cual esta en contacto.^{21, 53}

6.2. VISCOSIDAD

En general, los geles se caracterizan por ser sustancias viscosas. Al aumentar el peso molecular de los polímeros o su concentración la viscosidad también aumenta.

Los geles exhiben variaciones o cambios en la viscosidad debidos a la temperatura, por la modificación que ejerce en las propiedades viscoelásticas durante los cambios drásticos en el proceso de gelación.

En términos generales, cuanta más alta sea la viscosidad tanto más se verá el gel afectado por la temperatura. En las determinaciones de la viscosidad debe de controlarse la temperatura con una precisión de ± 0.5 ° C.

Debe de regularse la temperatura antes, durante y después del ensayo, de modo que las diferencias de las determinaciones en el tiempo no excedan de un 0.5%.

Han sido numerosos los intentos por relacionar el coeficiente de viscosidad con la temperatura. En la mayoría de los casos se observa que al aumentar la temperatura también aumenta el volumen, así disminuye el número de moléculas por unidad de volumen. Sin embargo, la viscosidad no es solo función del volumen molecular. También juegan un papel importante las interacciones intermoleculares, cuya intensidad varía con la composición química de las estructuras gelificantes.^{2, 54-56}

La reología como comprendimos por todo lo anterior es el estudio del flujo y deformación de la materia, en los geles se estudia en las soluciones de agentes gelificantes, agentes de dispersiones sólidas o agentes que producen típicamente floculación, pseudoplasticidad, exhibiendo un flujo no-Newtoniano caracterizado por el decremento de la viscosidad incrementándose la ruptura de la tensión de cizalladura. Tales atributos conducen al análisis progresivo de la estructura del sistema.

La débil estructura presentada por los geles en las partículas inorgánicas dispersas en agua es afectada por la tensión de cizalladura. Esta tensión de cizalladura se incrementa, más y más en las asociaciones entre las partículas, en donde estas relaciones se deterioran, exhibiendo una gran tendencia al flujo.

En los sistemas dilatantes y pseudoplásticos la relación entre la tensión de cizalladura (τ) y la velocidad de deformación de cizalladura (D), no viene expresada por una línea recta pero es única. A cada valor de τ le corresponde un solo valor de D . Por esta razón se puede describir matemáticamente así:

$$\tau = KD^n. \text{ Ecuación 8}$$

Donde K y n son constantes. K ha sido denominada “índice de consistencia” y n “índice de comportamiento del flujo”. Este último constituye una medida del grado de desviación del comportamiento newtoniano. Si $n = 1$, el producto es newtoniano y $K =$ coeficiente de viscosidad; si n es mayor que 1, se produce espesamiento y el producto es dilatante; si n es menor que 1, se produce aclaración y el material es pseudoplástico.

La característica esencial de estos agentes gelificantes (no-Newtonianos), en los cuales el líquido tiende a ser viscoso, es que éste no es directamente proporcional al índice de cizalladura. En otras palabras, la viscosidad es el cambio producido por el índice de cizalladura. Los líquidos no newtonianos son generalmente muy complejos y constan de más de una fase, aunque las disoluciones de polímeros (geles) pueden considerarse como fases únicas. Una de las fases es continua y la otra discontinua (dispersa). Cualitativamente la reología de un sistema disperso depende de las propiedades de la fase continua, de la fase dispersa y la interacción entre ambas. En la fase continua son de interés la viscosidad, la composición química, el pH, y la concentración de electrolitos. En la dispersa, que puede ser líquida o sólida, la concentración en volumen, la viscosidad, el tamaño de partícula, la forma, la distribución por tamaños y la composición química. Siendo la viscosidad uno de los más importantes parámetros para la medición de las propiedades físicas en las ciencias farmacéuticas.^{21, 30}

En la tabla que se encuentra en el capítulo de Estructura se tienen ejemplos de cómo interviene las propiedades reológicas en la formación del gel. (Tabla Estructura general de los polímeros y propósitos.).

Capítulo VII

GELES TERMOREVERSOS.

Muchos polímeros tienen una tendencia a formar agregados en soluciones diluidas o geles en soluciones moderadamente concentradas. Con los cambios de temperatura, las moléculas de polímero se mueven libremente en una distribución espacial al azar en solución siendo ligados por entrecruzamientos no-covalentes para la formación del gel.^{57, 58} Estos geles físicos que tienen la capacidad de formar, romper y/o modificar los enlaces responsables de mantener a la red polimérica unida, en función de un cambio de temperatura son llamados geles termoreversos.⁵⁹

De acuerdo con la teoría de gel de FLORY'S la transición de un líquido viscoso de las cadenas individuales del polímero a un gel elástico ocurre algo precipitadamente en el punto de gel. El punto del gel se define como el instante en el cual la estructura más grande del polímero se extiende a través de la muestra entera. El polímero en el punto del gel se llama un "gel crítico" la cual no es una estructura del equilibrio. La red continúa creciendo y este proceso de continuación de la gelificación se conoce como envejecer físico. En el cual el gel continúa madurándose, y los puntos de vinculación adicionales y más fuertes se convierten con la difusión y la reorientación de las cadenas macromoleculares.

En la transformación de solución a gel (también llamado gelificación termoreverso) se puede repetir muchas veces el punto de gel. Cuanta más alta es la concentración del polímero en la solución, mayor es el número de interacciones en la red física.^{57, 58}

Los geles generalmente se forman a bajas temperaturas, pero existen excepciones que se comportan de manera inversa, el comportamiento de éstos es formarse a altas temperaturas y ser líquidos a bajas temperaturas (gelación inversa). Estos geles son mas solubles en agua fría que en agua caliente, como resultado de un incremento en la solvatación y la formación de puentes de hidrógeno a bajas temperaturas. En soluciones acuosas en un intervalo de concentración entre el 20 y el 30% p/p (en el caso particular de los poloxámeros) poseen la característica que los hacen peculiares y es la de presentar la gelación térmica-reversa, es decir que las soluciones en ese intervalo de concentraciones son líquidas a temperaturas entre 4 y 5 °C observándose la formación del gel a temperatura ambiente ó mayores.⁵⁹

A bajas temperaturas en solución acuosa las moléculas del polímero son rodeadas por una capa de hidratación. Sin embargo, cuando la temperatura se incrementa, las cadenas hidrofílicas del copolímero se desolvatan como resultado del rompimiento de los puentes de hidrogeno que habían sido establecidas entre el

solvente y estas cadenas. Este fenómeno favorece las interacciones hidrofóbicas entre las regiones, lo que genera la formación del gel. Debido a este proceso de deshidratación, los grupos hidroxilo se vuelven más accesibles y se piensa que el gel es de naturaleza micelar. Un líquido micelar es estable a bajas temperaturas y es transformado en un arreglo cúbico si se incrementa la temperatura para finalmente formar una fase de cilindros hexagonales a temperaturas elevadas. Esto es lo que sucede en la formación de un gel termoreverso.⁵⁹

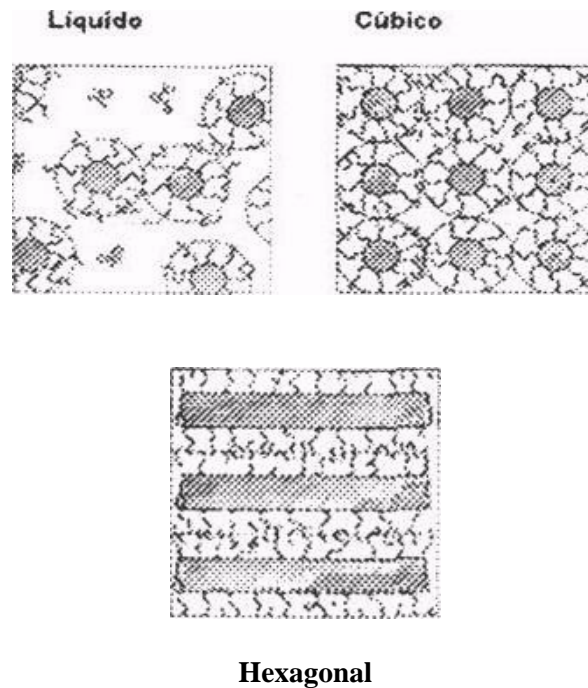
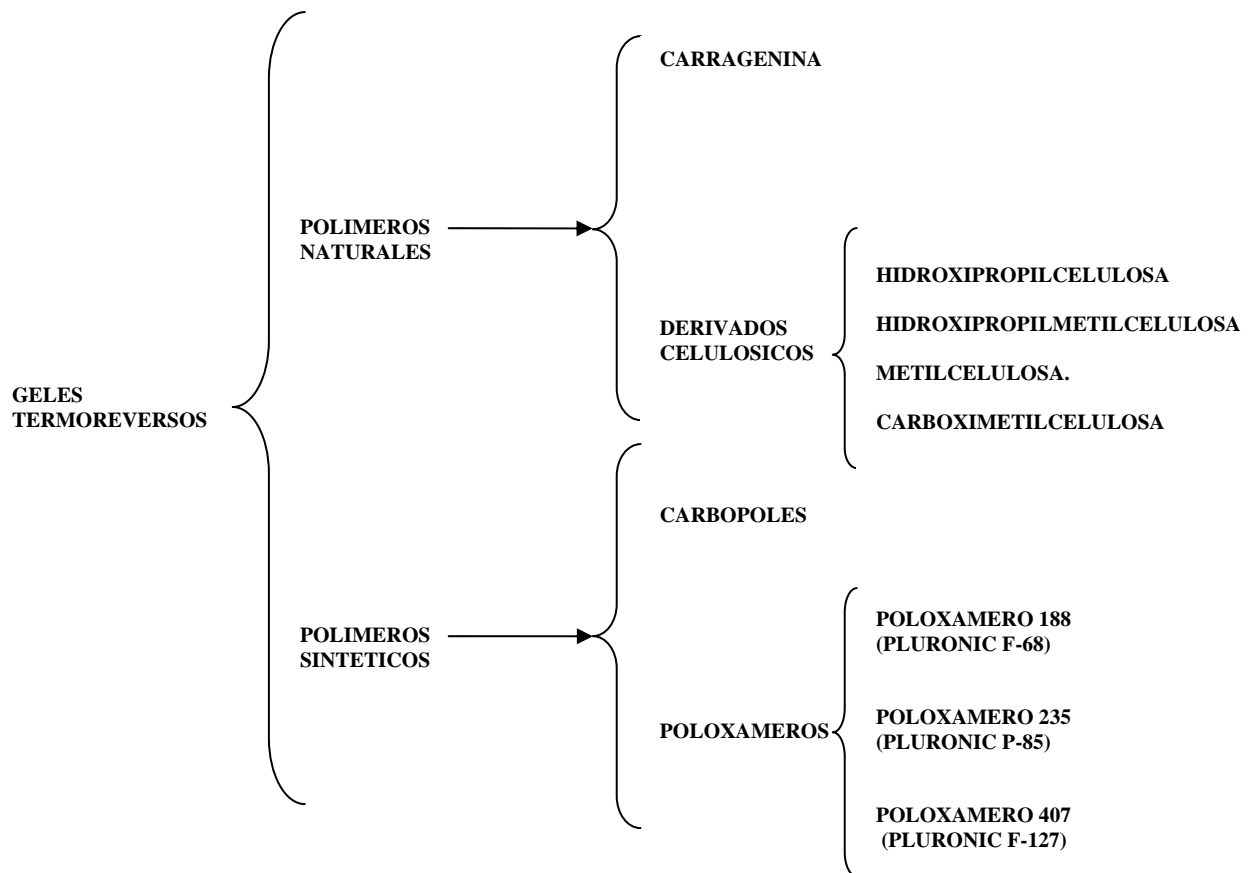


Figura 16. Arreglos que puede presentar el polímero formador de gel al irse incrementando la temperatura⁵⁹

7.1. CLASIFICACION POR ESTRUCTURA QUIMICA.

A los geles termoreversos los podemos clasificar con respecto a la estructura química como se muestra a continuación:



7.1.1. POLIMEROS NATURALES

7.1.1.1. CARRAGENINA.

La carragenina es el nombre común del polisacárido, galactan que existe como un material de la matriz intercelular en numerosas especies de algas rojas. Este es un polisacárido que se obtiene mediante la extracción alcalina de las algas, seguido por purificación y recuperación como un coágulo. Este material es deshidratado y molido al tamaño de partícula deseado antes de la estandarización y de la aplicación de las estrictas pruebas de aseguramiento de calidad.

Las diferentes tipos de algas forman diferentes tipos de carrageninas. Las carrageninas presentan cuatro extractos distintos, los que imparten determinadas propiedades funcionales. Los extractos se denominan Kappa I, Kappa II, Iota y Lambda. Siendo tres los principales:

- Carrageninas Kappa I (κ) que tienen características de geles firmes.
- Carrageninas Iota (ι) que producen geles más elásticos
- Carrageninas Lambda (λ) que no gelifican pero funcionan como agentes espesantes.

La característica que se presenta en las carrageninas para poder ser considerado como un gel termoreverso (gel físico), es que esta compuesto esta formado por una mezcla de polisacáridos lineales en forma alternativa 1,3 o 1,4 y de grupos sulfatos los cuales se pueden modificar por medio de la presencia de la concentración de sales de metales inorgánicos como son sodio o potasio, ya que la fuerza del gel depende del tipo de catión presente. Siendo preferentemente la que presenta esta peculiaridad la carragenina Kappa con ello se modifica la interacción entre los enlaces no covalentes y con lo cual se dan entrecruzamientos modificando la estructura y la temperatura a la cual se ve formado el gel.⁶⁰ Si combinamos la carragenina kappa con el Ion Sodio este Ion no promueve de manera eficiente la formación del gel, en cambio si la combinamos con el Ion potasio se ve favorecida la formación del gel ya que depende de la concentración de iones potasio en la mezcla para que se establezca mediante puentes de hidrogeno teniéndose una gelificación a una temperatura de entre 25 y 35°C.⁶⁰

ESTRUCTURA MOLECULAR.

La carragenina está formada por aproximadamente 25,000 derivados galactosidicos de una forma irregular. Las carrageninas son un grupo de polisacáridos conformado de azúcar galactosa sustituida formando bloques arreglados en cadenas largas. Estas moléculas forman una estructura creada alternativamente de β -1,3 y α -1,4 ligada de residuos de galactosa, ambas unidades se repiten en la cadena del polisacárido, para formar estructuras tridimensionales o geles.

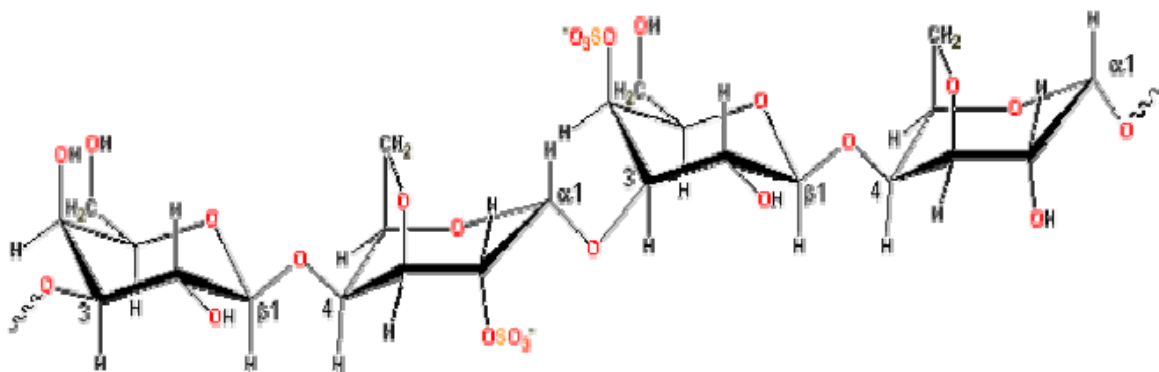


Figura 17. Estructura alternativa β -1,3 y α -1,4 de la carragenina

USOS.

Se emplea en aditivos de comidas, las carrageninas son más versátiles que los agares. En adición con el agua son más funcionales y gelatinosos así es que son técnicamente efectivos y agentes estabilizadores.

También se emplean en la industria farmacéutica como tensoactivos en la liberación de fármacos o como agentes estabilizantes de una formulación.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES.

a) Aspecto.

Se presenta en polvo fino o granulado insípido e inodoro, de color blanco a beige.

b) Solubilidad.

Los tres principales tipos de carrageninas, como se mencionó previamente, difieren en su comportamiento de gelificación y esto es debido principalmente a las diferencias en sus estructuras. Así, su solubilidad es en agua caliente y su insolubilidad en solventes orgánicos polares.

La carragenina Kappa tiene muy pocos grupos cargados y por tanto requiere calentamiento para su solubilización (energía necesaria para individualizar las moléculas). Puede formar geles firmes ya que la repulsión de la cadena es minimizada y esto permite la interacción para formar redes tridimensionales. La carragenina Kappa con ello se modifica la interacción entre los enlaces no covalentes y con lo cual se dan entrecruzamientos modificando la estructura y la temperatura a la cual se ve formado el gel.⁶⁰ Si combinamos la carragenina kappa con el Ion Sodio este Ion no promueve la formación del gel, con el Ion potasio se incrementa la formación del gel mediante puentes de hidrogeno teniéndose una gelificación a una temperatura de entre 25 y 35°C.

La carragenina Iota es un tipo intermedio en términos de densidad de carga y requiere menos calentamiento que la kappa para solubilizar. Forma geles más suaves y elásticos.

La carragenina Lambda tiene un alto nivel de grupos cargados y así es soluble en agua fría (las cadenas se repelen mutuamente aun bajo condiciones frías) y no forman gel (la forma de la cadena y la repulsión no le permiten la interacción para formar una red).^{45, 60-65}

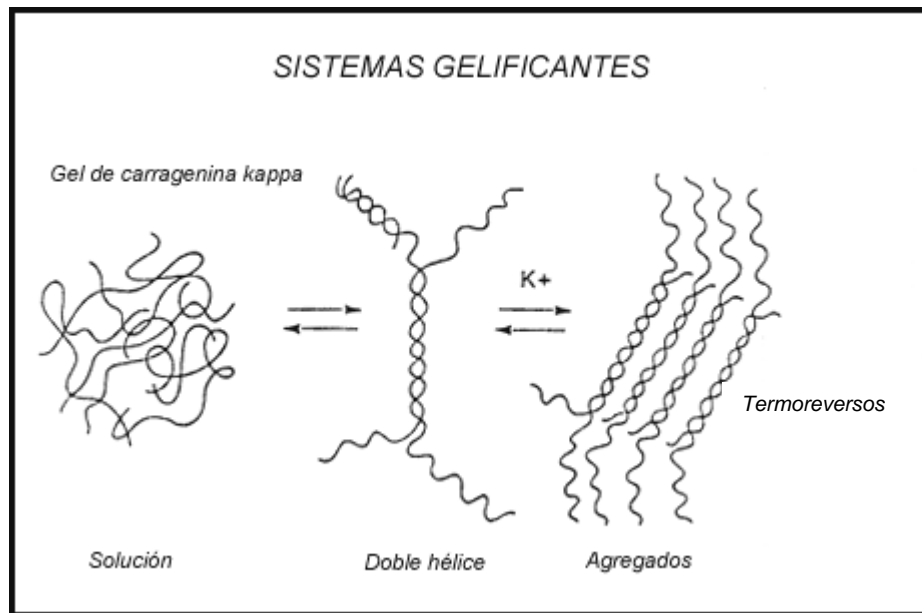


Figura 18. Propiedades de dispersión, de sistemas gelificantes de un gel de carragenina κ .⁶⁰

7.1.1.2. DERIVADOS CELULOSICOS

CARBOXIMETILCELULOSA, HIDROXIPROPILCELULOSA, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, METILCELULOSA.

Los materiales derivados de la celulosa se asocian a una gran escala a la producción de madera y pastas, dada la diversidad de las fracciones poliméricas que se pueden aislar a partir de los distintos derivados, cabe mencionar los materiales que tiene un alto valor añadido y que se emplean en el área farmacéutica, cosmética y de alimentos, son especialmente la Carboximetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa, a las cuales se puede añadir la celulosa microcristalina obtenida por hidrólisis ácida de fibras vegetales.

A excepción de esta última, todas las demás proceden de una modificación química de la glucosa por esterificación a fin de lograr una macromolécula celulósica hidrosoluble que le confiera propiedades espesantes y viscosantes. La celulosa se obtiene por la hidrólisis con hidróxido de sodio 18 % de la pulpa de

madera purificada. Las propiedades son muy variables de un derivado a otro y dependen, entre otras, del grado de sustitución.

La principal característica de estos compuestos es que forman los geles a altas concentraciones y a altas temperaturas en presencia de sales de metales inorgánicos aparte de que actúan de manera adicional confiriendo a otros agentes gelificantes la capacidad de ser termoreversos ya que realizan la modificación en las uniones de enlaces por ello generan el gel a una temperatura mayor.⁶⁶

ESTRUCTURA MOLECULAR PRINCIPAL.

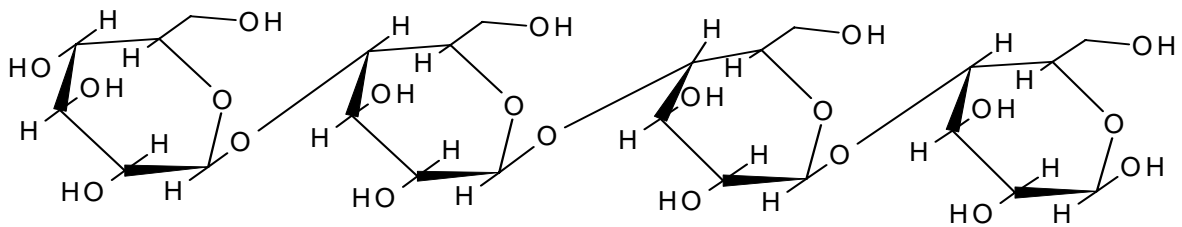


Figura 19. Cadena de Celulosa

A partir de esta estructura podemos obtener las siguientes moléculas:

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS DERIVADOS DE LA CELULOSA.

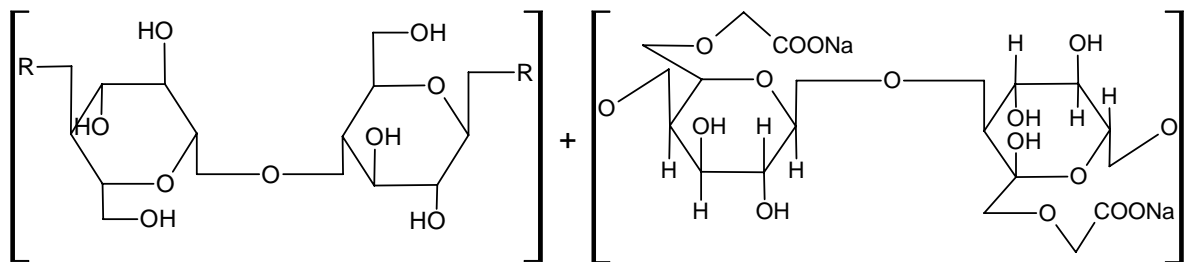


Figura 20. Carboximetilcelulosa de sodio

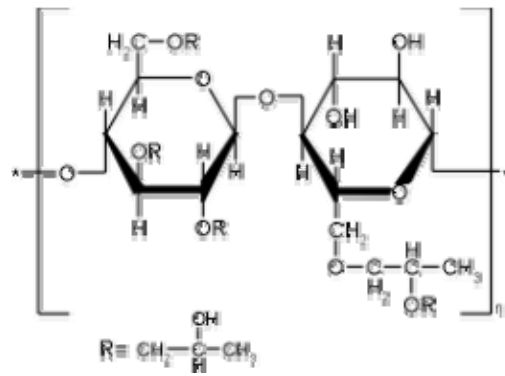


Figura 21. Hidroxipropilcelulosa.

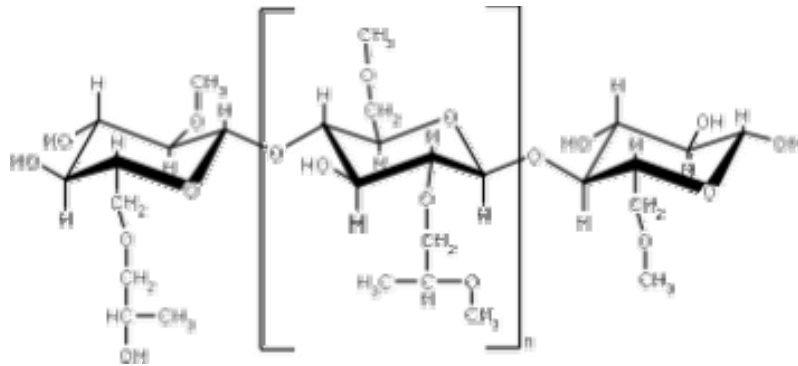


Figura 22. Hidroxipropilmetilcelulosa.

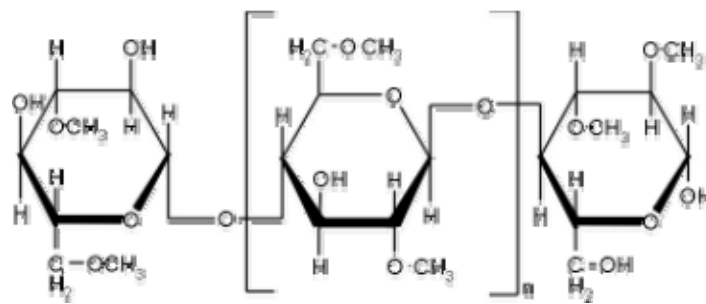


Figura 23. metilcelulosa.

USOS.

Los derivados de la celulosa se emplean como agente espesante, dispersante y estabilizantes así como son agentes tensoactivos. Las concentraciones de uso típicas son: 1.2% en suspensiones cosméticas; 2% en suspensiones reconstituyentes; 1-2% en suspensiones farmacéuticas, y 1.5-2.5% en cremas cosméticas y lociones. Se emplea además como un excipiente para tabletas, agente para incrementar viscosidad.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES.

Estos compuestos comparten entre sí diversas propiedades fisicoquímicas. Las características más importantes de los derivados de la celulosa son:

a) Aspecto.

Es un polvo blanco, inodoro, dispersable en agua. Es compatible con otros hidrocoloides y con algunos líquidos hidro-alcohólicos.

b) Solubilidad.

Soluble en agua dependiendo del grado de sustitución. Su solubilidad es la misma en agua caliente que en agua fría. A excepción de la hidroxipropilcelulosa la cual se debe disolver a temperaturas mayores de 45° C.^{62, 67}

7.1.2. POLIMEROS SINTETICOS

7.1.2.1. CARBOPOLES

Este tipo de compuestos, químicamente, pueden considerarse como derivados del carboxipolietileno, es decir son homopolímeros del ácido acrílico o copolímeros del ácido acrílico o del acrilato de alquilos entre C10 y C30 entrecruzados (crosslinked) con éteres polialquénicos o polivinil glicol, presentan un tamaño de partícula promedio de 0.2 μ , y sus aglomerados entre 2 y 7 μ .

Los carbopoles son compuestos de origen orgánico, obtenidos por la síntesis de derivados del carboxipolietileno, tienden a presentar una gran diversidad en sus estructura en el proceso de gelificación, es por ello que algunos de estos geles se pueden considerar dentro de los geles físicos (geles termoreversos), ya que estos

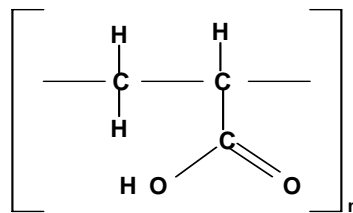
geles presentan en el momento de gelificación interacciones débiles como son uniones mediante puentes de hidrogeno o fuerza de Van der Waals. Estos polímeros presentan cambios en el proceso de gelificación debido a la estructura, concentración, temperatura o pH.⁶⁸

ESTRUCTURA MOLECULAR.

La fórmula condensada de este tipo de compuestos es la siguiente:

Carboxypolietileno: $(C_2H_4O_2)_n$.

La fórmula semi-desarrollada de lo anterior es:



USOS.

Los polímeros carboméricos han sido utilizados durante 40 años como agentes controladores de la reología y como agentes hacedores de estructura. No obstante, fue en el año 1994 cuando la tecnología de los mismos fue modificada y se consiguió una mejora en la dispersión y toxicidad de los mismos.

Los carbomeros o carbopoles han tenido diversos usos, por ejemplo, se usan como espesantes, suspensores, estabilizantes de emulsiones y en liberación controlada en tabletas y cápsulas. Funcionan como espesantes al ser neutralizados, ya que forman una estructura de gel y también pueden formar puentes de hidrógeno con otros componentes de la formulación. Su capacidad espesante es mejor que la de los derivados de celulosa.

Estos polímeros formadores de geles pueden emplearse como biomateriales. Un biomaterial es un componente que puede formar parte del cuerpo ya sea de manera temporal o de manera permanente.

Algunos de los productos pertenecientes a este tipo de compuestos son por ejemplo el carbómero 934 (carbopol 934), el carbómero 940 (carbopol 940) y el carbopol ultrez 10

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES.

Estos compuestos comparten entre sí diversas propiedades fisicoquímicas. Las características más importantes de los carbopoles son:

a) Aspecto.

Se presentan como polvos de color blanco.

Son solubles en agua y en otros disolventes polares como glicerina o etanol. Esto ocurre debido a la interacción de las cargas de los polímeros con las moléculas de agua.

La velocidad de disolución en el agua de estos polímeros varía dependiendo del peso molecular del polímero y de la estereo regularidad.⁶²

7.1.2.2. POLOXÁMEROS.

Los poloxámeros son compuestos sintéticos que parten de un bloque de copolímero no iónico de polyoxyethylene-polyoxypropylene, este tipo de polímeros se encuentran micronizados presentando un tamaño de partícula aproximado de 50µm, la viscosidad de los poloxámeros se puede ver afectada por la adición de electrolitos, humectantes, alcoholes, tensoactivos aniónicos o valores de pH bajos.

Los copolímeros de tres bloques como son los poloxámeros son sólidos porosos que tienden a ser ligeramente elásticos y altamente reactivos los geles físicos o reversibles como estos tiene la capacidad de formar, romper o modificar los enlaces responsables de mantener a la red polimérica unida, ya que esta redes poseen las propiedades cohesivas de un sólido y las características difusivas de transporte de un líquido.

Las soluciones acuosas de poloxámero son estables en presencia de ácidos, bases e iones metálicos. Los poloxámeros mas comúnmente utilizados incluyen el grado al cual son solubles en agua y con la designación “F” en cada uno se refiere a la

forma de su hojuela. Ejemplo poloxámero 188 (grado F-68) ó el poloxámero 407 (grado F-127).

Los poloxámeros son mas solubles en agua fría que en agua caliente, como resultado de un incremento en la solvatación y de la formación de puentes de hidrogeno a bajas temperaturas. Soluciones acuosas en un intervalo de concentraciones entre el 20 y el 30% p/p poseen una característica que los hace peculiares y que es la de presentar la gelación térmica reversa, es decir que son soluciones en ese intervalo de concentraciones a temperaturas entre 4 y 5°C, pero la formación de un gel es apreciada a temperatura ambiente. Este proceso en el que se forma el gel es reversible al enfriar el gel.

A bajas temperaturas en soluciones acuosas, las moléculas de los poloxámeros son rodeadas por una capa de hidratación, sin embargo cuando la temperatura se incrementa, las cadenas hidrofílicas del copolimero se desolvatan como resultado del rompimiento de los puentes de hidrogeno que habían sido establecidos entre el solvente y estas cadenas etilénicas. Debido a este proceso de deshidratación, los grupos hidroxilo se vuelven mas accesibles y se piensa que el gel es micelar. Un líquido en fase micelar es estable a bajas temperaturas y es transformado en una en un arreglo cúbico si se incrementa la temperatura, para finalmente formar una fase de cilindros hexagonales a temperaturas elevadas.

ESTRUCTURA CONDENSADA.



Formula general:



Formula estructural:

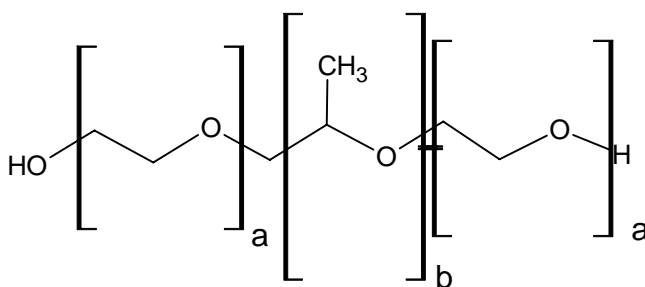


Figura Estructural de los poloxámeros

USOS.

Se emplea en la industria farmacéutica para mejorar la disolución de principios activos, como agente de recubrimiento de tabletas, como agente de dispersión o lubricante entre otros. También se emplea en la industria cosmética en los geles colorantes para el cabello.⁶⁹

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES.

Estos compuestos en sí tienen la propiedad de que el material tiene la característica de ser termoreverso puesto que la máxima viscosidad de estos se da a temperaturas elevadas entre 60 y 75°C.

a) Aspecto.

Esta sustancia tiene la forma de microesferas blancas a un ligero amarillo con un débil olor.

b) Solubilidad.

El poloxámeros son solubles en agua dándonos una solución opalescente, es soluble en etanol, es insoluble en éter dietílico y en ácidos grasos, la solubilidad es selectiva en solventes orgánicos cloroformo aproximadamente el 40%, acetonitrilo aproximadamente el 20%, acetona aproximadamente el 2%, acetato de etilo aproximadamente el 1.5% .^{62, 69}

7.2. CLASIFICACIÓN POR SUS USOS.

Como analizamos en el capítulo anterior estos geles los podemos clasificar por su estructura química estudiando sus principales características, pero también los podemos clasificar por su uso.

7.2.1. SISTEMA DE LIBERACION DE FARMACOS. (Iontoforesis)				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Wascotte et al 2005 ⁷⁰ Pillai et al 2003 ⁷¹ Reich et al 1997 ⁷² Hao. et al 1995 ⁷³ Green. et al 1992 ⁷⁴	Estudiar la liberación de un fármaco a través de un gel termoreverso como soporte para la aplicación de la técnica de iontoforesis, teniendo en cuenta su efecto en presencia o no de promotores de la penetración como el ácido oleico y el propilenglicol	Difusión mediante celdas de Franz, Método de diálisis, Determinación de Analitos mediante cromatografía y Espectroscopia Uv-visible. Ver si in vivo se emplea la dermis de rata o in vitro se emplea membranas de perme gear	Poloxámero F127 y 407	Las disoluciones de geles termoreversos brindan una manera simple y conveniente de manejar muestras en estudios de iontoforesis, pero se muestra irritación en la piel a altas frecuencias: El ácido oleico y el propilenglicol no demuestran efecto sinérgico con el método físico, siendo este último en algunas ocasiones un método ineficaz y relativamente ineficiente de aumentar la liberación del fármaco a través de la piel.

7.2.2. SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. (Oftalmológica)				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Cho, K. Y. et al. 2003 ⁷⁵ Wei, G. et al 2002 ⁷⁶ El-Kamel, A. et al 2002 ⁷⁷ Kim, E. Y. et al 2002 ⁷⁸ Fresta, M. et al. 2001 ⁷⁹ Lin, H. R. et al. 2000 ⁸⁰ Moore, T. et al 2000 ⁸¹ Bochot, A. et al. 1998 ⁸² Desai, S. D. et al. 1998 ⁸³ Le Bourlais, et al. 1995 ⁸⁴	Estudiar la fq de los polímeros uiltizados y la cinética de liberación de varios principios activos (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropil)-carbodiimide (EDC) and N-hydroxylsuccinimide (NHS),aciclovir, malato de timol, policarpina, ciprofloxacina) destinados a sostener su liberación ocular. mediante una base de gel termoreverso. Así como obtener preparados estables al fluido lacrimal y no	Espectroscopia de U.V. –Visible e ir, Resonancia Magnética Nuclear Reología Estudios de liberación in-Vitro. Estudios de aclaramiento in vivo (conejos), seguimiento por centelleo gama.	Polímeros de celulosa Poloxámero F68,F127,188,407 asociados a otros polímeros (ácido hialurónico, PEG, poliacrilatos o entre ellos) Carbopol P934	Los geles termoreversos brindan la regeneración de las propiedades de los tejidos por su bioadhesion así como son excelentes acarreadores del principio activo que proporciona una liberación prolongada en la superficie del ojo. La mezcla de polímeros conlleva a un cambio en la temperatura de gelación

7.2.3. SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. (Nasal)				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
<p>Pisal, S. S. et al. 2004⁸⁵</p> <p>Pisal, S. S. et al 2002⁸⁶</p> <p>Reddy, P. et al 2002⁸⁷</p> <p>Yokomachi, et al 1999⁸⁸</p> <p>Zhou, M. et al 1996⁸⁹</p> <p>Abd El-et al. 1991⁹⁰</p>	<p>Estudiar la liberación y la absorción de los principios activos (glibenclamida, emedastina, melatonina, vitamina B) formulados a base de polímeros termoreversos para aplicación nasal.</p> <p>Realizar estudios comparativos de administración por otra vía o en otra forma farmacéutica.</p>	<p>Estudios reológicos, viscosidad vs temperatura</p> <p>Estudios de adherencia, fuerza de gel y bioadhesion.</p> <p>Estudios físico – químicos (temperatura de gelación y $\Delta H's$)</p> <p>Estudios de difusión in Vitro</p> <p>La liberación in vivo se determina midiendo los niveles de fluorescencia en microesferas en la formulación.</p>	<p>Metilcelulosa, Carboximetilcelulosa de sodio, carbopol 934, quitosan, PEG, poloxámero, F68,F127,188,407</p>	<p>La liberación se retarda por esta vía y es comparada con la liberación oral, pero en algunos otros casos los resultados son alentadores ya que se potencia la liberación de principio activo, ya que los cambios de entalpía en la transición demuestran la interacción del polímero y la gelación micelar.</p> <p>También nos indican que las propiedades termodinámicas del poloxámero son modificadas significativamente con la concentración del polímetro y del aditivo.</p> <p>El aclaramiento nasal disminuye en la formulación de geles</p>

7.2.4. SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. (Rectal)				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Fawaz, F. et al. 2004 ⁹¹ ElHady, S. et al. 2003 ⁹² Park, Y. J. et al. 2003 ⁹³ Yong, C. S. et al. 2001 ⁹⁴ Anderson, D. Amiji, M. M. 2001 ⁹⁵ Barichello, et al. 1999 ⁹⁶ Ryu, J. M. et al. 1999 ⁹⁷ Kim, C. K. et al. 1998 ⁹⁸	Estudiar la liberación de diferentes formulaciones con polímeros para la administración por vía rectal para varios principios activos (Quinina, hidroclohidrato de mebeverina, diclofenaco sodico, riboflavina insulina, propanolol, acetaminofen)	Medición de la fuerza de bioadhesion. Medición de la fuerza del gel Estudios farmacocinéticos in vivo mediante la determinación del fármaco por HPLC. Fluometria, cromatografía. Espectrofotometría de UV-VIS.	Poloxámero L-61, 188, PF68, 331 PL101, 338, F-108, PL61, 407, solos o combinados con otros polímeros como alginato, carbopol 934 polivinilpirrolidona Hidroxietilcelulosa, Metilcelulosa, Hidroxipropil metil celulosa	La liberación de los diferentes principios activo mejora con la utilización de los poloxámeros, el efecto de manera controlada así como la aplicación es de manera más fácil y segura. Observando mayor absorción y mayores niveles en plasma También conociendo las propiedades físico químicas de los polímeros lo que se pretende es reforzar la fuerza del gel y fuerza de mucoadhesion en las soluciones preparadas y con ello mantener el efecto de liberación del fármaco. El cloruro de sodio afecta a los poloxámero incrementado la fuerza del gel en el proceso de gelación. En la liberación de las combinación de formulaciones de los polímeros se encontró que la combinación del poloxámero con el alginato de sodio era la única que no irrita la membrana mucosa rectal

7.2.5. SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS. (Parenteral)				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Wenzel, J. et al 2002 ⁹⁹ Matschke, et al 2002. ¹⁰⁰ Yalin, M. et al 1997 ¹⁰¹ Katakam, M. et al 1997 ¹⁰² Pec, E. A. et al 1992 ¹⁰³	Estudiar la eficacia de formulaciones en gel en la liberación modificada vía parenteral de diferentes principios activos (Somatropin, lorazepam, deslorelin urea, y determinar la actividad biologica	Estudios farmacocinéticos in vivo e in Vitro mediante la determinación del fármaco en HPLC	Poloxámero F68 ,F88, F127	Se determino que los poloxámeros son un vehículo practico y eficiente en la liberación parenteral ya que mantienen la liberación del principio activo y reducen la degradación de este. Así como también demostraron tener poca actividad hemolítica importantes

7.2.6. TENSOACTIVOS Y ESTABILIZANTES.				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Olbrich et al 2004 ¹⁰⁴ Jimenez et al 2004 ¹⁰⁵ Sanchez A et al 2003. ¹⁰⁶ Donini, C. et al 2002 ¹⁰⁷ Sturesson, C. et al 2002 ¹⁰⁸ Gekko, K. et al 1999 ¹⁰⁹ Schole et al 1999 ¹¹⁰ Dunn, S. E. et al 1997 ¹¹¹ Quintanar et al 1996 ¹¹²	El desarrollo de nuevas estrategias en base a geles termorevesos que se presentan como agentes tensoactivos o que brindan estabilidad en una formulación. Ya que estos tiene implicaciones relevantes en la elaboración	Espectroscopia de masas de lon secundario. Y espectroscopia fotoelectrónica de rayos x para estudiar el carácter de la superficie Espectroscopia UV- Visible para monitorear la liberación.	Poloxámero, 188, 407, 904, 908	Los poloxámeros en la elaboración de micro o nanoesferas como estabilizante favorecen la obtención de coloides más pequeños, así como más estables frente a la fagocitosis. Por diferentes técnicas se prueba su presencia en la superficie. Es también estabilizante de proteínas y en procesos de liofilización., ya que aumenta su temperatura de desnaturalización.

7.2.7. PROMOTORES DE LA ABSORCIÓN Y LA PENETRACIÓN.

Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
<p>Bogman et al 2005¹¹³</p> <p>Wang et al 2004¹¹⁴</p> <p>Fattal ,E et al 2004¹¹⁵</p> <p>Attia, M. A. et al 2004¹¹⁶</p> <p>Um J, Y. et al 2003¹¹⁷</p> <p>Bromberg et al 2003¹¹⁸</p> <p>Kabanov* et al 2003¹¹⁹</p> <p>Onuki, Y. et al 2000¹²⁰</p> <p>Harnisch et al 2000¹²¹</p> <p>El Gibaly et al 1998¹²²</p>	<p>Conocer el efecto de los geles termoreversos como promotores de la absorción y la penetración en liberación normal y modificada.</p>	<p>Estudios de difusión mediante celdas de Franz</p> <p>Metodología de caracterización mediante DSC</p> <p>Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier para seguimiento de las características de los lípidos de la piel.</p> <p>Estudios de difusión in Vitro con células caco 2.</p>	<p>Poloxámero 188, 407.</p>	<p>Estos sistemas de liberación del fármaco teniendo a un poloxámero incrementan tanto la penetración en mucosa oftálmica, intestinal, bucal, intravitreal y piel. Mejorando con ello en muchos casos la penetración intracelular, manteniendo en la mayoría de los casos una liberación sostenida del fármaco en un sitio de entrega específico. El mecanismo de acción se basa en su interacción con las bombas de flujo*.</p>

7.2.8. EN COSMETOLOGIA				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Schmolka, I. R. 1980. ¹²³ Schmolka, I. R. 1977. ¹²⁴	Estudiar el fenómeno de la gelación térmica reversa como base en nuevos sistemas que puedan ser empleados en el uso cosmético	"Falta de información"	Poloxámeros 237,238 y 401	Las bases de los geles generan un sistema ideal para la implementación de nuevas técnicas en el área cosmética, generando con ello una mejor base para proteínas así como vitaminas, mejorando con ello su liberación y penetración. Se ha usado en la formulación de shampoos, lociones, cremas y geles.

7.2.9. EN LA LIMPIEZA DE HERIDAS Y ANTISÉPTICO				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Hecht, A. 1978. ¹²⁵ Rodeheaver et al 1976 ¹²⁶ Barnes, M. et al. 1973 ¹²⁷	Estudio del efecto de los poloxámeros empleados como bases para la formulación de agentes antisépticos (yodoforos o el yoduro de sodio, cloruro de benzalconio,isoniaxida,rifampin, streptomycin)par a la limpieza de heridas.	Medición de pH. Determinación de concentración por espectroscopia. Análisis microbiológico	Poloxámero 407	Los poloxámeros aumentan la actividad antiséptica, incluso en algunos casos se produce un sinergismo entre el poloxámero y el antiséptico. El poloxámero muestra gran susceptibilidad a ser contaminado por microorganismos.

7.2.10. DISPERSIONES SÓLIDAS 1. (Micelar)				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
<p>El-Badry, M. et al 2004¹²⁸</p> <p>Chen, Y et al 2004¹²⁹</p> <p>Venkateswarlu, V. et al 2004¹³⁰</p> <p>Fathy, M. et al 2003¹³¹</p> <p>Pegi A. et al 2003¹³²</p> <p>Diakova, B. et al 2000¹³³</p> <p>Reddy, R. K. et al. 1976¹³⁴</p>	<p>Aumentar la velocidad de disolución de los principios activos (Piroxicam, Clozapine, ibuprofeno, indometacina, digotoxin) que no son fácilmente solubles en agua o en disolventes orgánicos mediante dispersiones sólidas, empleando diferentes tipos de poloxámeros que sus propiedades de gelificación micelar mejoran la liberación del fármaco en el organismo.</p>	<p>Difracción de rayos X</p> <p>Metodología de caracterización mediante DSC</p> <p>Espectroscopia de infrarrojo con transformadas de Fourier</p> <p>Espectroscopia de correlación fotónica.</p> <p>Estudios de difusión mediante celdas de Franz</p>	<p>Poloxámero F-68, F-98, F-127, 188, 407</p>	<p>Los poloxámeros son agentes tensoactivos no iónicos que ayudan a dispersar las partículas de fármaco, debido a la repulsión de éstas al ser adsorbidas por el polímero e incrementándose con ello la estabilidad de la dispersión teniendo así una mejor liberación del fármaco.</p> <p>Además se encontró que la dispersión del fármaco en las micelas del gel es inversamente proporcional al coeficiente de distribución y la temperatura .</p> <p>Con ello se demostró la habilidad de aumentar el estado de disolución de fármaco insoluble en agua.</p>

7.2.11. DISPERSIONES SÓLIDAS 2 (Cristalización)				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Hu, J. H. et al 2004 ¹³⁵ Geneidi, A. et al 1980 ¹³⁶	Estudiar a los polímeros que forman cristales o gel ya que se emplean para dispersiones solidas ya que incrementan la velocidad de disolución de principios activos (danazol, espirolactona y diazepam), principalmente aquellos que presentan características de ser poco solubles o simplemente presentan la propiedad de ser insolubles en agua o en medios oleosos, ya que estos pierden la actividad farmacológica al ser disuelto en alguno de estos dos tipos de disolventes.	Métodos calorimétricos Microscopia de caracterización de rayos X (XRD) Espectroscopia de infrarrojo y U.V.-Visible	Poloxámero 188, 407, Polivinilpirroli dona, PEG 8000	Se determina que mediante la técnica de obtención de cristales amorfos mediante el uso de poloxámeros nos da un método fácil y rápido de mejorar la disolución de los principios activos insolubles. La caracterización de las muestras indican que la mejora del estado de disolución se correlaciona a la formación de la mezcla entre el principio activo con la concentración del agente tensoactivo

7.2.12.DISPERSIONES SÓLIDAS 3 (Nuevos métodos de dispersión)				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
<p>Yong, C. S. et al.2003 (Dispersión sólida mediante mentol)⁴⁴</p> <p>Hu, J. H. et al.2002 (lío-filización)¹³⁵</p> <p>Passerini, N. et al 2002 (formación de granulos)¹³⁷</p>	<p>Estudiar las técnicas mediante las cuales se pueden realizar la dispersión de sólidos (lío-filización de granulos adion de un agente) de los principios activos (ibuprofeno, danazol, carbamazepina) ya que estos presentan la propiedad de ser poco solubles en agua o agentes oleosos.</p>	<p>Microscopia de caracterización de rayos X (XRD)</p> <p>Pruebas de disolución en Vitro.</p> <p>Metodología de caracterización mediante DSC</p> <p>Espectroscopia de infrarrojo y U.V.-Visible</p>	<p>Poloxámero 188 y 407</p>	<p>Mediante estas técnicas nos proporcionamos métodos fáciles y rápidos de mejorar el estado de disolución de los principios activos</p> <p>Los estudio en el DSC y la microscopia se determino que esta velocidad de disolución también se relaciona con la distribución de tamaño de partícula, el análisis de área de superficie, el contenido de humedad del principio activo.</p> <p>De igual forma la combinación de poloxámero con mentol mejora la solubilidad y la disolución del principio activo.</p>

7.2.13. POLIMEROS COMO RECUBRIMIENTO Y ADSORCION

Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Kidane, A. et al. 2002 ¹³⁸	Como afecta la hidrofobicidad de la superficie a la citotoxicidad, fagocitosis.	Cromatografía de interacción hidrofóbica para determinar las características de superficie.	Poloxámero 188, 338, 407, y 908	Las propiedades de los polímeros de recubrimiento influyen significativamente en la hidrofilia de la superficie.
Jones, B. G. et al. 2002 ¹³⁹	Son estudios de sistemas vacíos principalmente pero son estudiados para nuevos sistemas de liberación.	Opsonización en suero y distribución in vivo Potencial zeta		A más hidrofílica sea la superficie menor opsonización El recubrimiento de las moléculas llega a reducir la fagocitosis.
G. De Rosa et al. (2000) ¹⁴⁰	Realizar el estudio de formulación de principios activos (insulina) susceptibles a degradaciones físicas y/o químicas en nanoesferas o microesferas recubiertas con poloxámeros; o bien estudiar simplemente las características de superficie.	Determinación de morfología y tamaño mediante microscopia		Que mediante el recubrimiento de un agente tensoactivo (Polímero) la realización de microesferas o nanoesferas son empleados en el ajuste de la parte hidrofóbica o la parte hidrofílica de la molécula del agente activo como una herramienta optima para la estabilidad y mantener la actividad farmacológica.
Muller, R. H. et al. 1997 ²¹	susceptibles a degradaciones físicas y/o químicas en nanoesferas o microesferas recubiertas con poloxámeros; o bien estudiar simplemente las características de superficie.	Caracterización mediante DSC Microscopia de caracterización de rayos X		
Khattab, M. et al. 1995 ¹⁴¹	susceptibles a degradaciones físicas y/o químicas en nanoesferas o microesferas recubiertas con poloxámeros; o bien estudiar simplemente las características de superficie.	Determinación de la liberación mediante estudios en HPLC.		
Borchard, G. et al. 1994 ¹⁴²				
Rudt, S. et al. 1993 ^{143, 144}				
Muller, R. H. et al. 993 ²¹				
Carstensen, et al. 1991 ¹⁴⁵				

7.2.14. TOXICOLOGIA				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Gibbs, W. J. et al, 2004 ¹⁴⁶ Lutrol Basf ¹⁹	Conocer la farmacología, farmacocinética, eficacia, toxicología, efectos adversos, interacciones con fármacos, y guías de dosificación del poloxámero	Estudios de toxicidad en animales y en el ser humano mediante análisis de dosis letal 50 (DL50)	Poloxámeros carbopol carragenina y derivados de la celulosa	Ninguno de estos polímeros presenta peligro que genere toxicidad.

7.2.15. FORMULACIÓN				
Autor y año de la publicaciones en orden cronológico	Objetivo	Metodología Usada.	Polímeros empleados	Conclusión
Hassan, M. A et al 2003 ¹⁴⁷ Birnie, C. R. et al.2001 ¹⁴⁸ Jacobs, C. Et al. 2001 ¹⁴⁹ Shin, S. C. et al,2000 ¹⁵⁰ Suresh, S. et al. 1999 ¹⁵¹ Shin, S. C. et al 1999 ¹⁵²	Desarrollar y valorar formulaciones de principios activos (curcumin) en una base de gel. Estudiar la influencia de la concentración del polímeros en las características finales del gel	Estudios de difusión mediante celdas de Franz Monitoreo de la liberación mediante estudios espectrofotométricos. Caracterización mediante DSC	hydroxipropil metilcelulosa ,hidroxipropil cellulose carbopol 934 methilcelulosa, Poloxámero-127 188,407	Estas formulaciones son ligeramente mejores y equitativamente mas eficaces como sistemas terapéuticos ya que los polímeros permiten mantener o retener la liberación del fármaco Los poloxámeros se consideran bases adecuadas para geles de aplicación transdérmica. La concentración del gel en la formulación del principio activo puede modificar la

GELES TERMOREVERSOS

<p>Bentley et al 1997¹⁵³</p> <p>DiBiase, M. et al, 1996¹⁵⁴</p> <p>„</p>			<p>liberación ya que si se incrementa esta de una manera exponencial esta decrecimiento la liberación de la misma forma.</p> <p>La adición de agregar carbopol en la formulación se comprobó que este aumenta la viscosidad en gel asi como se incrementa la bioadhesividad</p>
---	--	--	---

GELES TERMOREVERSOS

La siguiente tabla contiene a los Polímeros termoreversos que han sido empleados en formulación de medicamentos por sus estudios en sus propiedades toxicológicas y han sido aprobados para su uso en el consumo humano.¹⁵⁵

*En la tabla el término de potencial máximo especifica la cantidad máxima del ingrediente inactivo para cada una de las formas de vía/dosis que contiene ese ingrediente, cuando no se tiene la medida calculable de la potencia para el ingrediente inactivo el campo de potencial máximo estará en blanco.

POLOXAMEROS

INGREDIENTE INACTIVO	FORMA DOSIS O VIA DE LIBERACION	*POTENCIAL MAXIMO
POLOXAMERO124	SUSPENSION ORAL	0.009%
POLOXAMERO181	TOPICA; LOCION	
POLOXAMERO182D	TOPICA; GEL	0.2%
POLOXAMERO 188	INYECCION INTRAVENOSA	0.6%
POLOXAMERO 188	INYECCION INTRAVENOSA	0.22%
POLOXAMERO 188	SOLUCION OFTALMICA	0.1%
POLOXAMERO 188	SOLUCION OFTALMICA , LAVADOS	0.1%
POLOXAMERO 188	ORAL; CONCENTRADO	0.025%
POLOXAMERO 188	ORAL; GRANULOS	
POLOXAMERO 188	SUSPENSION ORAL	0.34%
POLOXAMERO 188	ORAL; SOLUCION	10%
POLOXAMERO 188	SUSPENSION ORAL	0.6%
POLOXAMERO 188	ORAL; JARABE	
POLOXAMERO 188	ORAL; TABLETAS	18MG
POLOXAMERO 188	ORAL; TABLETAS, LIBERACION CONTROLADA	5.61MG
POLOXAMERO 188	ORAL; TABLETAS, LIBERACION EXTENDIDA	
POLOXAMERO 188	SUBCUTANEAS; INYECCION	0.015%
POLOXAMERO 188	SUBCUTANEA; SOLUCION, INYECCION	0.3%
POLOXAMERO 188	TOPICO; EMULSION, CREAMA	0.0126%
POLOXAMERO 188	TOPICO; GEL	5.5%
POLOXAMERO 331	ORAL; POLVOS, PARA SOLUCION	2.5926%
POLOXAMERO 331	SUSPENSION ORAL	0.5286%
POLOXAMERO 331	SUSPENSION ORAL	1.25%

CARBOMEROS

INGREDIENTE INACTIVO	FORMA DOSIS O VIA DE LIBERACION	POTENCIAL MAXIMO
CARBOMERO 1342	OFTALMOLOGICA EMULSION	0.05%
CARBOMERO 1342	TOPICAL; CREMA, UNGUENTO	0.2%
CARBOMERO 1342	TOPICO CREMA EMULSION, LIBERACION SOSTENIDA	0.2%
CARBOMERO 1342	TOPICO; EMULSION, LOCION	0.3%
CARBOMERO 1342	TRANSDERMICA; PELICULA, LIBERACION CONTROLADA	24.3MG
CARBOMERO 1342	TRANSDERMICA; GEL	1.5%
CARBOMERO 934	ORAL; SUSPENSION	1%
CARBOMERO 934	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA	90MG
CARBOMERO 934	RECTAL; ENEMA	14.4%
CARBOMERO 934	TOPICO; EMULSION, CREMA	1%
CARBOMERO 934	TOPICO; GEL	1.498%
CARBOMERO 934	TOPICO; LOCION	0.5%
CARBOMERO 934	TOPICO; OINTMENT	0.5%
CARBOMERO 934	TOPICO; SOLUCION	0.15%
CARBOMERO 934 P	BUCAL; TABLETAS	9.375MG
CARBOMERO 934 P	OFTALMOLOGICA; SUSPENSION,	
CARBOMERO 934 P	OFTALMOLOGICA; SUSPENSION, LAVADORA	0.45%
CARBOMERO 934 P	ORAL; CAPSULAS	14.2MG
CARBOMERO 934 P	ORAL; SUSPENSION	1.4%
CARBOMERO 934 P	ORAL; TABLETAS, LIBERACION SOSTENIDA	15MG
CARBOMERO 934 P	ORAL; TABLETAS, DESINTEGRACION ORAL	0.3MG
CARBOMERO 934 P	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA	1.5MG
CARBOMERO 934 P	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA, RECUBRIMIENTO	3MG
CARBOMERO 934 P	RECTAL; ENEMA	0.075%
CARBOMERO 934 P	TOPICAL; CREMA, UNGUENTO	1%
CARBOMERO 934 P	TOPICAL; CREMA, EMULSION, LIBERACION SOSTENIDA	1%

GELES TERMOREVERSOS

CARBOMERO 934 P	TOPICAL; EMULSION, CREMA	1%
CARBOMERO 934 P	TOPICO; GEL	2%
CARBOMERO 934 P	TOPICO; LOCION	0.56%
CARBOMERO 934 P	TOPICO; OINTMENT	
CARBOMERO 934 P	TOPICO; SOLUCION	0.18%
CARBOMERO 934 P	VAGINAL; GEL	2%
CARBOMERO 940	OFTALMOLOGICO; GEL	4%
CARBOMERO 940	TOPICO; CREMA, UNGUENTO	1%
CARBOMERO 940	TOPICO; EMULSION	0.6%
CARBOMERO 940	TOPICO; EMULSION, CREMA	0.6%
CARBOMERO 940	TOPICO; GEL	3.5%
CARBOMERO 940	TOPICO; LOCION	58%
CARBOMERO 940	TOPICO;, UNGUENTO	2.25%
CARBOMERO 940	TRANSDERMICO; GEL	0.83%
CARBOMERO 941	TOPICO; GEL	0.2%
CARBOMERO 941	TOPICO; LOCION	0.15%
CARBOMERO 974	ORAL; GRANULOS, PARA SUSPENSION	
CARBOMERO 974P	OFTALMOLOGICA; SUSPENSION	0.5%
CARBOMERO 974P	OFTALMOLOGICA; SUSPENSION LAVADORA	0.45%
CARBOMERO 974P	ORAL; TABLETAS, LIBERACION CONTROLADA	6.25MG
CARBOMERO 974P	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA	6.25MG
CARBOMERO 974P	TOPICO; GEL	0.8%
CARBOMERO 980	TOPICO; EMULSION, CREMA	1.2%
CARBOMERO 980	TOPICO; GEL	0.85%
CARBOMERO 980	TRANSDERMICO; GEL	7.5%

DERIVADOS DE LA CELULOSA

INGREDIENTE INACTIVO	FORMA DOSIS O VIA DE LIBERACION	POTENCIAL MAXIMO
CARBOXIMETILCELULOSA	INTRA-ARTICULAR; INYECCION	0.2%
CARBOXIMETILCELULOSA	INTRABURSAL; INYECCION	
CARBOXIMETILCELULOSA	INYECCION INTRAMUSCULAR	0.9%
CARBOXIMETILCELULOSA	ORAL; CAPSULAS, ACCION SOSTENIDA	
CARBOXIMETILCELULOSA	ORAL; LAVAR	
CARBOXIMETILCELULOSA	ORAL; POLVOS PARA SUSPENSION	
CARBOXIMETILCELULOSA	ORAL; SUSPENSION	6.4%
CARBOXIMETILCELULOSA	ORAL; TABLETAS	3MG
CARBOXIMETILCELULOSA	ORAL; TABLETAS, ACCION RETARDADA, RECUBRIMIENTO ENTERICO	
CARBOXIMETILCELULOSA	TOPICA; CORRECCION	6.14MG
CARBOXIMETILCELULOSA CALCIO	ORAL; CAPSULAS, GELATINA DURA	36MG
CARBOXIMETILCELULOSA CALCIO	ORAL; TABLETAS	29MG
CARBOXIMETILCELULOSA CALCIO	ORAL; TABLETAS, ACCION RETARDADA , RECUBRIMIENTO ENTERICO	13.3MG
CARBOXIMETILCELULOSA CALCIO	ORAL; TABLETAS, RECUBRIMIENTO DE PELICULA	241.842MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	DENTAL; GEL	0.4%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	DENTAL; UNGUENTO	174MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRA-ARTICULAR; INYECCION	0.5%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRA-ARTICULAR; INYECCION, ACCION SOSTENIDA	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRABURSAL; INYECCION	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRADERMAL; INYECCION	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRADERMAL; INYECCION, ACCION SOSTENIDA	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRALESIONAL; INYECCION	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRALESIONAL; INYECCION, ACCION SOSTENIDA	
CARBOXIMETILCELULOSA	INTRAMUSCULAR; INYECCION	3%

GELES TERMOREVERSOS

SODIO		
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRAMUSCULAR; INYECCION, MICROESFERAS	1%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRAMUSCULAR; I INYECCION, ACCION SOSTENIDA	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INTRAMUSCULAR; POLVOS PARA INYECCION SOLUCION, LIOFILIZADA	3%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INYECCION INTRASENOVIAL	0.1%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INYECCION INTRASENOVIAL;, ACCION SOSTENIDA	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	SUSPENSION INTRATRACHEAL	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	NASAL; SPRAY, MEDIR	0.15%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	SOLUCION, LAVAR OFTALMOLOGICA	0.5%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; CAPSULAS	160MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; CAPSULAS, PASTILLAS DE RECUBRIMIENTO ENTERICO	4.2MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; CAPSULAS, GELATINA DURA	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; CAPSULAS, ACCION SOSTENIDA	0.469MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; LAVAR	0.514%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; GRANULOS	25.7MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; GRANULOS, PARA SUSPENSION	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; POLVOS PARA SOLUCION	0.2625%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; POLVOS PARA SUSPENSION	2%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; SOLUCION	3.5%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; SUSPENSION	3.75%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; SUSPENSION, LAVAR	0.1%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; JARABE	2.65%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; TABLETAS	48MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; TABLET (IMMED./COMP. LIBERACION), ENCUBIERTO,	24.75MG

GELES TERMOREVERSOS

CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; TABLETAS, RECUBRIMIENTO	2.2MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; TABLETAS, LIBERACION EXTENDIDA	15MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; TABLETAS RECUBRIMIENTO DE PELICULA	50MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA	155MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INYECCION SOBRE TEJIDO BLANDO	0.5%
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	IMPLANTE SUBCUTANEO;	16MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	INYECCION SUBCUTANEA;	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	TOPICAL; PELICULA, LIBERACION CONTROLADA	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	TOPICAL; JALEA	35MG
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	TOPICO; UNGUENTO	
CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	TOPICAL; SOLUCION	
CELULOSA MICROCRISTALINA/ CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	NASAL; SPRAY	2%
CELULOSA MICROCRISTALINA/ CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	NASAL; SPRAY, MEDICION	1.5%
CELULOSA MICROCRISTALINA/ CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; GRANULOS, PARA SUSPENSION	50MG
CELULOSA MICROCRISTALINA/ CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; POLVOS PARA SUSPENSION ORAL	2.5%
CELULOSA MICROCRISTALINA/ CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; POLVOS PARA SUSPENSION	2.26%
CELULOSA MICROCRISTALINA/ CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; SUSPENSION	3%
CELULOSA MICROCRISTALINA/ CARBOXIMETILCELULOSA	ORAL; SUSPENSION, LAVADORA	0.76%

GELES TERMOREVERSOS

SODIO		
CELULOSA MICROCRISTALINA/ CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; SUSPENSION, LIQUIDO	3%
CELULOSA MICROCRISTALINA/ CARBOXIMETILCELULOSA SODIO	ORAL; TABLETAS	160MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA100	ORAL; SUSPENSION	5%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 100	ORAL; JARABE	0.25%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2208	ORAL; CAPSULAS	80.25MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2208	ORAL; CAPSULAS, ACCION SOSTENIDA	336MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2208	ORAL; CAPSULAS, ACCION SOSTENIDA, GELATINA DURA	2.771MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2208	ORAL; TABLETAS	60MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2208	ORAL; TABLETAS, LIBERACION CONTROLADA	105MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2208	ORAL; TABLETAS, LIBERACION EXTENDIDA	320MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2208	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA	480MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2208	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA, RECUBRIMIENTO	94MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2208	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA, RECUBRIMIENTO DE PELICULA	200MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2906	TABLETAS BUCAL	2.25MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2906	SOLUCION LAVADORA OFTALMOLOGICA	0.5%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2906	ORAL; CAPSULAS	3.5MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2906	ORAL; GRANULOS, RECUBRIMIENTO ENTERICO	33.2MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2906	ORAL; TABLETAS	50MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2906	ORAL; TABLETAS, LIBERACION EXTENDIDA	17MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2906	ORAL; TABLETAS, RECUBRIMIENTO DE PELICULA	
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	NASAL; SPRAY, MEDICION	0.1%

GELES TERMOREVERSOS

HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	SOLUCIONES OFTALMOLOGICAS	0.5%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	SOLUCIONES OFTALMOLOGICAS	0.5%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	SOLUCIONES OFTALMOLOGICAS LAVADORAS	0.5%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; CAPSULAS	40.5519MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; CAPSULAS, ACCION RETARDADA	33.42MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; CAPSULAS, RECUBRIMIENTO ENTERICO PASTILLAS	13.82MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; CAPSULAS, LIBERACION EXTENDIDA	3.78MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; CAPSULAS, GELATINA DURA	2MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; CAPSULAS, ACCION SOSTENIDA	10.88MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; CAPSULAS, ACCION SOSTENIDA, GELATINA DURA	4.772MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; POLVOS PARA RECONSTITUCION	1.593%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; POLVOS PARA SUSPENSION	3%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; SUSPENSION	0.5%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; JARABE	0.45%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS	54MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS (IMMED./COMP. LIBERACION), RECUBRIMIENTO DE PELICULA	16.76MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLET (IMMED./COMP. LIBERACION), RECUBRIMIENTO,	11.8MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLET, COATED	7.5MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS, LIBERACION CONTROLADA	20MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS, ACCION RETARDADA, RECUBRIMIENTO ENTERICO	19MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS, RECUBRIMIENTO ENTERICO PARTICULAS	445MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS, LIBERACION EXTENDIDA	150MG

GELES TERMOREVERSOS

HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETA, RECUBRIMIENTO DE PELICULA	60MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS RECUBRIMIENTO MULTICAPAS	22MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS, DESINTEGRACION ORAL, LIBERACION RETRASADA	7MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA	250MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA, RECUBRIMIENTO	6MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL; TABLETAS, ACCION SOSTENIDA, RECUBRIMIENTO DE PELICILA	54MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL-21; TABLETAS	0.75MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 2910	ORAL-28; TABLETAS	0.75MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 4000	ORAL; CAPSULAS, ACCION SOSTENIDA	100.4MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 4000	ORAL; SUSPENSION	2%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 4000	ORAL; TABLETAS, LIBERACION CONTROLADA	31.25MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 603	ORAL; SUSPENSION	2.3%
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA 606	ORAL; CAPSULAS	
HIROXIPROPIL METILCELULOSA ACETATO SUCCINATO	ORAL; CAPSULAS	44.6MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA ACETATO SUCCINATO	ORAL; CAPSULAS, ACCION RETASADA	66.78MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA E5	ORAL; CAPSULAS	9MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA PHTHALATO	ORAL; CAPSULAS	16.8MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA PHTHALATO	ORAL; CAPSULE, RECUBRIMIENTO DE PASTILLAS	13.26MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA PHTHALATO	ORAL; CAPSULA RECUBRIMIENTO ENTERICO	76.4MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA PHTHALATO	ORAL; CÁPSULAS, PASTILLAS DE ACCION SOSTENIDA	19.63MG

GELES TERMOREVERSOS

HIDROXIPROPIL METILCELULOSA PHTHALATO	ORAL; GRANULOS, PARA SUSPENSION	302.4MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA PHTHALATO	ORAL; TABLETA	65MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA PHTHALATO	ORAL; TABLETA, ACCIÓN RETRASADA , RECUBRIMIENTO ENTERICO	44.57MG
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA PHTHALATO	ORAL; TABLETA ENTERICA RECUBRIMIENTO PARTICULAS	119.4MG
METILCELULOSA	TABLETA BUCAL/SUBLINGUAL;	4MG
METILCELULOSA	INYECCION INTRA-ARTICULAR;	0.1%
METILCELULOSA	INYECCION INTRALESIONAL;	
METILCELULOSA	INYECCION INTRAMUSCULAR;	0.1%
METILCELULOSA	INTRAMUSCULAR; LA INYECCIÓN DE LIBERACION SOSTENIDA	
METILCELULOSA	INYECCION INTRASINOVIAL;	
METILCELULOSA	NASAL; GEL	
METILCELULOSA	OFTALMOLOGICA; POLVOS PARA SUSPENSION	
METILCELULOSA	SOLUCIÓN OFTALMOLÓGICA	0.1641%
METILCELULOSA	ORAL; CAPSULA	13.5MG
METILCELULOSA	ORAL; CAPSULA, LIBERACION EXTENDIDA	2.67MG
METILCELULOSA	ORAL; CAPSULA, ACCION SOSTENIDA	3.2MG
METILCELULOSA	ORAL; EMULSION	
METILCELULOSA	ORAL; POLVOS PARA SUSPENSION	1.19%
METILCELULOSA	ORAL; SUSPENSION	0.025%
METILCELULOSA	ORAL; JARABE	
METILCELULOSA	ORAL; TABLETA	183.6MG
METILCELULOSA	ORAL; PASTILLA (IMMED./COMP. EL LANZAMIENTO),RECUBRIMIENT O	50MG
METILCELULOSA	ORAL; CUBIERTA PASTILLA,	138.3MG
METILCELULOSA	ORAL; PASTILLA DE LIBERACION CONTROLADA	
METILCELULOSA	ORAL; PELÍCULA CUBIERTA PASTILLA.	21MG
METILCELULOSA	ORAL; PASTILLA ACCIÓN SOSTENIDA	96MG
METILCELULOSA	ORAL-28 TABLETA	15MG

GELES TERMOREVERSOS

METILCELULOSA	IYECCION EN TEJIDO BLANDO	
METILCELULOSA	TABLETA SUBLINGUAL	
METILCELULOSA	TOPICA; EMULSION	
METILCELULOSA	TOPICAS; EMULSION, CREAMA	1.3%
METILCELULOSA	TOPICA; LOCION	1.5%
METILCELULOSA	TOPICA; ESPONJA	
METILCELULOSA	VAGINAL; EMULSION, CREAMA	0.3%
METILCELULOSA 1500	ORAL; TABLETAS	2.75MG
METILCELULOSA 400	ORAL; TABLETAS	33MG
METILCELULOSA 4000	SOLUCIÓN OFTALMOLÓGICA	0.5%

CARRAGENINA

INGREDIENTE INACTIVO	FORMA DOSIS O VIA DE LIBERACION	POTENCIAL MAXIMO
CARRAGENINA CALCIO	ORAL; POLVO, PARA LA SUSPENSIÓN	
CARRAGENINA	DENTAL PEGAMENTO	
CARRAGENINA	ORAL; CÁPSULA	0.1534MG
CARRAGENINA	ORAL; GRÁNULO, PARA RECONSTITUCION	6MG
CARRAGENINA	ORAL; GRANULO, PARA SUSPENSION	20.15MG
CARRAGENINA	ORAL; POLVO, PARA LA SUSPENSIÓN	1.5%
CARRAGENINA	ORAL; JARABE	
CARRAGENINA	TOPICA; LOCION	0.5%
CARRAGENINA	TRANSDERMICA; PELÍCULA PARA LA LIBERACION CONTROLADA	33MG
CARRAGENINA SAL	TOPICA; LOCION	0.271%
CARRAGENINA SODIO	ORAL; JARABE	

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA

1. Scopus. (2005).www.scopus.com
2. Hagerstrom, H. in Pharmacy 9-17 (Uppsala Sweden, 2003).
3. Rasmak, P. J. in Physical Chemistry 9-27 (Uppsala, Sweden, 2004).
4. Bower, C. D. I. Polymers (Published by the press syndicate of the university of Cambridge., Cambridge, United Kingdom, 2002).
5. Ferry, J. D. Viscoelastic Properties of Polymers (ed. Sons, J. W. A.) (John Wiley, New York, 1980).
6. Almdal, K. D. J. H., S. And Kramer. Polymer Gels And Network (ed. HSM) (New York, 1993).
7. Commision, M. British Pharmacopoeia (ed. Medicine, m. C. p. o.) (U.K., 1999).
8. Convention, U. S. P. U.S.P. Pharmacopea (Revand Published., Rockville E.U., 2000).
9. Europe, C. O. European Pharmacopoeia (C.E. Of European Pharmacopoeia, Stransbourg, 1997).
10. Mexico.8, S. d. S. d. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (ed. Salud., S. d.) (Publicaciones e Impresiones de Calidad., Mexico, 2004).
11. Linda Buhse, R. K., Benjamin Westenberger. Topical Drug Classification. International Journal of Pharmaceutics 295, 101-112 (2005).
12. Harris, P. Food Gels (ed. Science, E. A.) (Elselvier Applied Science, New York, 1992).
13. Samuel H. Maron, C. F. P. Fundamentos de Fisicoquímica (ed. Editores, N.) (Limusa, Mexico, 1993).
14. L.H. Sperling. Introduction to Physical Polymer Science, (ed. John Wiley) (NY, 1992).
15. Castellan, G. W. Fisicoquímica (ed. Iberoamerica., A. W.) (Wilmington,U.S.A, 1990).
16. Petrucci, R. H. Quimica General (Addison-Wesley Iberoamericana, New York, 1986).
17. MORRISON, B. Química Orgánica (ed. .Fondo Educativo Interamericano , S. A.) (1986).
18. BFGoodrich Company & 44141-3247. Carbopol Resins Handbook, (ed. Road, B.) (Specialty Chemicals., Cleveland, Ohio, 1992).
19. B.Fussinegger. in BasfExAc 1-9 (2000).
20. Luz María Martínez, M. V. (Tec de Monterret, 2002).
21. Muller, H. G. Introduccion a la Reologia de los Alimentos (ed. Zaragoza, E.) (España, 1977).
22. García, S. G. in Ingenieria Quimica 103 (Escuela Tecnica Superior de Ingenieria Industrial de Barcelona, Barcelona, 2004).
23. España, U. d. a. (2002).
24. Kinam Park, W. S. W. S., Haesun Park. Biodegradable Hydrogels For Drug Delivery (ed. Co., T.) (Lancaster, Pennsylvania., 1994).
25. ALLEN, L., Nelson, A.I., Steinberg, M.P, and McGill J.N. . . Food Technol. (N.Y., 1963).
26. Hoyos R, M., Urrego Libia. . Empaques y/o películas comestibles y biodegradables. (ed. A., F. d. Q. F. U. d.) (Argentina, 1997).

27. Morris26, V. J. The science, structure and applications of microbial polysaccharides. En: Gums and Stabilisers for the Food Industry. (ed. (Phillips, G. O. y. W., O.J., eds)) (Nueva York, , 1990).
28. ROBERT, K. M. Bioquímica de Harper, (1997).
29. Aljarin, R. Polímeros Funcionalizados. Química orgánica. (ed. española, U. d. a.) (España, 1997).
30. Libermann23, H. A. Pharmaceutical Dosage Forms (ed. Inc., M. D.) (New York, 1990).
31. U.C.M. (ed. Iberoamerica., A. W.) 55-77 (Mexico., 2002).
32. Addam, J. P. C. Physical Properties of Polymeric Gels (ed. Sons, J. W.) (N.Y., 1997).
33. M. Shibayama, T. T. Adv. Polym. Sci. (JP, 1993).
34. Sergio I, G. in Farmacia 5-95 (U.N.A.M., Mexico, 2001).
35. Imeson, A. Applications of alginates. En: Gums and Stabilisers for the Food Industry 5 (ed. (Phillips, G. O., Wedlock, O.J. y Williams, P.A, eds.)) (Nueva York, 1990).
36. Chi, S. C., Yeom, D. I., Kim, S. C. & Park, E. S. A polymeric micellar carrier for the solubilization of biphenyl dimethyl dicarboxylate. Archives of Pharmacal Research 26, 173-181 (2003).
37. Rassing, J. & Attwood, D. Ultrasonic velocity and light scattering studies on the polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer Pluronic F127 in aqueous solution. International Journal of Pharmaceutics 13, 47-55 (1982).
38. Vadnere, M., G. Amidon, et al. . "Thermodynamic studies on the gel-sol transition of some pluronic polyols." International Journal of Pharmaceutics 22(Dec): 207-218. (1984).
39. Ping, Q. N. Aggregative behavior and hydrogel forming of polymerizable diacryloyl derivative of Pluronic F127. Journal of China Pharmaceutical University 21, 151-154 (1990).
40. Guzman, M., Aberturas, M. R., Garcia, F. & Molpeceres, J. Gelatin gels and polyoxyethylene-polyoxypropylene gels: comparative study of their properties. Drug Development & Industrial Pharmacy 20, 2041-2048 (1994).
41. Cho, C. W., Shin, S. C. & Oh, I. J. Thermorheologic properties of aqueous solutions and gels of poloxamer 407. Drug Development & Industrial Pharmacy 23, 1227-1232 (1997).
42. Law, T. K., Whateley, T. L. & Florence, A. T. Some chemically modified poloxamer hydrogels: preparation, morphology and swelling properties. International Journal of Pharmaceutics 21, 277-287 (1984).
43. Suematsu, K. & Kawazoe, Y. Microscopic theory of gelation: Distribution of cyclic species and theory of critical point. Journal Of The Chemical Society-Faraday Transactions 92, 2417-2424 (1996).
44. Yong, C. S. et al. Improved solubility and in vitro dissolution of ibuprofen from poloxamer gel using eutectic mixture with menthol. Drug Delivery 10, 179-183 (2003).
45. Bemiller, J. N. Y. W., RL Carbohydrates. En: Food Chemistry (ed. Fennema) (Nueva York, 1996).
46. Nurnberg, E. & Friess, S. Structure, form and size of poloxamer associates. Pharmazeutische Industrie 52, 1407-1412 (1990).
47. Kramaric, A., S. Srcic, et al. . "Influence of Carbopol on the thermorheological behavior of poloxamer 407 gels." Farmaceutski Vestnik 45(4), 311-323 (1994).

48. Tung, I. C. Rheological behavior of poloxamer 407 aqueous solutions during sol-gel and dehydration processes. *International Journal of Pharmaceutics* 107, 85-90 (1994).
49. Bromberg, L., M. Temchenko, et al. & "Bioadhesive properties and rheology of polyether-modified poly(acrylic acid) hydrogels." *International Journal of Pharmaceutics* 282(1-2), : 45-60. (2004).
50. Pandit, N. K. & Kisaka, J. Loss of gelation ability of Pluronic F-127 in the presence of some salts. *International Journal of Pharmaceutics* 145, 129-136 (1996).
51. Pandit, N. K. & Wang, D. Salt effects on the diffusion and release rate of propranolol from poloxamer 407 gels. *International Journal of Pharmaceutics* 167, 183-189 (1998).
52. Saito, Y. & Sato, T. Effects of inorganic salts on solubilization of estriol in an aqueous solution of poly(ethylene oxide)/poly(propylene oxide)/poly(ethylene oxide) triblock copolymer. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 24, 385-388 (1998).
53. Bird, R. B. *Fenomenos de Transporte* (1998).
54. Remington. *Farmacia Industrial* (ed. Panamericana, E. M.) (Mexico, 2003).
55. Glasstone, S. *Elementos de Fisicoquímica*. (ed. Editorial Médico Quirúrgica) (Mexico, 1952).
56. Martin, A. S., J. *Physical Pharmacy* (ed. Febiger, L.) (Philadelphia, 1983).
57. Tsuruta T., O. B. D., Sato T. *Advances in Polimer Science* (ed. Saladruk, E.) (Berlin, 1998).
58. T. Tanaka. *POLYMERIC GELS* (1981).
59. CHAVEZ, J. J. E. in *FARMACIA CIENCIAS QUIMICAS* 10-36 (UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, MEXICO D.F., 2006).
60. Oakenfull, D. G. y S., A The role of the cation in the gelation of kappa-carrageenan. En: *Gums and Stabilisers for the Food Industry 5*. (ed. (Phillips, G. O., Wedlock, D.J. y Williams, P.A, Eds.)) (Nueva York,, 1990).
61. Piculell, I. S., M.) . . Gelling carragenans, en *Food Polysaccharides and their Applications* (ed. Marcel Dekker, I.) (Nueva York,, 1995).
62. Reymound C. Rowe Paul J, S. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Pharmaceutical Press, 2003).
63. Ahmad, F. B. y R., H. Studies on agar from red seaweed. En: *Gums and Stabilisers for the Food Industry 5*. (ed. (Phillips, G. O. y W., O.J., eds)) (IRL Press, Nueva York, 1990).
64. Descamps, O., Langevin, P. y Combs. Physical effect of starch/carrageenan interactions in water and milk. (ed. Technol, F.) (Nueva York, 1986).
65. Imeson, A. *Thickenings and Gelling Agents for Food* (ed. Kluwer) (Nueva York, 1997).
66. Lindman B., T. J., Carlsson A. *Pharmaceutical Applications of thermogels composed of nonionic cellulose ether and ionic surfactant* (ed. Ed., E. H.) (Chinchester U.K.. 1993).
67. P. Steeneken. *Rheological Properties of Aqueous Suspensions of Swollen Starch Granules, Carbohydrate Polymers*, (ed. Dover) (New York, 1989).
68. Z. Amjad, W. J. H., C. A. Maiden, W. M. Sauer, . *Carbomer Resins: Past, Present and Future, Cosmetics & Toiletries* (ed. E., R. a. C.) (New York, N.Y. , 1992).

69. Le Hir, A. *Farmacia Galénica*. (ed. Masson, S. A.) (Barcelona;, 1995).
70. Wascotte, V., Leboulanger, B., Guy, R. H. & Delgado-Charro, M. B. Reverse iontophoresis of lithium: electrode formulation using a thermoreversible polymer. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics* 59, 237-240 (2005).
71. Pillai, O. & Panchagnula, R. Transdermal delivery of insulin from poloxamer gel: ex vivo and in vivo skin permeation studies in rat using iontophoresis and chemical enhancers. *Journal of Controlled Release* 89, 127-140 (2003).
72. Reich, G. In vitro stability of poly(D,L-lactide) and poly(D,L-lactide)/poloxamer nanoparticles in gastrointestinal fluids. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 23, 1191-1200 (1997).
73. Hao, J. S., Zheng, J. M. & Yang, W. Z. Transdermal iontophoresis of insulin: effect of penetration enhancers on blood glucose level in diabetic rats. *Acta Pharmaceutica Sinica* 30, 776-780 (1995).
74. Green, P., Shroot, B., Bernerd, F., Pilgrim, W. R. & Guy, R. H. In vitro and in vivo iontophoresis of a tripeptide across nude rat skin. *Journal of Controlled Release* 20, 209-217 (1992).
75. Cho, K. Y. et al. Release of ciprofloxacin from poloxamer-graft-hyaluronic acid hydrogels in vitro. *International Journal of Pharmaceutics* 260, 83-91 (2003).
76. Wei, G., Xu, H., Ding, P. T., Li, S. M. & Zheng, J. M. Thermosetting gels with modulated gelation temperature for ophthalmic use: the rheological and gamma scintigraphic studies. *Journal of Controlled Release* 83, 65-74 (2002).
77. El-Kamel, A. H. In vitro and in vivo evaluation of Pluronic F127-based ocular delivery system for timolol maleate. *International Journal of Pharmaceutics* 241, 47-55 (2002).
78. Kim, E. Y., Gao, Z. G., Park, J. S., Li, H. & Han, K. rhEGF/HP-beta-CD complex in poloxamer gel for ophthalmic delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 233, 159-167 (2002).
79. Fresta, M. et al. Ocular tolerability and in vivo bioavailability of poly(ethylene glycol) (PEG)-coated polyethyl-2-cyanoacrylate nanosphere encapsulated acyclovir. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 90, 288-297 (2001).
80. Lin, H. R. & Sung, K. C. Carbopol/pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery. *Journal of Controlled Release* 69, 379-388 (2000).
81. Moore, T., Croy, S., Mallapragada, S. & Pandit, N. Experimental investigation and mathematical modeling of Pluronic F-127 gel dissolution: drug release in stirred systems. *Journal of Controlled Release* 67, 191-202 (2000).
82. Bochot, A., Fattal, E., Grossiord, J. L., Puisieux, F. & Couvreur, P. Characterization of a new ocular delivery system based on a dispersion of liposomes in a thermosensitive gel. *International Journal of Pharmaceutics* 162, 119-127 (1998).
83. Desai, S. D. & Blanchard, J. Evaluation of pluronic F127-based sustained-release ocular delivery systems for pilocarpine using the albino rabbit eye model. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 87, 1190-1195 (1998).
84. Le Boulrais, C. A., Treupel-Acar, L., Rhodes, C. T., Sado, P. A. & Leverage, R. New ophthalmic drug delivery systems. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 21, 19-59 (1995).
85. Pisal, S. S., Paradkar, A. R., Mahadik, K. R. & Kadam, S. S. Pluronic gels for nasal delivery of vitamin B [subscript] 12. Part I: Preformulation study. *International Journal of Pharmaceutics* 270, 37-45 (2004).

86. Pisal, S. S., Kadam, S. S., Paradkar, A. R. & Mahadik, K. R. Effect of vitamin B12 and additives on thermodynamic and rheological characteristics of Pluronic PF127 gels (PPP-P-149). International Pharmaceutical Federation World Congress 62 (2002).
87. Reddy, P., Ketkar, A. R., Patil, V. B., Paradkar, A. R. & Pisal, S. S. Transnasal absorption of melatonin from thermoreversible pluronic PF127 gels (DDT-P-039). International Pharmaceutical Federation World Congress 62 (2002).
88. Yokomachi, H., Nakada, Y. & Takahashi, Y. Thermosensitive gel nasal drop of emedastine difumarate. Archives of Practical Pharmacy 59, 17-24 (1999).
89. Zhou, M. & Donovan, M. D. Intranasal mucociliary clearance of putative bioadhesive polymer gels. International Journal of Pharmaceutics 135, 115-125 (1996).
90. Abd El-Bary, A., Foda, N. & Tayel, S. Bioavailability of glibenclamide from nasal delivery systems. Pharmazeutische Industrie 53, 1151-1155 (1991).
91. Fawaz, F., Koffi, A., Guyot, M. & Millet, P. Comparative in vitro-in vivo study of two quinine rectal gel formulations. International Journal of Pharmaceutics 280, 151-162 (2004).
92. ElHady, S. S., Mortada, N. D., Awad, G. A., Zaki, N. M. & Taha, R. A. Development of in situ gelling and mucoadhesive mebeverine hydrochloride solution for rectal administration. Saudi Pharmaceutical Journal 11, 159-171 (2003).
93. Park, Y. J. et al. Effect of sodium chloride on the release, absorption and safety of diclofenac sodium delivered by poloxamer gel. International Journal of Pharmaceutics 263, 105-111 (2003).
94. Yong, C. S. et al. Effect of sodium chloride on the gelation temperature, gel strength and bioadhesive force of poloxamer gels containing diclofenac sodium. International Journal of Pharmaceutics 226, 195-205 (2001).
95. Anderson, D. & Amiji, M. M. Preparation and evaluation of sustained drug release from Pluronic polyol rectal suppositories. Indian Journal of Natural Products 5, 234-237 (2001).
96. Barichello, J. M. et al. Enhanced rectal absorption of insulin loaded Pluronic F-127 gels containing unsaturated fatty acids. International Journal of Pharmaceutics 183, 125-132 (1999).
97. Ryu, J. M., Chung, S. J., Lee, M. H., Kim, C. K. & Shim, C. K. Increased bioavailability of propranolol in rats by retaining thermally gelling liquid suppositories in the rectum. Journal of Controlled Release 59, 163-172 (1999).
98. Kim, C. K. et al. Trials of in situ-gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository in human subjects. International Journal of Pharmaceutics 174, 201-207 (1998).
99. Wenzel, J. G. et al. Pluronic(R) F127 gel formulations of Deslorelin and GnRH reduce drug degradation and sustain drug release and effect in cattle. Journal of Controlled Release 85, 51-59 (2002).
100. Matschke, C., Isele, U., van Hoogevest, P. & Fahr, A. Sustained-release injectables formed in situ and their potential use for veterinary products. Journal of Controlled Release 85, 1-15 (2002).
101. Yalin, M., Oner, F., Oner, L. & Hincal, A. A. Preparation and properties of a stable intravenous lorazepam emulsion. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics 22, 39-44 (1997).

102. Katakam, M., Ravis, W. R. & Banga, A. K. Controlled release of human growth hormone in rats following parenteral administration of poloxamer gels. *Journal of Controlled Release* 49, 21-26 (1997).
103. Pec, E. A., Wout, Z. G. & Johnston, T. P. Biological activity of urease formulated in poloxamer 407 after intraperitoneal injection in the rat. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 81, 626-630 (1992).
104. Olbrich, C., Schoeler, N., Tabatt, K., Kayser, O. & Mueller, R. H. Cytotoxicity studies of Dynasan 114 solid lipid nanoparticles (SLN) on RAW 264.7 macrophages - impact of phagocytosis on viability and cytokine production. *Journal of Pharmacy & Pharmacology* 56, 883-891 (2004).
105. Jimenez, M. M., Pelletier, J., Bobin, M. F., Martini, M. C. & Fessi, H. Poly-epsilon-caprolactone nanocapsules containing octyl methoxycinnamate: Preparation and characterization. *Pharmaceutical Development & Technology* 9, 329-339 (2004).
106. Sanchez, A., Tobio, M., Gonzalez, L., Fabra, A. & Alonso, M. J. Biodegradable micro- and nanoparticles as long-term delivery vehicles for interferon-alpha. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 18, 221-229 (2003).
107. Donini, C., Robinson, D. N., Colombo, P., Giordano, F. & Peppas, N. A. Preparation of poly(methacrylic acid-g-poly(ethylene glycol)) nanospheres from methacrylic monomers for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics* 245, 83-91 (2002).
108. Stureson, C. & Carlfors, J. Incorporation of protein in PLG microspheres with retention of bioactivity. *Journal of Controlled Release* 67, 171-178 (2000).
109. Gekko, K., Li, X. & Makino, S. Competing effect of polyols on the thermal stability and gelation of soy protein. *Bioscience Biotechnology And Biochemistry* 63, 2208-2211 (1999).
110. Scholes, P. D. et al. Detection and determination of surface levels of poloxamer and PVA surfactant on biodegradable nanospheres using SSIMS and XPS. *Journal of Controlled Release* 59, 261-278 (1999).
111. Dunn, S. E. et al. In vitro cell interaction and in vivo biodistribution of poly(lactide-co-glycolide) nanospheres surface modified by poloxamer and poloxamine copolymers. *Journal of Controlled Release* 44, 65-76 (1997).
112. Quintanar-Guerrero, D., Fessi, H., Allemann, E. & Doelker, E. Influence of stabilizing agents and preparative variables on the formation of poly(D,L-lactic acid) nanoparticles by an emulsification-diffusion technique. *International Journal of Pharmaceutics* 143, 133-141 (1996).
113. Bogman, K. et al. P-glycoprotein and surfactants: Effect on intestinal talinolol absorption. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 77, 24-32 (2005).
114. Wang, S. L. et al. An ocular drug delivery system containing zinc diethyldithiocarbamate and HPbetaCD inclusion complex - corneal permeability, anti-cataract effects and mechanism studies. *Journal of Pharmacy & Pharmacology* 56, 1251-1257 (2004).
115. Fattal, E., De Rosa, G. & Bochot, A. Gel and solid matrix systems for the controlled delivery of drug carrier-associated nucleic acids. *International Journal of Pharmaceutics* 277, 25-30 (2004).
116. Attia, M. A., El-Gibaly, I., Shaltout, S. E. & Fetih, G. N. Transbuccal permeation, anti-inflammatory activity and clinical efficacy of piroxicam formulated in different gels. *International Journal of Pharmaceutics* 276, 11-28 (2004).

117. Um, J. Y., Chung, H. S., Kim, K. S., Kwon, I. C. & Jeong, S. Y. In vitro cellular interaction and absorption of dispersed cubic particles. *International Journal of Pharmaceutics* 253, 71-80 (2003).
118. Bromberg, L. & Alakhov, V. Effects of polyether-modified poly(acrylic acid) microgels on doxorubicin transport in human intestinal epithelial Caco-2 cell layers. *Journal of Controlled Release* 88, 11-22 (2003).
119. Kabanov, A. V., Batrakova, E. V. & Miller, D. W. Pluronic [superscript] (R) block copolymers as modulators of drug efflux transporter activity in the blood-brain barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews* 55, 151-164 (2003).
120. Onuki, Y. et al. In vivo effects of highly purified docosahexaenoic acid on rectal insulin absorption. *International Journal of Pharmaceutics* 198, 147-156 (2000).
121. Harnisch, S. & Muller, R. H. Adsorption kinetics of plasma proteins on oil in water emulsions for parenteral nutrition. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics* 49, 41-46 (2000).
122. El-Gibaly, I., Mohamed, F. A. & Shehata, M. Effect of some penetration enhancers on release of clotrimazole from different gel formulations and histological changes of rabbit skin. *Pharmazeutische Industrie* 60, 1088-1095 (1998).
123. Schmolka, I. R. "Block polymer surfactants in cosmetic creams and lotions." *Cosmetics & Toiletries* 95(Apr): , 77-79. (1980).
124. Schmolka, I. R. "BWC (BASF Wyandotte Corp.) surfactants in gel cosmetics." *Cosmetics & Toiletries* 92(Jul): , 77-79. (1977).
125. Hecht, A. "Standards for nonprescription germ killers." *FDA Consumer* 12(Jul-Aug): , 15-17. (1978.).
126. Rodeheaver, G., Turnbull, V., Edgerton, M. T., Kurtz, L. & Edlich, R. F. Pharmacokinetics of a new skin wound cleanser. *American Journal of Surgery* 132, 67-74 (1976).
127. Barnes, M., Billany, M. R. & Sandoe, A. J. Development and testing of an antiseptic handwash formulation (Hibiscrub) containing chlorhexidine. *Manuf. Chem. Aerosol News* 44, 29-33 (1973).
128. El-Badry, M., Fathy, M. & Mohsen, M. G. Solubilization of some non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by pluronic F-127 block copolymer. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences* 27, 1-9 (2004).
129. Chen, Y. et al. Enhancing the bioavailability of ABT-963 using solid dispersion containing Pluronic F-68. *International Journal of Pharmaceutics* 286, 69-80 (2004).
130. Venkateswarlu, V. & Manjunath, K. Preparation, characterization and in vitro release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles. *Journal of Controlled Release* 95, 627-638 (2004).
131. Fathy, M. & El-Badry, M. Preparation and evaluation of piroxicam - Pluronic solid dispersions. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences* 26, 97-108 (2003).
132. Pegi, A., Julijana, K., Slavko, P., Janez, S. & Marjeta, S. The effect of lipophilicity of spin-labeled compounds on their distribution in solid lipid nanoparticle dispersions studied by electron paramagnetic resonance. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92, 58-66 (2003).
133. Diakova, B., Kaisheva, M., Platikanov, D. & Dimitrova, E. Thin liquid films from aqueous solutions of polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer, cellulose acetate phthalate and pilocarpine hydrochloride. *S.T.P. Pharma Sciences* 10, 229-233 (2000).

134. Reddy, R. K., Khalil, S. A. & Gouda, M. W. Dissolution characteristics and oral absorption of digitoxin and digoxin coprecipitates. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 65, 1753-1758 (1976).
135. Ottenbrite, H., & Park. *Hydrogels and Biodegradable Polymers for Bioapplications*. (ed. Society., A. C.) (Washington, D.C., 1996).
136. Geneidi, A. S. & Hamacher, H. Physical characterization and dissolution profiles of spironolactone and diazepam coprecipitates. *Pharmazeutische Industrie* 42, 315-319 (1980).
137. Passerini, N., Albertini, B., Gonzalez-Rodriguez, M. L., Cavallari, C. & Rodriguez, L. Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 15, 71-78 (2002).
138. Kidane, A. et al. Effects of cellulose derivatives and poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) tri-block copolymers (Pluronic(R) surfactants) on the properties of alginate based microspheres and their interactions with phagocytic cells. *Journal of Controlled Release* 85, 181-189 (2002).
139. Jones, B. G., Dickinson, P. A., Gumbleton, M. & Kellaway, I. W. The inhibition of phagocytosis of respirable microspheres by alveolar and peritoneal macrophages. *International Journal of Pharmaceutics* 236, 65-79 (2002).
140. G. De Rosa, R. Iommelli, M.I. La Rotonda, A. Miro & Quaglia, F. Influence of the co-encapsulation of different non-ionic surfactants on the properties of PLGA insulin-loaded microspheres. *Journal of Controlled Release* 69 283–295 (2000).
141. Khattab, M. A., Farr, S. J., Taylor, G. & Kellaway, I. W. In vitro characterization and biodistribution of some nonionic surfactant-coated liposomes in the rabbit. *Journal of Drug Targeting* 3, 39-49 (1995).
142. Borchard, G., Audus, K. L., Shi, F. & Kreuter, J. Uptake of surfactant-coated poly(methyl methacrylate)-nanoparticles by bovine brain microvessel endothelial cell monolayers. *International Journal of Pharmaceutics* 110, 29-35 (1994).
143. Rudt, S. & Muller, R. H. In vitro phagocytosis assay of nano- and microparticles by chemiluminescence. Part 3. Uptake of differently sized surface-modified particles, and its correlation to particle properties and in vivo distribution. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 1, 31-39 (1993).
144. Rudt, S. & Muller, R. H. In vitro phagocytosis assay of nano- and microparticles by chemiluminescence. Part 2. Effect of surface modification by coating of particles with poloxamer on the phagocytic uptake. *Journal of Controlled Release* 25, 51-59 (1993).
145. Carstensen, H., Muller, B. W. & Muller, R. H. Adsorption of ethoxylated surfactants on nanoparticles. Part 1. Characterization by hydrophobic interaction chromatography. *International Journal of Pharmaceutics* 67, 29-37 (1991).
146. Gibbs, W. J. & Hagemann, T. M. Purified poloxamer 188 for sickle cell vaso-occlusive crisis. *Annals of Pharmacotherapy* 38, 320-324 (2004).
147. Hassan, M. A., Mohammed, F. A. & Sabour, E. A. Formulation and evaluation of ciprofloxacin hydrochloride and norfloxacin topical gel. *S.T.P. Pharma Sciences* 13, 195-201 (2003).
148. Birnie, C. R., Malamud, D., Thomulka, K. W., Schwartz, J. B. & Schnaare, R. L. Antimicrobial and diffusional correlation of N-alkyl betaines and N-alkyl-N,N-

- dimethylamine oxides from semisolids. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 90, 1386-1394 (2001).
149. Jacobs, C., Kayser, O. & Muller, R. H. Production and characterization of mucoadhesive nanosuspensions for the formulation of bupravaquone. *International Journal of Pharmaceutics* 214, 3-7 (2001).
 150. Shin, S. C., Kim, J. Y. & Oh, I. J. Mucoadhesive and physicochemical characterization of Carbopol-poloxamer gels containing triamcinolone acetonide. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 26, 307-312 (2000).
 151. Suresh, S., Hiremath, S. R., Praveen, S. & Thomas, A. Preparation and evaluation of pluronic F-127 gels of curcumin. *Indian Drugs* 36, 326-327 (1999).
 152. Shin, S. C., Cho, C. W. & Choi, H. K. Permeation of piroxicam from poloxamer gels. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 25, 273-278 (1999).
 153. Bentley, M. V., Kedor, E. R., Vianna, R. F. & Collett, J. H. Influence of lecithin and urea on the in vitro permeation of hydrocortisone acetate through skin from hairless mouse. *International Journal of Pharmaceutics* 146, 255-262 (1997).
 154. DiBiase, M. D. & Rhodes, C. T. Formulation and evaluation of epidermal growth factor in Pluronic F-127 gel. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 22, 823-831 (1996).
 155. Research, F. C. f. D. E. a. et al. www.fda.gov