



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES FÍSICAS Y
FISICOQUÍMICAS DE PELÍCULAS DE COPOLÍMEROS
ACRÍLICOS CON SURFACTANTES EN MEDIO ACUOSO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

ALEJANDRO FUENTES PÉREZ

ASESOR: Dr. DAVID QUINTANAR GUERREO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO DE MÉX.

2013



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

UNAM
 ASUNTO: VOTO APROBATORIO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: TESIS

“Evaluación de las propiedades físicas fisicoquímicas de películas de copolímeros acrílicos con surfactantes en medio acuoso”

Que presenta el pasante: Alejandro Fuentes Pérez

Con número de cuenta: 09555673-2 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de enero de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Dr. David Quintanar Guerrero	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er SUPLENTE	M.C. María Guadalupe Nava Arzaluz	
2do SUPLENTE	M.C. Néstor Mendoza Muñoz	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
 HHA/pm

Si he visto más lejos ha sido porque he subido a hombros de gigantes.

Isaac Newton.

Agradecimientos:

A la UNAM:

Por haberme adoptado en sus instalaciones y dejarme pertenecer a la mejor universidad, así como haberme formado como persona con una visión diferente para el beneficio de la sociedad.

Al Dr. David Quintanar:

Por el gran liderazgo, actitud de transmisión de conocimientos, paciencia y apoyo incondicional que otorga a todo su equipo de trabajo para el beneficio de los mismos, contribuyendo así para el desarrollo de profesionistas de alta calidad.

A los profesores de la Carrera de QFB.

Por la perseverancia que demuestran al tratar de aportar los conocimientos y experiencias de la vida, con la finalidad de formar personas consientes en la toma de decisiones, especialmente al Dr. Ricardo Santiago, ya que gracias a sus consejos aprendí a enfrentar retos que hoy en día me enseñaron a crecer como persona.

A la generación 22 de QFB.

Por haber compartido experiencias y vivencias inolvidables durante mi estancia en la universidad.

Dedicatorias:

A mi madre:

Querida Madre, este trabajo es por ti, por el gran esfuerzo que hiciste por sacar a tus hijos adelante, hoy rinde frutos con la culminación de este proyecto, esta dedicatoria es una forma de agradecer a tu comprensión, cariño y apoyo que siempre me has dado, gracias a ti hoy me siento una persona diferente, no dejes de orar por nosotros aunque no te lo digamos siempre te tenemos y siempre te llevamos dentro de nosotros.

Al mí compañera de vida:

Pimpollito, esposa mía, gracias a ti se pudo lograr este proyecto que creí perdido, gracias a tu apoyo y comprensión en los momentos difíciles donde me diste fuerza y motivo para levantarme, te agradezco por haberme dado dos hijas maravillosas las cuales me motivan para enfrentar los retos que ofrece la vida, espero envejecer juntos para ver concluidos los proyectos que planeamos de jóvenes.

A mis hijas Xiunhel y Yadee Ita Li:

Queridas hijas, el presente trabajo se los dedico a ustedes, espero valoren y entiendan que tenemos que completar los ciclos para proseguir al siguiente nivel, ustedes me dan fortaleza, valor y motivación para salir adelante, mi más grande anhelo es verlas crecer y ver que son personas conscientes con sus semejantes, a donde quiera que vayan, no olviden de donde vienen.

A mis hermanos:

Queridos hermanos, este trabajo no es sino la culminación de un proyecto que no hubiera sido posible sin su apoyo que siempre me han brindado, les dedico este trabajo a ustedes, especialmente a ti, Chela ya que siempre estuviste con nosotros, nos diste cariño, motivación y apoyo cuando lo necesitamos, a ti Carlos que cada día que pasa nos das lecciones de vida, nos demuestras que no existen obstáculos físicos que nos detengan para obtener lo que queremos, a todos Rosa, Jorge, Beto, Lily, Marcela, Guadalupe, lo único que puedo decirles es gracias.

A la familia Mendoza Velázquez:

La vida me ha puesto en mi camino personas de gran valor y entre ellas están ustedes, gracias a su apoyo incondicional que me han ofrecido, a su lado no me siento extraño, me han adoptado como un integrante de ustedes, espero sigan haciéndolo.

1. ÍNDICE GENERAL -----	1
2. ÍNDICE DE TABLAS -----	4
3. ÍNDICE DE FIGURAS -----	5
4. ANTECEDENTES -----	6
5. INTRODUCCIÓN-----	6
6. OBJETIVOS -----	9
6.1. Objetivo general -----	9
6.2. Objetivo particulares -----	10
7. MARCO TEÓRICO-----	10
7.1. Recubrimiento farmacéutico-----	10
7.1.1. Recubrimiento con azúcar-----	10
7.1.2. Microencapsulación -----	10
7.1.3. Recubrimiento por compresión -----	11
7.1.4. Recubrimiento de película-----	11
7.1.4.1. Clasificación del recubrimiento de película-----	12
7.1.4.2. Recubrimiento de película orgánica-----	12
7.1.4.3. Recubrimiento de película acuoso-----	12
7.2. Razones del recubrimiento farmacéutico-----	13
7.3. Materiales utilizados en el recubrimiento de película-----	13
7.3.1. Polímeros para recubrimiento de película -----	14
7.3.1.1. Éteres de celulosa -----	14
7.3.1.2. Polímeros acrílicos-----	15
7.3.1.2.1. Copolímero de aminoéster metacrilato.	15
7.3.2. Polímeros para aplicación en liberación modificada -----	16
7.3.2.1. Copolímeros de éster de metacrilato -----	16
7.3.2.2. Etilcelulosa (EC)-----	17
7.3.3. Polímeros entéricos -----	18
7.3.3.1. Acetato ftalato de celulosa (CAP) -----	18
7.3.3.2. Polivinil acetato ftalato (PVAP) -----	19
7.3.3.3. Shellac -----	19
7.3.3.4. Copolímeros del ácido metacrílico -----	20
7.3.3.5. Acetato trimetilato de celulosa (CAT)-----	21
7.3.3.6. Hidroxipropil metilcelulosa ftalato (HPMCP) -----	22
7.4. Temperatura de Transición vítrea -----	22

7.5. Látexes-----	23
7.6. Pseudolátexes-----	24
7.7. Mecanismo de formación de película-----	24
7.8. Evaluación de materiales utilizados en el recubrimiento de película-----	27
7.8.1. Solubilidad -----	27
7.8.2. Propiedades reológicas, mecánicas y físicas de los polímeros -----	28
7.8.3. Permeabilidad de las películas poliméricas-----	28
7.8.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)-----	29
7.8.4.1. Calorimetría diferencial de barrido de temperatura modulada (MTDSC)-----	30
7.8.5. Microscopía electrónica de barrido (MEB)-----	31
8. EQUIPO Y REACTIVOS -----	32
8.1. Equipos -----	32
8.2. Reactivos -----	32
9. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL -----	33
9.1. Obtención de las dispersiones -----	34
9.1.1. Dispersiones surfactante/polímero (1:1) -----	34
9.1.2. Dispersiones surfactante/polímero (1:2) -----	34
9.1.3. Dispersiones surfactante/polímero (1:3) -----	34
9.2. Determinación de tamaño de partícula -----	35
9.3. Obtención de las películas -----	35
9.4. Determinación de transparencia de las películas -----	36
9.5. Determinación de densidad de las películas -----	36
9.6. Evaluación de la permeabilidad de las películas -----	36
9.7. Evaluación de las propiedades térmicas -----	37
9.8. Observación microscópica -----	37
9.8.1. Microscopía de contraste de fases (MCF) -----	37
9.8.2. Microscopía electrónica de barrido (MEB) -----	38
10. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS -----	39
10.1. Determinación de tamaño de partícula -----	39
10.2. Determinación de densidad de las películas -----	42
10.3. Determinación de absorbancia y transmitancia de las películas -----	44
10.4. Determinación de propiedades térmicas -----	46
10.4.1. Análisis de propiedades térmicas de las películas obtenidas a partir de Eudragit® RL y RS con Brij® 58 -----	46
10.4.2. Análisis de propiedades térmicas de las películas obtenidas a partir de Eudragit® RS y RL con Sucoéster® -----	48
10.4.3. Análisis de propiedades térmicas de las películas obtenidas a partir de Eudragit® RS y RL con PVAL-----	50
10.5. Análisis de permeabilidad de las películas -----	52

10.5.1. Permeabilidad con Eudragit® RL -----	52
10.5.2. Permeabilidad con Eudragit® RS -----	54
10.6. Resultados de Microscopia Electrónica de Contraste de Fases (MCF) y Electrónica de Barrido (MEB) -----	56
11. CONCLUSIONES -----	59
12. PERSPECTIVAS -----	60
13. ANEXOS -----	61
13.1. Poloxil 20 Cetíl Éter (Brij® 58) -----	61
13.2. Sucroéster® (Ésteres de Sacarosa) -----	61
13.3. Alcohol Polivinílico (PVAL)-----	62
14. REFERENCIAS -----	63

2. ÍNDICE DE TABLAS

DESCRIPCIÓN	PÁGINA
Tabla 1. Copolímeros del ácido metacrílico y del éster de metacrilato	8
Tabla 2. Datos de sustitución de algunos éteres de celulosa.	15
Tabla 3. Copolímeros de éster de metacrilato.	17
Tabla 4. Copolímeros de ácido metacrílico.	21
Tabla 5. Nomenclatura para nombrar a los polímeros del tipo Eudragit®	21
Tabla 6. Equipos utilizados en el estudio.	32
Tabla 7. Reactivos utilizados en el estudio	32
Tabla 8. Cantidades adicionadas de polímero en relación a cada surfactante empleado	34
Tabla 9. Resultados de densidad para las películas obtenidas con mezclas de Eudragit® RL y surfactantes en diferentes proporciones.	43
Tabla 10. Resultados de densidad para las películas obtenidas con mezclas de Eudragit® RS y surfactantes en diferentes proporciones.	43
Tabla 11. Resultados de absorbancia y transmitancia para las películas obtenidas con mezclas de Eudragit® RL y RS con surfactantes en diferentes proporciones.	45

3. ÍNDICE DE FIGURAS

DESCRIPCIÓN	PÁGINA
Figura 1. Estructura de la celulosa substituida.	15
Figura 2. Mecanismo de formación de película a partir de una dispersión látexes.	25
Figura 3. Termograma típico obtenido de la Calorimetría Diferencial de Barrido de Temperatura Modulada (MTDSC).	30
Figura 4. Diagrama de flujo experimental.	33
Figura 5. Proceso para la obtención de películas a partir de dispersiones polímero/surfactante.	35
Figura 6. Esquema para determinar la permeabilidad de las películas obtenidas al vapor de agua.	37
Figura 7. Gráfico comparativo de tamaño de partícula con las dispersiones obtenidas de las mezclas de Eudragit [®] RS y surfactantes comparadas con las dispersiones látexes comerciales de Eudragit [®] RS.	40
Figura 8. Gráfico comparativo de tamaño de partícula con las dispersiones obtenidas de las mezclas de Eudragit [®] RS y surfactantes comparadas con las dispersiones látexes comerciales de Eudragit [®] RL.	41
Figura 9. Termograma de las películas obtenidas con Eudragit [®] RL y RS con Brij [®] 58.	47
Figura 10. Termograma de las películas obtenidas con Eudragit [®] RL y RS con Sucroéster [®] .	49
Figura 11. Termograma de las películas obtenidas con Eudragit [®] RL y RS con PVAL.	51
Figura 12. Gráfica de permeabilidad al vapor de agua de las películas obtenidas con Eudragit [®] RL con diferentes surfactantes.	53
Figura 13. Gráfica de permeabilidad al vapor de agua de las películas obtenidas con Eudragit [®] RS con diferentes surfactantes.	55
Figura 14. Micrográficas de Contraste de Fases (MCF) y Electrónica de Barrido (MEB) obtenidas a partir de Eudragit [®] RL y RS con diferentes surfactantes y proporciones.	56

4. ANTECEDENTES.

Recientemente nuestro grupo de investigación ha propuesto que los copolímeros de metacrilato de amonio específicamente los copolímeros de ésteres de metacrilato como el poli(cloruro de etilacrilato, metilmetacrilatotrimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0.2 (Eudragit[®] RL) conocido como tipo A (USP 34) y poli(cloruro de etilacrilato, metilmetacrilatotrimetilamonioetil metacrilato)1:2:0.1 (Eudragit[®] RS) conocido como tipo B, pueden ser dispersados en presencia de surfactantes a temperatura de 50°C, esto puede tener implicaciones importantes para desarrollar dispersiones acuosas a temperatura ambiente o con aplicación en el desarrollo de recubrimientos con diferentes propiedades principalmente con diferentes velocidades de disolución (Suarez Buendia A, 2009). En el presente estudio se propone la evaluación de las propiedades mecánicas y fisicoquímicas de las películas obtenidas a partir de estas dispersiones.

5. INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo pasado, el poli(metilmetacrilato) (PMMA) fue inventado como un cristal claro, irrompible de excelente calidad y buena apariencia, sus propiedades más importantes fueron: bajo estiramiento o ruptura, buena dureza, baja gravedad específica y excelente estabilidad térmica bajo condiciones ambientales extremas, especialmente bajo los efectos de la luz, agua y oxígeno. Los PMMA tienen una excelente biocompatibilidad, debido a esta propiedad son muy utilizados en la industria de alimentos como material de empaque. En la industria farmacéutica los PMMA han sido utilizados para recubrimiento de película por más de 30 años. Las propiedades más importantes de las películas obtenidas a partir de estos polímeros son sus excelentes propiedades mecánicas, además de buenas cualidades estéticas. Actualmente estos polímeros son ampliamente utilizados en la producción de formas farmacéuticas orales, particularmente tabletas, pellets y gránulos con propiedades de liberación retardada y controlada.

En el transcurso del tiempo los PMMA han sido modificados por la introducción de grupos funcionales para diversificar su aplicación en diferentes campos. La copolimerización con otros ésteres metacrílicos y acrílicos ha permitido optimizar sus propiedades físicas tales como; dureza y porosidad cumpliendo con los requerimientos para su aplicación en la industria farmacéutica.

La mayoría de los copolímeros de PMMA con aplicación en la industria farmacéutica son conocidos con el nombre comercial de Eudragit[®], (la tabla 1 muestra los principales compuestos pertenecientes a este tipo de copolímeros) de la empresa Rohm-Pharma[®] los cuales están disponibles comercialmente como polvos, gránulos, solución orgánica y dispersiones látexes. Varios estudios se han realizado para demostrar el uso potencial de las películas obtenidas a partir de estos copolímeros, sin embargo, su mayor desventaja es que son insolubles en agua, por lo que se obliga al uso de disolventes orgánicos, lo cual implica un alto costo económico, riesgos hacia la salud y daños al medio ambiente. Debido a la normatividad y al alto costo de los disolventes orgánicos utilizados en el recubrimiento de película, en los últimos años se han desarrollado métodos alternativos para la producción de dispersiones sustituyendo a los disolventes orgánicos por disolventes acuosos. Estas dispersiones o emulsiones poliméricas pueden ser preparadas por emulsificación-polimerización de un monómero o por emulsificación de un polímero preformado, las cuales se conocen como látexes y pseudolatexes, respectivamente.

Basados en un hallazgo reciente observado en la preparación de nanopartículas utilizando PMMA, se encontró la “*desaparición*” de la dispersión original preparada en presencia de ciertos surfactantes (Suarez Buendia A, 2009). Se pretende evaluar las propiedades de las películas obtenidas a partir de dispersiones de poli (EA-MMA-TAMCL) 1:2:0:2 y 1:2:0:1 en presencia de surfactantes, con la finalidad de conocer el efecto del surfactante sobre las propiedades y la calidad de dichas películas, así como potencializar su uso farmacéutico

(Mc Ginity, 1997, Cole Graham, 1995).

Tabla 1 Copolímeros del ácido metacrílico y del éster de metacrilato.

Copolímeros del ácido metacrílico								
Nombre científico	$n_1:n_2$	MW	Tipo USP/NF	R_1	R_2	Comportamiento en jugo digestivo	Tipo de Eudragit®	Forma comercial
Poli (ácido metacrílico, etil acrilato)	1:1	250,000	C	H	C2H5	Soluble, pH > 5.5	L 30D L 100-55	Dispersión acuosa al 30 %
Poli (ácido metacrílico, metilmetacrilato)	1:1	135,000	A	CH3	CH3	Soluble, pH > 6.0	L 100	Polvo
Poli (ácido metacrílico metilmetacrilato)	1:2	135,000	B	CH3	CH3	Soluble, pH < 7.0	S 100	Polvo
Copolímeros de éster de metacrilato								
Nombre científico	$n_1:n_2:n_3$	MW	Comportamiento en jugo digestivo	Tipo de Eudragit®	Forma comercial			
Poli (etil acrilato, metil metacrilato)	2:1	800,000	Películas insolubles de baja permeabilidad	NE 30 D	Dispersión acuosa al 30.0 %			
Poli (etil acrilato, metilmetacrilato) cloruro de trimetilamonioetil metacrilato R: CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	1:2:0.2	150,000	Películas insolubles de alta permeabilidad	RL 30 D RL 100	Gránulos en dispersión acuosa al 30 %.			
Poli (etil acrilato, metilmetacrilato) cloruro de trimetilamonioetil metacrilato R: CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	1:2:0.1	150,000	Películas insolubles de baja permeabilidad	RS 30 D RS 100	Gránulos en dispersión acuosa al 30 %.			

MV = Peso molecular (por sus siglas en inglés).

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General.

Evaluar el efecto de surfactantes no iónicos (PVAL, Brij[®] 58, Sucroéster[®]) sobre las propiedades filmógenas de dispersiones de resinas acrílicas preparadas con copolímeros originalmente no solubles en agua.

6.2. Objetivos particulares.

6.2.1. Caracterizar mediante el análisis de tamaño de partícula mediante el método de difracción de luz las dispersiones obtenidas y compararlas con las preparaciones comerciales.

6.2.2. Determinar la densidad de las películas obtenidas con surfactantes en relación a aquellas preparadas con soluciones orgánicas comerciales.

6.2.3. Evaluar la permeabilidad al vapor de agua de las películas obtenidas de acuerdo a la técnica de saturación en vial.

6.2.4. Inferir la compatibilidad entre el surfactante y el copolímero mediante evaluaciones de transparencia, análisis microscópico y análisis calorimétrico.

7. MARCO TEÓRICO

7.1. Recubrimiento farmacéutico.

Básicamente existen cuatro técnicas principales para aplicar el recubrimiento a formas farmacéuticas sólidas:

- 1) Recubrimiento con azúcar.
- 2) Recubrimiento de película.
- 3) Microencapsulación.
- 4) Recubrimiento por compresión.

7.1.1. Recubrimiento con azúcar.

El recubrimiento con azúcar es considerado como el método más antiguo para recubrir comprimidos o tabletas, involucra el depósito de soluciones acuosas de sacarosa. Las grandes cantidades de material de recubrimiento que son aplicados y la inherente habilidad (artesanalidad) que a menudo es requerida por los operadores terminan por resultar en un proceso largo y tedioso, que está siendo sustituido en la industria farmacéutica.

El recubrimiento con azúcar es un proceso de multicapas y proporciona elegancia en el producto final. Este puede subdividirse en diversas etapas:

- A) Sellado; B) Engrosado; C) Lisado; D) Coloreado; E) Pulido; F) Impresión.

7.1.2. Microencapsulación.

La microencapsulación es una técnica modificada del recubrimiento de película que difiere en el tamaño de las partículas (glóbulos líquidos de recubrimiento) y los métodos utilizados para su aplicación. Esta técnica está basada en métodos mecánicos, técnicas de suspensión de aire y algunas fisicoquímicas que involucran la separación de fases (coacervación) donde el material para ser recubierto es suspendido en una solución de polímero a la cual se le provoca una modificación (por ejemplo cambio de pH o fuerza iónica) con el propósito de agregar el polímero y que se deposite en el material suspendido a recubrir (Cole

Graham, 1995).

7.1.3. Recubrimiento por compresión.

El recubrimiento por compresión involucra el uso de máquinas tableteadoras no convencionales, primero se comprime el núcleo en una máquina y posteriormente en una segunda compresión se aplica el recubrimiento al núcleo. La principal ventaja de este tipo de recubrimiento es la eliminación del uso de algún disolvente, ya sea de naturaleza acuosa u orgánica (Cole Graham, 1995).

Las reglas que rigen este proceso son las siguientes:

1. El fármaco a ser recubierto puede ser incorporado en el centro de no más de 12 mm de diámetro y no más de 150 mg.
2. La cubierta se une a un sustrato.
3. El tamaño total de la tableta es no más de 15 mm de diámetro.
4. El peso total de la tableta no puede ser mayor de 900 mg.

Las desventajas de este proceso son:

1. Es difícil unir el centro y el recubrimiento satisfactoriamente.
2. La expansión del núcleo causa el agrietamiento del recubrimiento.
3. Es imposible recuperar núcleos con este método.
4. El proceso es relativamente lento.

7.1.4. Recubrimiento de película.

El recubrimiento de película consiste en depositar sobre la superficie de un sustrato (comprimido, cápsula, tableta, microesfera, etc.) una película, (membrana) fisiológica y químicamente inerte, de aspecto homogéneo y de unas micras de espesor. Esta película deberá tener buena resistencia mecánica, buena adherencia y una permeabilidad tal que garantice la protección del fármaco y su buena biodisponibilidad en el organismo. Esta película puede consistir de un solo material o una mezcla de materiales que usualmente representan el 2 a 4% del peso total de la formulación (Cole Graham, 1995).

7.1.4.1. Clasificación del recubrimiento de película.

Existen dos formas principales de clasificar al recubrimiento de película:

- A) Recubrimiento de película con disolventes orgánicos
- B) Recubrimiento de película acuoso

7.1.4.2 Recubrimiento de película orgánica.

Tradicionalmente los disolventes orgánicos han sido utilizados para recubrimiento de película de tabletas. En esta técnica de recubrimiento se utilizan diversos polímeros como filmógenos y solventes orgánicos como vehículo. Las desventajas del recubrimiento de película orgánica son atribuidas principalmente a los solventes orgánicos utilizados durante la disolución del polímero formador de la película, los cuales incluyen:

- 1) Peligro y riesgo de flamabilidad debido a la presencia de vapores emitidos y a la propia naturaleza del solvente.
- 2) Riesgos de toxicidad.
- 3) Contaminación del medio ambiente.
- 4) El elevado costo de los solventes.
- 5) Dificultades técnicas principalmente en la etapa de secado.

7.1.4.3 Recubrimiento de película acuoso.

Debido al alto costo y al riesgo que implica usar disolventes orgánicos en procesos de recubrimiento de película se ha optado en utilizar recubrimiento de película de base acuosa como un nuevo sistema de recubrimiento. Debido a esto, en los últimos años se han desarrollado dispersiones poliméricas acuosas, conocidas como dispersiones látexes y pseudolátexes. Este tipo de dispersiones o emulsiones poliméricas son utilizados para recubrimiento de tabletas y pellets con el objeto de obtener características principalmente de liberación controlada (Molina Trinidad, 1991).

7.2. Razones de recubrimiento farmacéutico

Existen un buen número de razones para recubrir un material farmacéutico dependiendo del objeto buscado, los cuales se pueden resumir en los siguientes:

- A) Para enmascarar sabores y olores desagradables
- B) Para dar estabilidad a la forma farmacéutica (protección a la luz y a la oxidación atmosférica).
- C) Para hacer elegante la forma farmacéutica.
- D) Para proporcionar mejor manejo de la forma farmacéutica por parte del paciente.
- E) El recubrimiento reduce la fricción entre las formas farmacéuticas durante el acondicionamiento, incrementando la velocidad de producción en esta etapa.
- F) Para modificar los perfiles de liberación del fármaco, p. ej. recubrimiento entérico o recubrimiento de liberación controlada.
- G) Para separar sustancias incompatibles presentes en la formulación.

7.3. Materiales utilizados en el recubrimiento de película

Los principales componentes de un recubrimiento de película son el polímero, el plastificante y el disolvente (o vehículo). El principal requisito para el polímero es su solubilidad en un amplio rango de disolventes para promover la flexibilidad de su formulación.

En los últimos cincuenta años se han tenido avances importantes en el desarrollo de polímeros utilizados en el recubrimiento de película farmacéutico. Las características de estos polímeros son gobernadas principalmente por la estructura, tamaño y propiedades de estas macromoléculas. Idealmente un material formador de película debe reunir las siguientes cualidades:

- A) Ser suficientemente soluble en disolventes convencionales.
- B) Capaz de producir una película continua, lisa y elegante.
- C) Estable en presencia de calor, luz, aire y fármacos a recubrir.
- D) No tener sabor, color y olor.

- E) Capaz de soportar pigmentos y otros aditivos del recubrimiento.
- F) No tóxico, inerte y no requerir procedimientos complicados para su aplicación.
- G) Resistente a la ruptura y proporcionar una adecuada protección a la humedad, luz, olor o sublimación del activo cuando es necesario.

7.3.1. Polímeros para recubrimiento de película.

El término recubrimiento convencional ha sido utilizado para describir al proceso por el cual se proporciona al comprimido apariencia, manejo y prevención para evitar la friabilidad o simplemente por cuestiones estéticas. De entre la amplia gama de polímeros utilizados para recubrimiento de película convencional se pueden mencionar (Cole Graham):

7.3.1.1. Éteres de celulosa.

La mayoría de los derivados de celulosa son utilizados para el recubrimiento de película principalmente los éteres de celulosa, los cuales son producidos por reacción de la celulosa en medio alcalino con cloruro de metileno para obtener metilcelulosa. La hidroxipropilmetilcelulosa es obtenida de forma similar por reacción con óxido de propileno.

La estructura de la celulosa (figura 1), permite tres grupos hidroxilo por unidades repetidas de anhidroglucosa para ser reemplazados, si los tres grupos hidroxilos son reemplazados el grado de sustitución (DS) es designado como 3. El término sustitución molar (MS, por sus siglas en ingles) involucra la situación donde un lado de la cadena contiene grupos hidroxilos capaces de sustituir y toma una cierta cantidad de moles de un grupo de uniones del otro lado de la cadena. El DS y MS afectan profundamente las propiedades del polímero con respecto a la solubilidad y punto de gel térmico. El largo de la cadena, junto con el tamaño y la ramificación pueden determinar el curso de la viscosidad del polímero en solución. En la tabla 2 se muestran los datos de sustitución de algunos éteres de celulosa (Cole Graham, 1995).

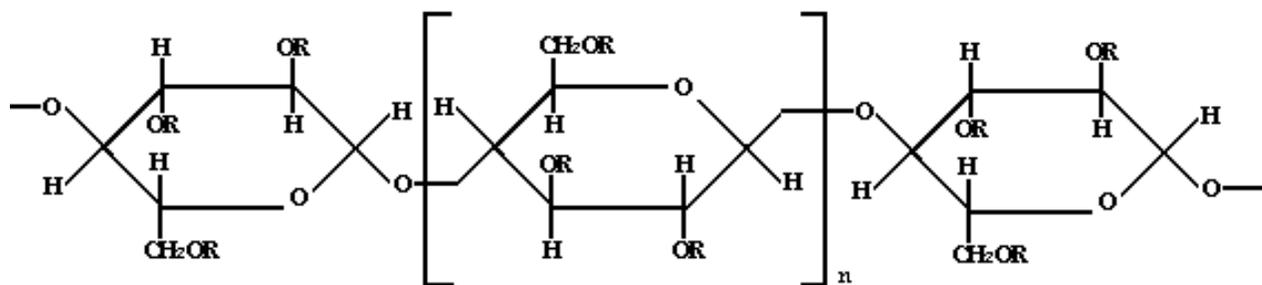


Figura 1. Estructura de la celulosa sustituida (R, puede ser representada como -H o, como en el texto, bajo el polímero individual).

Tabla 2. Datos de sustitución de algunos éteres de celulosa.

Polímeros	Sustitución metoxilo		Sustitución Hidroxipropilo		
	% w/w	DS	% w/w	DS	MS
Metilcelulosa	27.5-31.5	1.64 – 1.92	-----	-----	-----
Hidroxipropilmetilcelulosa	28.0-30.0	1.67 – 1.81	7.0 – 12.0	0.15 – 0.25	0.22 – 0.25
Hidroxipropilcelulosa	-----	-----	≤ 80.5	-----	≤ 4.6

7.3.1.2. Polímeros acrílicos.

Este comprende un grupo de polímeros con diversas funcionalidades entre los más importantes se encuentran:

7.3.1.2.1. Copolímero de aminoéster metacrilato.

Este polímero es básicamente insoluble en agua pero se disuelve a pH por debajo de 4. En condiciones neutras o alcalinas estas películas se logran solubilizar hinchándose e incrementando la permeabilidad en medios acuosos. Las formulaciones intentadas para el recubrimiento de película convencional pueden ser modificadas por incremento en el volumen y permeabilidad por la incorporación de materiales tales como éteres de celulosa acuosolubles, etc. Este material es disponible en forma de polvo, soluciones concentradas o como dispersiones poliméricas, las cuales pueden ser diluidas con solventes tales como etanol, metanol, acetona y cloruro de metileno.

7.3.2. Polímeros para aplicación en liberación modificada.

A pesar de la diferencia considerable en la aplicación de un polímero pensado para recubrimiento convencional (no funcional) y uno pensado para conferir una función de liberación modificada en la forma farmacéutica, la categorización de los polímeros dentro de esas divisiones no es un proceso exacto. Existen varios ejemplos de polímeros que cumplen ambas necesidades.

7.3.2.1. Copolímeros de éster de metacrilato.

Los productos de este grupo son neutros o débilmente catiónicos, son insolubles en agua pura, ácidos diluidos, soluciones amortiguadoras o fluidos digestivos y por encima de todo el rango fisiológico de pH. El poli(EA-MMA) 2:1 (Eudragit[®] NE 30D) es producido como un látex por emulsión polimerización. Estructuralmente estos polímeros producen una semejanza parecida a los copolímeros de aminoéster metacrilato pero son totalmente esterificados con grupos de ácidos carboxílicos no libres. Las películas preparadas de este látex poseen la habilidad para hincharse en agua y poseen un grado medio de permeabilidad al agua, dicha permeabilidad es independiente del pH. El uso de estos polímeros está enfocado principalmente como aplicación de liberación modificada de formas farmacéuticas.

La introducción de grupos hidrofílicos cuaternarios por copolimerización con cloruro de trimetilaminoetil metacrilato (TAMCL por sus siglas en inglés) modifica la permeabilidad de estos copolímeros, particularmente los copolímeros de éster de metacrilato. Las películas obtenidas del poli etilaminoetilmetilmetacrilato trimetilaminoetil metacrilato [poli(EA-MMA-TAMCL) 1:2:0:2] son más permeables que las películas de poli etilaminoetilmetilmetacrilato trimetilaminoetil metacrilato [poli(EA-MMA-TAMCL) 1:2:0:1] siendo la principal y única diferencia la cantidad de grupos amino cuaternario, el 1:2:0:2 tiene mayor cantidad de grupos amino cuaternario (10 %) que el 1:2:0:1 (5 %). En los últimos años se ha encontrado una forma alterna de producir dispersiones látexes para estos copolímeros por emulsificación directa, la cual consiste en calentar el polímero en medio acuoso hasta una temperatura de 80°C, sin la ayuda de aditivos (Mc Ginity W. James, 1997). Los dos polímeros Eudragit[®] RS y RL pueden ser mezclados y combinados para lograr un

perfil de liberación deseado. La adición de materiales hidrofílicos tales como éteres de celulosa, polietilenglicol (PEG) también pueden permitir modificaciones para lograr con las características deseadas del producto final. El polímero Eudragit® RL es muy permeable y solamente retardante. Estas películas tienen características similares a las de copolímeros de ácido metacrílico. La tabla 3 muestra los productos clasificados en este grupo.

Tabla 3. Copolímeros del éster de metacrilato.

$\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{C}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{C=O} \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} \right]_{n_1} \text{---} \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{C}}{\overset{\text{R}_1}{\text{C}}} \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{C=O} \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right]_{n_2} \text{---} \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{C}}{\overset{\text{R}_1}{\text{C}}} \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{C=O} \\ \text{OR} \end{array} \right]_{n_3}$						
Nombre científico	$n_1:n_2:n_3$	MW	Comportamiento en jugo digestivo	Designación USP/NF	Tipo de Eudragit®	Forma disponible
Poli(etilacrilato, metilmetacrilato),	2:1	800,000	Películas insolubles de permeabilidad media.	Ninguno	NE30D	Dispersión acuosa 30 %
Poli cloruro de (etilacrilato-metilmetacrilato) trimetilamonioetilmetacrilato),	1:2:0.2	150,000	Películas insolubles de alta permeabilidad	Tipo A	RL12.5 RL 100 RL30D	Solución Isopropanol/acetona (12.5%) Gránulos Dispersión acuosa 30 %
R=—CH ₂ —CH ₂ —N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻						
Poli cloruro de (etilacrilato-metilmetacrilato) trimetilamonioetilmetacrilato),	1:2:0.1	150,000	Películas insolubles de baja permeabilidad.	Tipo B	RS12.5 RS 100 RS30D	Solución Isopropanol/acetona (12.5%) Gránulos Dispersión acuosa 30 %
R=—CH ₂ —CH ₂ —N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻						

7.3.2.2. Etilcelulosa (EC).

La etilcelulosa es un éter de celulosa producida por la reacción de cloruro de etileno con la apropiada solución alcalina de celulosa. En muchos casos, la etilcelulosa es el polímero ideal para recubrimientos de liberación modificada. Esta es inolora, insabora, asimismo tiene un alto grado de estabilidad no solo en condiciones fisiológicas sino también en condiciones de almacenamiento es estable a la luz y al calor por cerca de su punto de ablandamiento.

Además del gran uso en recubrimientos de liberación modificada, la etilcelulosa se ha encontrado un uso en recubrimientos orgánicos con una mezcla de otros polímeros de celulosa, destacando la HPMC. Los componentes de la etilcelulosa optimiza la dureza de las películas, lo cual permite el manejo de las formas farmacéuticas, además de proporcionar brillo y lustro a la superficie de las tabletas.

La etilcelulosa comercialmente está disponible en varios grados de viscosidades y tipos de sustitución, también posee buena solubilidad en disolventes usados para el recubrimiento pero esta propiedad es hoy en día menos importante con la aparición venida de dispersiones acuosas. El polímero no es usado comúnmente solo sino en combinaciones con HPMC o polietilenglicoles los cuales le confieren una mayor naturaleza hidrofílica a la película por alteración en su estructura por virtud de poros y canales a través de los cuales la solución del fármaco puede difundir con mayor facilidad (Cole Graham, 1995).

7.3.3. Polímeros entéricos.

Los recubrimientos entéricos están diseñados para resistir la naturaleza ácida del estómago pero se disuelven rápidamente en el duodeno.

7.3.3.1. Acetato ftalato de celulosa (CAP).

El Acetato ftalato de celulosa (CAP) es el polímero más antiguo y más ampliamente usado de los polímeros para recubrimiento entérico. Es producido por reacción parcial de éster acetato de celulosa con anhídrido ftálico. En el polímero resultante de los tres grupos hidroxilos contribuidos por cada unidad de glucosa de la cadena de celulosa, aproximadamente la mitad de son acetilados y la cuarta parte esterificado con uno de los dos grupos ácido carboxílicos de la mitad del ftalato. El segundo grupo de ácido carboxílico forma las sales y así le da la característica entérica.

El CAP es un polvo blanco de buen flujo usualmente con un ligero olor a ácido acético. De los solventes generalmente aceptados en el recubrimiento de película el CAP es insoluble en agua, alcoholes e hidrocarburos clorados.

El CAP está comercialmente disponible como pseudolátexes y como un polvo para reconstitución en agua. Debido a su constitución química muchos de los agentes de recubrimiento entéricos basados en ftalato son en menor o mayor grado inestables (Cole Graham, 1995).

7.3.3.2. Polivinil acetato ftalato (PVAP)

Algunos de los estudios que se han realizado con este polímero es la evaluación del efecto del contenido de ftalato del polímero sobre el pH de desintegración de tabletas recubiertas con este material se ha encontrado que el contenido óptimo de ftalato es entre 60 y 70 %, sin embargo las características dadas del polímero comercialmente disponible hoy en día no se mencionan en la bibliografía oficial. Este es producido por reacción de polivinilalcohol con ácido acético y anhídrido ftálico.

La cantidad de ftalato permitido en la monografía en USP se encuentra entre 55 y 62 %. Las características del polímero son controladas por imposición de una especificación de viscosidad. El grado de hidrólisis del CAP es controlado mediante el contenido de ácido ftálico libre y otros ácidos libres, terminando el proceso con la separación acuosa con un límite del 5% (Cole Graham, 1995).

El polivinilacetato posee las siguientes características de solubilidad en los siguientes disolventes comunes:

- Metanol (50 %)
- Metanol/cloruro de metileno (30 %).
- Etanol (25 %)
- Etanol/agua 85:15 (30 %)

7.3.3.3. Shellac

Esta es una secreción resinosa del insecto *Lacifer lacca*, de las regiones indígenas de la India y otras partes del sureste de Asia. El *shellac* blanqueado es producido por disolución del *shellac* crudo en solución de carbonato caliente seguido del blanqueado con hipoclorito. Varios grados de material son producidos por remoción de alguna o todas sus ceras aproximadamente el 5 % de la cera del *shellac* final.

Shellac es insoluble en agua pero muestra solubilidad en medios acuoso-alcalinos, es moderadamente soluble en alcohol caliente. A lo largo de los años el *shellac* ha sido utilizado para una variedad de aplicaciones las cuales incluyen:

Sellado del núcleo en el recubrimiento con azúcar.

Como material de recubrimiento entérico. Esta aplicación ha sido de gran interés histórico ya que el *shellac* tiene una pKa alto entre 6.9 y 7.5 (Cole Graham, 1995).

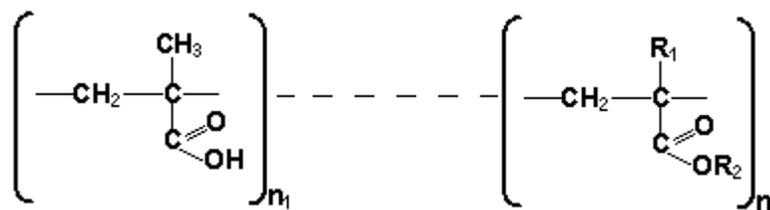
7.3.3.4. Copolímeros del ácido metacrílico

Los copolímeros de metilmetacrilato (MMA) y etilacrilato (EA) como componentes éster del ácido metacrílico (MA) son usados como recubrimientos entéricos debido a que contienen grupos carboxílicos que son transformados en grupos carboxilatos en el rango de pH de 5-7 por la formación de sales con aminas o álcalis. En agua pura y ácidos diluidos estos forman películas acuoinsolubles resistentes al jugo gástrico. El pH de disolución depende principalmente del contenido de grupos carboxílicos. De los dos polímeros solubles en solventes orgánicos, el poli(MA-MMA) 1:1 (Eudragit[®] S100) se disuelve a pH cercano a 6 debido al bajo contenido de grupos carboxílicos y el poli (MA-MMA) 1:2 (Eudragit[®] L100) se disuelve a pH cercano a 7. El uso combinado de estos dos copolímeros son capaces de proporcionar películas con el rango de pH deseado.

Una de sus características de estos polímeros es su habilidad para unirse con grandes cantidades de pigmentos aproximadamente dos o tres veces de la cantidad de polímero utilizado. Los polietilenglicoles son frecuentemente adicionados para proporcionar brillo al producto final.

Los polímeros cumplen con los requerimientos regulatorios oficiales (USP) para el ácido metacrílico, el Eudragit[®] L100 y S100 están disponibles en forma de polvos o como soluciones orgánicas, también se puede obtener en la forma de dispersiones látexes al 30 %. En la tabla 4 se muestra los productos más comunes de este grupo así como el grado de sustitución y las formas comerciales disponibles. Los polímeros Eudragit[®] acrilato se pueden describir usando un tipo de nomenclatura indicada en la tabla 5 (Mc Ginity W. James, 1997).

Tabla 4. Copolímeros de ácido metacrílico.



Nombre científico	n ₁ :n ₂	MW	Tipo USP/NF	R ₁	R ₂	Comportamiento en jugo gástrico	Tipo de Eudragit®	Forma disponible
Poli(ácido metilacrilico,etilacrilato),	1:1	250,000	C	H	C ₂ H ₅	Soluble, pH > 5.5	L30D	Dispersión acuosa al 30 %
				CH ₃			L100-55	Polvo
Poli (ácido metacrilico, metilmetacrilato)	1:1	135,000	A		CH ₃	Soluble, pH > 6.0	L12.5	Solución Isopropanol al 12.5%
				CH ₃			L 100	Polvo
Poli (ácido metacrilico, metilmetacrilato)	1:2	135,000	B		CH ₃	Soluble, pH > 7.0	S12.5	Solución Isopropanol al 12.5%
							S 100	Polvo

Tabla 5 Nomenclatura para nombrar a los polímeros del tipo Eudragit®:

Copolímeros	Descripción
Poli(MA-EA) 1:1	Copolímero de MA y EA en una proporción molar de 1:1 (Eudragit® L30D, Eudragit® L100-55).
Poli(MA-MMA)1:1	Copolímero de MA y MMA en una proporción molar de 1:1 (Eudragit® L100).
Poli(MA-MMA) 1:2	Copolímero de MA y MMA en una proporción molar de 1:2 (Eudragit® S100).
Poli(EA-MMA-TAMCl) 1:2:0.1	Copolímero de EA, MMA y TAMCl en una proporción molar de 1:2:0.1 (Eudragit® RS30D, Eudragit® RS100).
Poli(EA-MMA-TAMCl) 1:2:0.2	Copolímero de EA, MMA y TAMCl en una proporción molar de 1:2:0.2 (Eudragit® RL30D, Eudragit® RL100).

Monómeros: **MMA**: Metilmetacrilato; **MA**: Ácido Metacrílico; **EA**: Etilacrilato; **TAMCl**: Cloruro de Trimetilamónioetilmetacrilato.

7.3.3.5. Acetato trimetilato de celulosa (CAT).

Químicamente este polímero tiene un fuerte parecido al acetato ftalato de celulosa pero posee un grupo carboxílico adicional en el anillo aromático. El atractivo principal de este polímero es su habilidad para comenzar a disolverse a pH menor a 5.5 lo cual ayuda a incrementar la disolución de las formas farmacéuticas en el intestino superior.

La solubilidad de CAT en disolventes orgánicos es similar al CAP. Para procesamiento acuoso, los fabricantes recomiendan el uso de soluciones amoniacaes de CAT en agua.

7.3.3.6. Hidroxipropil metilcelulosa ftalato (HPMCP).

Grupos sustituyentes: $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ - $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$

La HPMC es preparada por tratamiento de hidroxipropilmetilcelulosa con ácido ftálico. El grado de sustitución de los tres posibles sustituyentes determina las características del polímero, en particular el pH de disolución.

La HPMCP es un polvo blanco o material granular, sus monografías pueden ser encontradas en las referencias oficiales (USP, BP, JP, etc). Estas farmacopeas describen dos tipos de sustitución 200731 y 220824. La nomenclatura de los seis dígitos se refiere a los porcentajes de los sustituyentes metoxilos, hidroxipropil y carboxibenzoil respectivamente. La HPMC es insoluble en agua pero soluble en medios alcalinos y mezclas de acetona:agua (95:5) (Cole Graham, 1995).

7.4. Temperatura de Transición Vítrea.

La mayoría de los polímeros utilizados en el recubrimiento de película son macromoléculas de alto peso molecular con una estructura totalmente amorfa o parcialmente cristalina.

A temperaturas altas, los polímeros se vuelven muy viscosos ya que las cadenas están constantemente en movimiento cambiando su forma y deslizándose unas sobre otras. A temperaturas muy bajas, el mismo polímero es un sólido duro, rígido y frágil. Un polímero puede solidificarse formando un sólido amorfo o cristalino, los polímeros con fuertes irregularidades en su estructura tienden a formar sólidos amorfos y los polímeros con cadenas muy simétricas tienden a cristalizar, por lo menos parcialmente.

A temperaturas altas un polímero amorfo, se encuentra en forma de un líquido viscoso, y al enfriarlo, se vuelve cada vez más elástico hasta que llega a la temperatura de transición vítrea (T_g) debajo de la cual se convierte en un sólido duro, rígido y frágil. Lo que sucede es que, conforme disminuye la temperatura, el polímero se contrae porque las cadenas se mueven menos y se atraen más. Dado que va disminuyendo el volumen libre, es decir, los espacios entre las moléculas, los segmentos de las cadenas tienen cada vez menos lugar para girar, hasta que al llegar a la T_g , dejan de hacerlo, el material se pone rígido y en esas condiciones se vuelve un vítreo frágil, porque como sus cadenas aunque todavía vibran ya no pueden girar para cambiar su posición, y no tienen manera de amortiguar los impactos.

La transición vítrea de un polímero se relaciona directamente con las propiedades de este, además de que la Tg de un sólido amorfo determina su estabilidad química, física y propiedades viscoelásticas. Esta marca la transición de un estado sólido amorfo a un estado líquido vítreo, la Tg de un polímero amorfo puede variar ampliamente conforme a la estructura de las cadenas del polímero. En general los polímeros con uniones flexibles y pequeños grupos sustituyentes tienen una baja Tg, mientras aquellos polímeros con sustituyentes o grupos aromáticos incrustados en sus cadenas los cuales tienen alto impedimento estérico, tienen una Tg elevada.

La Tg de un polímero también depende de la organización estructural del mismo, esto es si la estructura es cristalina o amorfa, en los polímeros cristalinos el rango de la Tg es muy pequeño, mientras que los polímeros amorfos el rango de la transición es muy amplia, por lo que el estado amorfo se relaciona directamente con el intervalo de transición.

Para un material cristalino a muy bajas temperaturas se observa un incremento en la Entalpía (H) y Volumen (V) con respecto a la temperatura, esto es indicativo de un cambio tanto en la capacidad calorífica (Cp) como en el coeficiente de expansión térmica. Se observa una discontinuidad en H y V a la temperatura de fusión representando una transición de primer orden. La capacidad calorífica de un material amorfo es siempre más alta que un material cristalino, este cambio puede ser relacionado con la fragilidad del material amorfo (Ford L. James, 1989, Porter S.C, 1982).

7.5. Látexes.

El término látex es usado para dispersiones poliméricas coloidales. Los látexes son dispersiones muy finas de polímero en medio acuoso, el tamaño de partícula es crucial para su estabilidad. Se caracterizan por tener un tamaño de partícula entre 10 y 100 nm. La tendencia a sedimentar es prácticamente suprimida por el movimiento Browniano de las partículas. La vía principal de producción de látexes es por emulsificación-polimerización. El proceso inicia con el monómero el cual es purificado y posteriormente emulsificado en una fase interna con un surfactante adecuado. La polimerización es activada por la adición de un iniciador. Comúnmente el sistema es purgado con nitrógeno para remover el oxígeno atmosférico el cual puede disminuir la reacción. Como en un proceso de polimerización, el

iniciador controla la proporción y magnitud de la reacción. La reacción es detenida cuando el tamaño de partícula está en el rango de 20-200 nm. Los productos como Eudragit® 1100-55 y NE30D son producidos por este método (Mc Ginity W. James, 1997).

7.6. Pseudolátexes.

El término pseudolatexes es usado para dispersiones que son preparadas por emulsificación de soluciones poliméricas orgánicas en agua, seguido de la eliminación del disolvente orgánico. Comercialmente hay dos productos los cuales caen dentro de esta categoría, ambos utilizan etilcelulosa como formador de película, pero difieren en la vía y método de aplicación. Característicamente los pseudolatexes son producidos iniciando con el polímero preformado y no de a partir de un monómero. Por un proceso físico de dispersión- evaporación el tamaño de partícula del polímero es reducido. Las características de esta dispersión no deben diferir significativamente de un látex, incluyendo las consideraciones de tamaño de partícula.

El polímero preformado es disuelto en un solvente adecuado y posteriormente la solución es emulsificada en una fase continua acuosa seguido de un proceso de homogenización. El solvente orgánico es eventualmente removido por destilación a vacío obteniéndose una dispersión fina de partículas de polímero en agua, a la cual se le adiciona un estabilizante en el último estado de la producción (Mc Ginity W. James, 1997).

7.7. Mecanismo de formación de película.

Durante el desarrollo de las operaciones farmacéuticas del recubrimiento de película en las cuales se aplica una película polimérica a una matriz, existen dos tipos de fuerzas, una de ellas es la cohesión, que es la fuerza presente entre las moléculas del polímero. El otro tipo se conoce como fuerza de adhesión que es la fuerza que opera entre la película y el sustrato. En general las partículas poliméricas son depositadas desde las dispersiones poliméricas en las cuales están presentes en dispersiones de esferas de tamaño submicrónico, que se encuentran suspendidas y estabilizadas por repulsión electrostática, conteniendo cientos de cadenas de polímero cada una. Conforme el agua se evapora la tensión interfacial entre el agua y las partículas depositadas de polímero dentro de un punto de contacto se ordenan en

forma compacta. Una fuerza impulsora es necesaria para vencer las fuerzas repulsivas, deformar las partículas y causar la fusión de las esferas, resultando en una completa coalescencia. La capilaridad causada por la alta tensión interfacial del agua proporciona esta fuerza. En la figura 2 Se muestra el mecanismo de formación de una película a partir de una dispersión pseudolátex (Cole Graham, 1995).

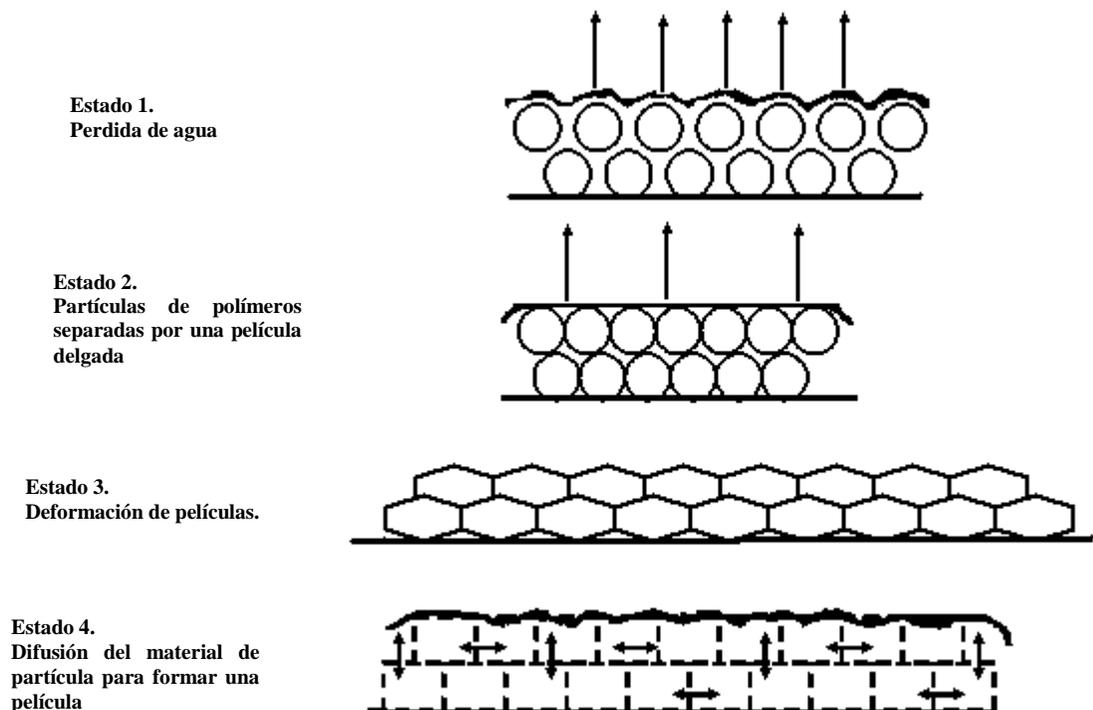


Figura 2. Mecanismo de formación de película a partir de una dispersión látexes.

La fuerza cohesiva depende del tipo de polímero utilizado y su capacidad para coalescer. La cohesión en la estructura de la película depende de las propiedades de esta. Un incremento en las fuerzas de cohesión de un polímero a otro, o bien de un análogo de una serie homóloga a otro aumenta la densidad de la película y tiende a que esta se compacte, pudiendo disminuir la porosidad y permeabilidad de la película, así como la flexibilidad y probablemente la fragilidad de la película.

Existen varios factores de la formulación que afectan la cohesión en el recubrimiento de película:

1). La química del polímero (estereoquímica y funcionalidad).

La forma de las moléculas del polímero influye en la cohesión de la película. Una forma alargada determina la difusión de las macromoléculas. Las macromoléculas con estructura regular, no proporcionan un buen estado cristalino pero difunden mejor que las macromoléculas con estructura irregular.

La teoría de la cohesión en películas poliméricas es compleja, involucra la difusión y el orden molecular del polímero. En general la fuerza cohesiva de un polímero cristalino amorfo (vítreo) de uso farmacéutico depende de la concentración, polaridad, estructura y peso molecular.

2). Propiedades estructurales del polímero: (orden molecular y cristalinidad en la película).

Un alto orden molecular y cristalinidad de un polímero indica que este mantiene una gran estructura cohesiva (compactación) y una gran fuerza cohesiva (cristalinidad). Existen fuerzas intermoleculares que producen cohesión; los enlaces por puentes de hidrógeno producen la cristalinidad. Los grupos polares que se encuentran en las cadenas laterales permiten que se obtenga la cristalinidad, la cual depende de la distribución del peso molecular, estereoquímica y química del polímero.

Los polímeros monocristalinos tienen estructura en forma irregular, como los copolímeros de dos o más sustituyentes monoméricos similares y en polímeros que presentan configuraciones atácticas (secuencia casual en el puente de sustituyentes alrededor de las cadenas del polímero). Excepciones de polímeros atácticos son los polivinilalcoholes los cuales cristalizan, debido a la presencia de grupos sustituyentes como por ejemplo CH_2 , CHOH , CF_2 y $\text{C}=\text{O}$. Los polímeros atácticos tienden a cristalizar aunque estos no son realmente cristalinos.

Los polímeros amorfos poseen características que tienden al desorden, tales como configuraciones atácticas, de sustitución irregular o la presencia de grupos voluminosos, los cuales tienen un espacio lineal individual de macromoléculas que permiten formar una estructura desordenada.

La estructura del polímero describe la relación existente entre la posición lateral ordenada-desordenada, el desplazamiento del polímero de cadena lineal o grupos de cadenas en una estructura particular del polímero y la relación de la cristalinidad general de la estructura. El grado del desorden de las películas poliméricas depende del método de aplicación de la película, sistema de solventes utilizados, fuerzas en la película, solubilidad y propiedades mecánicas intrínsecas. La dureza y la rigidez de la película son favorecidas con un orden de cadena grande. La cristalinidad es independiente del peso molecular, pero se relaciona directamente con la rigidez, flexibilidad, permeabilidad y fragilidad de la película (Cole Graham, 1995).

7.8. Evaluación de materiales utilizados en el recubrimiento de película.

Las propiedades fisicoquímicas de las películas son una función de la composición de la película y de la naturaleza en la cual los constituyentes interactúan bajo condiciones ambientales específicas. El constituyente más importante es el polímero, por lo que las propiedades fisicoquímicas de este dominan al recubrimiento. Los métodos de evaluación más usualmente utilizados incluyen: la caracterización de propiedades reológicas, mecánicas y térmicas de esos polímeros. Una gran variedad de pruebas pueden ser realizadas con el fin de obtener información sobre el comportamiento de la película (Cole Graham, 1995, Hutchins Dawn, 1994, Porter S.C, 1982).

7.8.1. Solubilidad.

Muchos polímeros son empleados en solución ya sea acuosa o en sistemas a base de disolventes orgánicos, un factor a considerar para la selección del tipo de disolvente concierne a los varios grados de peso molecular disponibles para cada tipo de polímero. El peso molecular tendrá una importante influencia sobre las propiedades del sistema de recubrimiento como la viscosidad de la solución, resistencia mecánica y flexibilidad de la película resultante.

Los principales disolventes utilizados en el recubrimiento de película típicamente corresponden a las siguientes clases: alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos clorados y agua. Los disolventes sirven para ejecutar una importante función en el proceso de recubrimiento de película, ya que facilitan la aplicación de los materiales formadores de

película sobre la superficie del sustrato. Por lo que una buena interacción entre el disolvente y el polímero es necesaria para garantizar que las propiedades funcionales del recubrimiento. Esta interacción entre el disolvente y el polímero puede producir una extensión máxima de la cadena, permitiendo obtener películas que tienen una gran resistencia cohesiva y mejores propiedades mecánicas (Porter S.C 1982).

7.8.2. Propiedades reológicas, mecánicas y físicas de los polímeros.

La reología es la ciencia del flujo y la deformación de la materia, la reología estudia la relación entre la deformación de materiales y las fuerzas que causan dicha deformación. La reología involucra diferentes fenómenos que son discutidos en términos de sus mecanismos, tales como son: elasticidad, flujo o viscosidad, viscoelasticidad, entre otras (Hutchins Dawn, 1994).

7.8.3. Permeabilidad de las películas poliméricas

La permeabilidad de las películas es usualmente relacionada con la naturaleza hidrofílica o hidrofóbica del polímero, y en general difiere si el recubrimiento es aplicado por razones estéticas de protección o para liberación controlada o sostenida del fármaco.

Un método utilizado para medir la permeabilidad al vapor de agua en películas poliméricas es una versión modificada de la norma ASTM E96-53T, el cual se muestra en la figura 6, el cual está basado en la Ley de Fick y la ley de Henry que relacionan la cantidad de agua disuelta en el polímero a una presión parcial la cantidad Q (la cantidad de vapor de agua permeante a través de una película de grosor d en un tiempo t), la cual es descrita mediante la siguiente fórmula:

$$Q = \frac{P_T A \Delta p t}{d}$$

Donde: P_T es la constante de permeabilidad, A es el área de la película expuesta y $\Delta p t$ es la diferencia de presiones entre las películas.

La determinación de la permeabilidad al vapor de agua es un método simple para determinar la porosidad de las películas comparado con estudios tradicionales. La permeabilidad de las películas poliméricas preparadas por el método de colocación de la solución sobre el cilindro de teflón, puede ser influenciada por muchos factores como

grosor, tipo de polímero, peso molecular, hidrofobicidad entre otros de los polímeros. La difusión de una solución permeante a través de una película polimérica es influenciado por factores relacionados principalmente por su estructura, peso molecular del mismo, entrecruzamiento y cristalinidad del polímero. Esta puede ser modificada por el cambio en su estructura, por ejemplo el cambio de los sustituyentes hidrofílicos o hidrofóbicos pueden ser incorporados dentro del polímero para alterar sus propiedades de permeabilidad (Cole Graham, 1995, Okor R.S, 1988).

7.8.4. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es un método bien establecido dentro de las ciencias farmacéuticas, esta técnica puede ser utilizada para caracterizar eventos físicos y químicos vía cambios ya sea en la entalpía o capacidad calorífica de la muestra. En particular las aplicaciones de la DSC incluyen la detección de polimorfismo, mediciones de reacción y cinéticas de descomposición, aseguramiento de la compatibilidad de los constituyentes de las formas farmacéuticas y estudios de determinación de temperatura de transición vítrea.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) mide la cantidad de energía absorbida o liberada por una muestra, así como cambios en la temperatura a una proporción programada. Experimentalmente las mediciones son realizadas ya sea por grabado e integrando la diferencia de temperatura o guardando la energía necesaria para establecer una diferencia de temperatura a cero entre una sustancia y el material en contra de ya sea tiempo o temperatura, así mismo las dos muestras son sujetas a las mismas condiciones de temperatura.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC), es un método que utiliza dos calentadores individuales para mantener temperaturas idénticas (*pans*), los cuales están compuestos principalmente de aluminio, uno contiene la muestra (de 10 a 30 mg de polímero) y el otro no contiene nada (referencia), la temperatura de los dos *pans* son medidas y la diferencia de energía necesaria para mantener ambos *pans* tanto el de referencia como la muestra a temperaturas iguales durante un ciclo programado de calentamiento es obtenido como una función del tiempo.

En lugar de poder diferencial, valores de calor específico (**C_p**) pueden ser obtenidos del flujo de calor grabado, por calibración con un compuesto puro tal como una muestra de zafiro, para el cual **C_p** es conocido precisamente a diferentes temperaturas de mediciones calorimétricas. Una discontinuidad en **C_p** es observado en la **T_g** del polímero la cual es bien identificada como la temperatura promedio del cambio de fase (**C_p / 2**).

7.8.4.1 Calorimetría Diferencial de Barrido de Temperatura Modulada (MTDSC).

La calorimetría diferencial de barrido de temperatura modulada (MTDSC) es un método desarrollado a partir de la DSC en el cual una simple modulación de onda es aplicada a una línea de temperatura modulada, esta involucra la superimposición de una señal de calentamiento sinusoidal o un programa de barrido (o isotérmica). La respuesta del flujo de calor total dQ/dT (la cual es equivalente al obtenido por un DSC convencional), el cual es considerado como dos componentes, el primero corresponde al producto de la capacidad de calentamiento (**C_p**) y la proporción de calentamiento y el segundo a eventos cinéticos, los cuales son una función de temperatura de la muestra y proporción de calor perdido o ganado durante el proceso.

Los componentes $C_p dT/dT$ y $f(t.T)$ son llamados reversible y no reversible respectivamente, la señal reversible sigue cambios en la capacidad calorífica, que es observada y medida de la respuesta, mientras el no reversible se obtiene de la substracción del flujo de calor total menos el flujo de calor reversible, en la figura 3. se muestra un termograma típico obtenido de la Calorimetría Diferencial de Barrido de Temperatura Modulada (MTDSC) (Coleman J. Nichola, 1992).

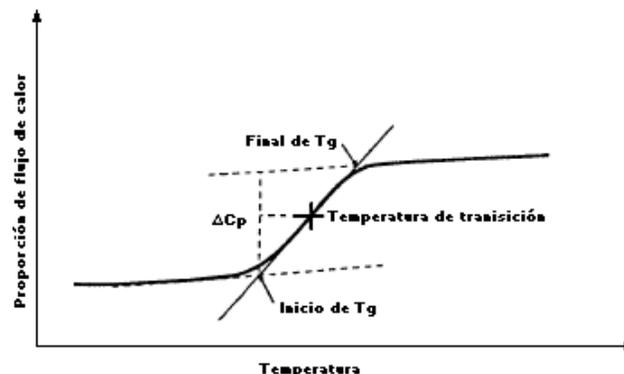


Figura 3. Termograma típico obtenido de la Calorimetría Diferencial de Barrido de temperatura modulada.

7.8.5. Microscopia electrónica de barrido (MEB).

La observación microscópica es una de las pruebas más comunes utilizadas en la evaluación de películas para recubrimiento farmacéutico ya que a través de esta se puede examinar la morfología superficial de la película (porosidad, cristalinidad, rugosidad, etc) la cual puede ser un indicio para el comportamiento de dicha película en el recubrimiento.

8. EQUIPOS Y REACTIVOS

8.1 Equipos

Tabla 6. Equipos utilizados en el estudio.

No.	Equipo y modelo.
1	Nanozizer N4-Plus (Coutler)
2	Microscopio Óptico de Contraste de Fases SI-PHF (Iroscope)
3	Cámara para Microscopio Óptico de Contraste de fases (NTSC Digital)
4	Espectrofotómetro DU-64 (Beckman)
5	Balanza Analítica (Boeco)
6	Balanza Analítica (E. Mettler)
7	Baño María (Poliscience)
8	Agitador Multi Stirrer (Velp Scientifica)
9	Vortex Maxi Mix 1 (Thermolyne)
10	Parrilla Cimarec 2 (Thermolyne)
11	Estufa GCA (Thelco)
12	DSC 2920 (TA Instruments)
13	Micrómetro Digitrix II

Tabla 7. Reactivos utilizados en el estudio

8.2 Reactivos

No.	Descripción	Proveedor	Fabricante
1	Eudragit® RL PO,	Helm de México	Rohm Pharma®
2	Eudragit® RS PO	Helm de México	Rohm Pharma®
3	Eudragit® RL Dispersión látex 30%	Helm de México	Rohm Pharma®
4	Eudragit® RS Dispersión látex 30%	Helm de México	Rohm Pharma®
5	Eudragit® RL Solución Orgánica 12.5 %	Helm de México	Rohm Pharma®
6	Eudragit® RS Solución Orgánica 12.5 %	Helm de México	Rohm Pharma®
7	Alcohol Polivinílico	(Hoechst)	(Hoechst)
8	Éster de Sacarosa O-1570	(Mitsubishi-Kagaku)	(Mitsubishi-Kagaku)

9. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Diagrama de flujo experimental

En la figura 4 se muestra el diagrama de flujo del proceso experimental para la obtención y evaluación de las películas.

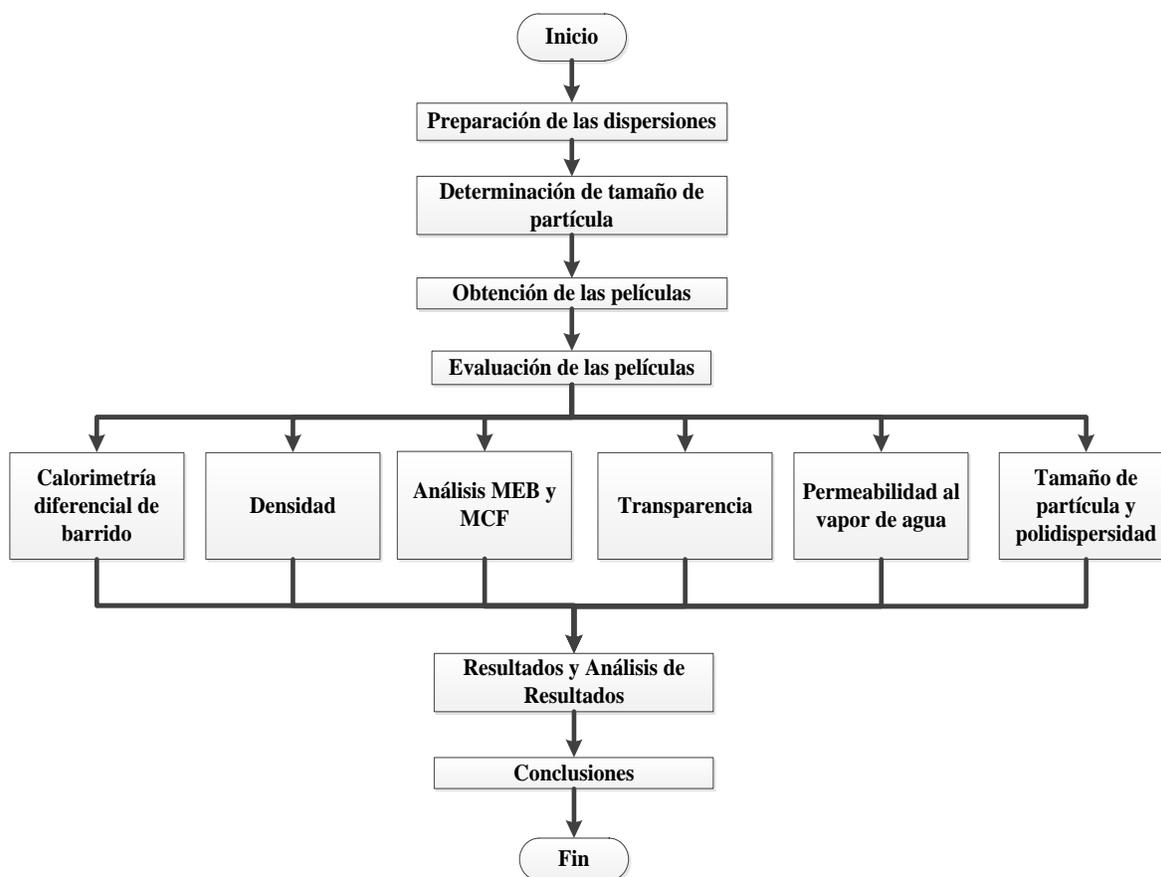


Figura 4. Diagrama de flujo experimental

9.1. Obtención de las Dispersiones

9.1.1. Dispersiones surfactante/polímero (1:1).

Se prepararon 500 ml de dispersión de la siguiente manera:

Se pesaron por separado 12.5 g del surfactante a evaluar (Brij[®] 58, Alcohol Polivinílico y Sucoéster[®]), se adicionaron por separado a un vaso de precipitados de 1,000 mL, posteriormente se adicionaron 500 mL de agua purificada y se sometieron a agitación constante hasta su completa solubilización. Se adicionaron entonces 12.5 g del polímero a evaluar (Eudragit[®] RL y RS) y se sometió a agitación con la ayuda de una barra magnetica hasta la aparición de una dispersión. Esta dispersión tiene una proporción 1:1 (polímero:surfactante).

9.1.2. Dispersiones surfactante/polímero (1:2).

La mezcla de polímero surfactante en proporción (1:2) se preparó de la misma manera que en el punto 9.1.1, únicamente que la cantidad de polímero que se le adicionó fue 25.0 g. De esta dispersión se prepararon 500 mL.

9.1.3. Dispersiones surfactante/polímero (1:3).

La mezcla de polímero surfactante en proporción (1:3) se preparó de la misma manera que en el punto 8.1.1, únicamente que la cantidad de polímero que se le adicionó fue 37.5 g. De esta dispersión se prepararon 500 mL.

En la tabla 8. Se muestra las formulaciones por lote utilizadas en el estudio.

Tabla 8. Cantidades de surfactante adicionada para cada lote fabricado.

Proporción de Surfactante / Polímero	Cantidad adicionada de Polímero por lote (g)	Cantidad adicionada de Surfactante por lote (g)
1:1	12.5	12.5
1:2	25.0	12.5*
1:3	37.5	12.5*

* El sistema de PVA:Eudragit[®] RL y RS en proporción 1:2 y 1:3 no se pudieron obtener las dispersiones, debido a que el surfactante no tuvo la capacidad de dispersar a ambos polímeros en las concentraciones de trabajo.

9.2. Determinación de Tamaño de Partícula

De cada una de las dispersiones obtenidas se tomó aproximadamente 5 microlitros con la ayuda de una micropipeta y se diluyeron a aproximadamente 2.0 mL los cuales se adicionaron a una celda de cuarzo para medir la talla de partícula con un equipo *Nanozizer-Coutler* por la técnica de difracción de luz. Cada muestra se evaluó por triplicado.

9.3. Obtención de las Películas

Se tomó 1.0 mL con la ayuda de una pipeta volumétrica de cada una de las dispersiones obtenidas y se colocaron en un disco de teflón con un diámetro de 1 pulgada, se colocaron en una estufa a una temperatura de 40°C durante 24 horas. Las películas obtenidas se colocaron en un desecador conteniendo una solución de NaOH al 30 % la cual mantiene una humedad relativa de 50%, hasta su análisis, en la figura 5 se muestra el proceso de obtención de las películas.

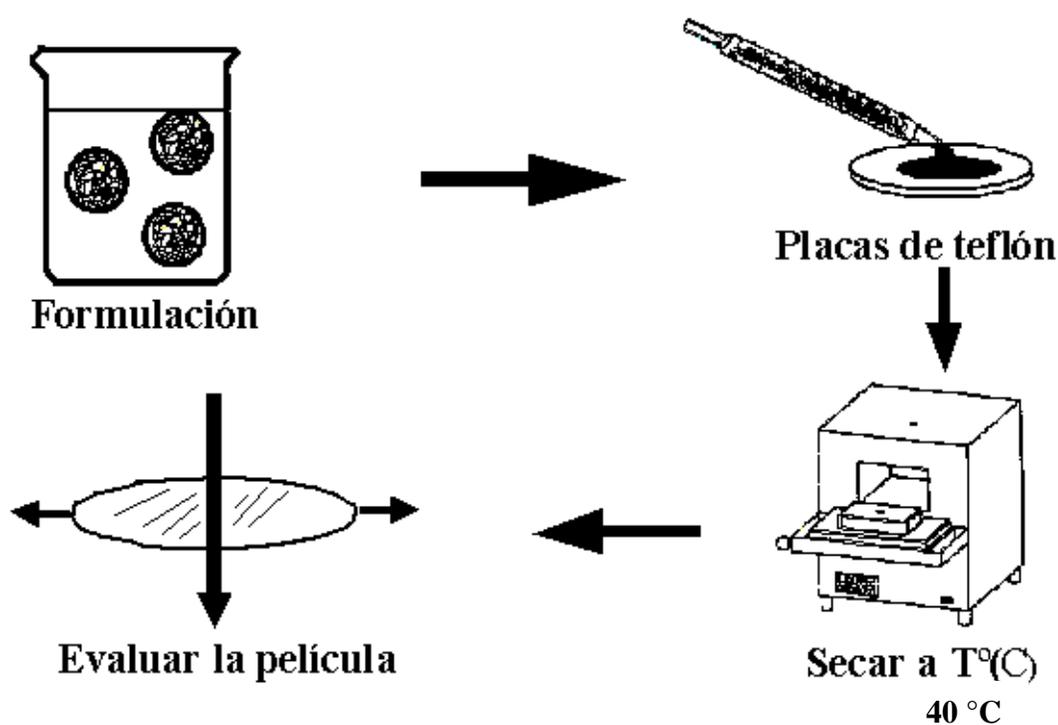


Figura 5. Proceso para la obtención de películas a partir de dispersiones polímero/surfactante.

9.4. Determinación de Transparencia de las películas.

La densidad de cada película obtenida se determinó de acuerdo a la Norma ASTM D-1622-93. Las películas obtenidas se cortaron en figuras rectangulares de aproximadamente (1 X 2cm) y se colocaron en una celda del espectrofotómetro, se determinó la absorbancia o transmitancia de la muestra a una longitud de onda de 600 nm. El espectrofotómetro fue previamente calibrado con aire, dicho procedimiento se realizó por triplicado para cada muestra.

9.5. Determinación de densidad de las películas.

La densidad de cada película obtenida se determinó de acuerdo a la Norma ASTM D-1622-93, la cual consiste en cortar la película en una forma geométrica definida. Para nuestro caso se utilizó un sacabocados circular con un diámetro de 8.70 mm, posteriormente se pesó la figura en una balanza analítica, se determinó el grosor de la película con la ayuda de un micrómetro digital, se relacionó el peso (m), con el grosor (v) y se calculó la densidad (A) mediante la fórmula de un cilindro (m/v), dicho procedimiento se realizó por triplicado para cada muestra.

9.6. Evaluación de la permeabilidad de las películas.

La evaluación de permeabilidad de las películas obtenidas se realizó por la técnica de saturación en vial. Brevemente, se adicionaron 10 mL de solución saturada de cloruro de sodio, en un vial, previamente perforado de la tapa, con un diámetro de (1.0 mm), posteriormente se cerró la tapa con la ayuda de una engargoladora de frascos viales, se determinó el peso inicial. Los viales, se introdujeron dentro de un desecador a una humedad relativa de 0% con ayuda de un desecante y se determinó el peso a diferentes intervalos de tiempo como se indica en la figura 5.

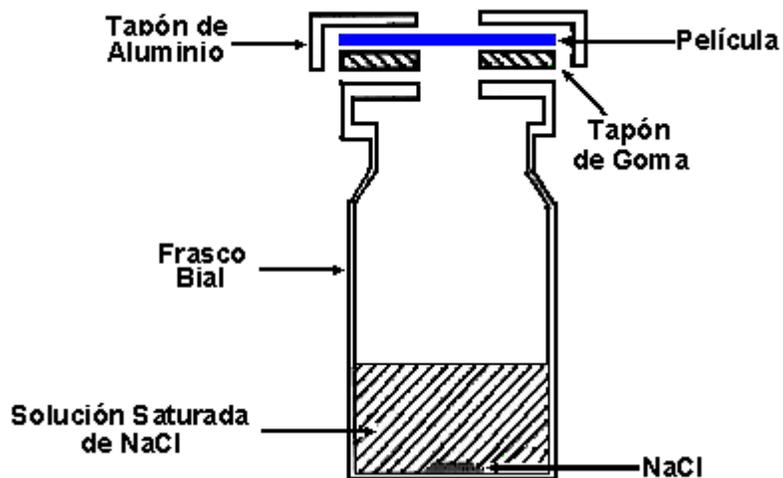


Figura 6. Esquema para determinar la permeabilidad al vapor de agua de las películas obtenidas a partir de los sistemas utilizados.

9.7. Evaluación de las Propiedades térmicas.

De las películas obtenidas se pesaron aproximadamente 10 mg de cada una con la ayuda de una balanza analítica, se colocaron en un contenedor de aluminio (“*pans*”) para su posterior análisis en un Analizador Térmico Diferencial 2920 (TA Instruments) se corrieron la muestras con un rampa de 5 minutos a una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C} / \text{minuto}$ en un intervalo de temperatura de $15 - 220^{\circ}\text{C}$. Los resultados fueron evaluados con el objeto de determinar los cambios térmicos del polímero por la presencia de los estabilizantes, en particular se analizó la temperatura de transición vítrea (T_g).

9.8. Observación microscópica.

9.8.1. Microscopia de Contraste de Fases (MCF).

Se colocaron las películas obtenidas en un portaobjetos de vidrio se observaron por medio de un microscopio de contraste de fases a un aumento de 10 y 20X, para determinar alteraciones morfológicas en la superficie de la película,

9.8.2. Microscopia Diferencial de Barrido (MEB).

Las películas obtenidas se colocaron en un desecador a una humedad relativa de 50 % durante 24 horas, posteriormente se cortaron secciones de aproximadamente 1cm, se colocaron en un porta muestras de bronce y se recubrieron con iones de oro de aproximadamente 20 nm de grosor en un aparato ION SPUTTER JFC-1100. Las películas se observaron a diferentes aumentos en un microscopio JEOL JSM-255-II, con el objeto de evaluar la estructura superficial de las películas.

10. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

10.1 Determinación de tamaño de partícula

La principal característica de las dispersiones látexes es el tamaño de partícula ya que de ello depende la estabilidad de la dispersión, de acuerdo a referencias bibliográficas estas deben estar en un rango de 10 a 1000 nm. Las figuras 7 y 8 muestran los resultados obtenidos del tamaño de partícula para las dispersiones obtenidas con los polímeros Eudragit[®] RS y RL respectivamente con diferentes proporciones de surfactantes. De acuerdo a estos resultados se puede demostrar que el rango tamaño de partícula de las dispersiones obtenidas a partir de la mezcla de Eudragit[®] RL y RS con diferentes proporciones de surfactantes se encuentra entre 20 y 400 nm, el cual cumple con especificaciones para ser considerada una dispersión látex, siendo la mezcla de Eudragit[®] RL en sus diferentes proporciones de surfactante la que se tuvo en un rango de partícula más estrecho por lo que se puede inferir que esta dispersión puede ser más estable. Así mismo se demuestra que todos los surfactantes utilizados tienen la capacidad de dispersar el polímero como ya se ha demostrado en trabajos previos (Suarez Buendia A), siendo las dispersiones obtenidas con la mezcla de Eudragit[®] RL y RS con Sucroéster[®] y Brij[®] 58 en todas sus proporciones las que tuvieron la capacidad de dispersar el polímero, para el caso de PVAL este solo tuvo la capacidad de dispersar a Eudragit[®] RL en todas las proporciones trabajadas y Eudragit[®] RS en la proporción 1:1 para el caso de RS, esto se puede explicar por la cantidad de grupos polares contenidos en RL (mayor cantidad) con respecto al RS y la concentración del surfactante con respecto al polímero, las dispersiones obtenidas con las mezclas de Sucroéster[®] y Brij 58[®] se esperan sean estables ya que el rango de tamaño de partícula obtenida fue menor a 400 nm, lo que es indicativo de estabilidad.

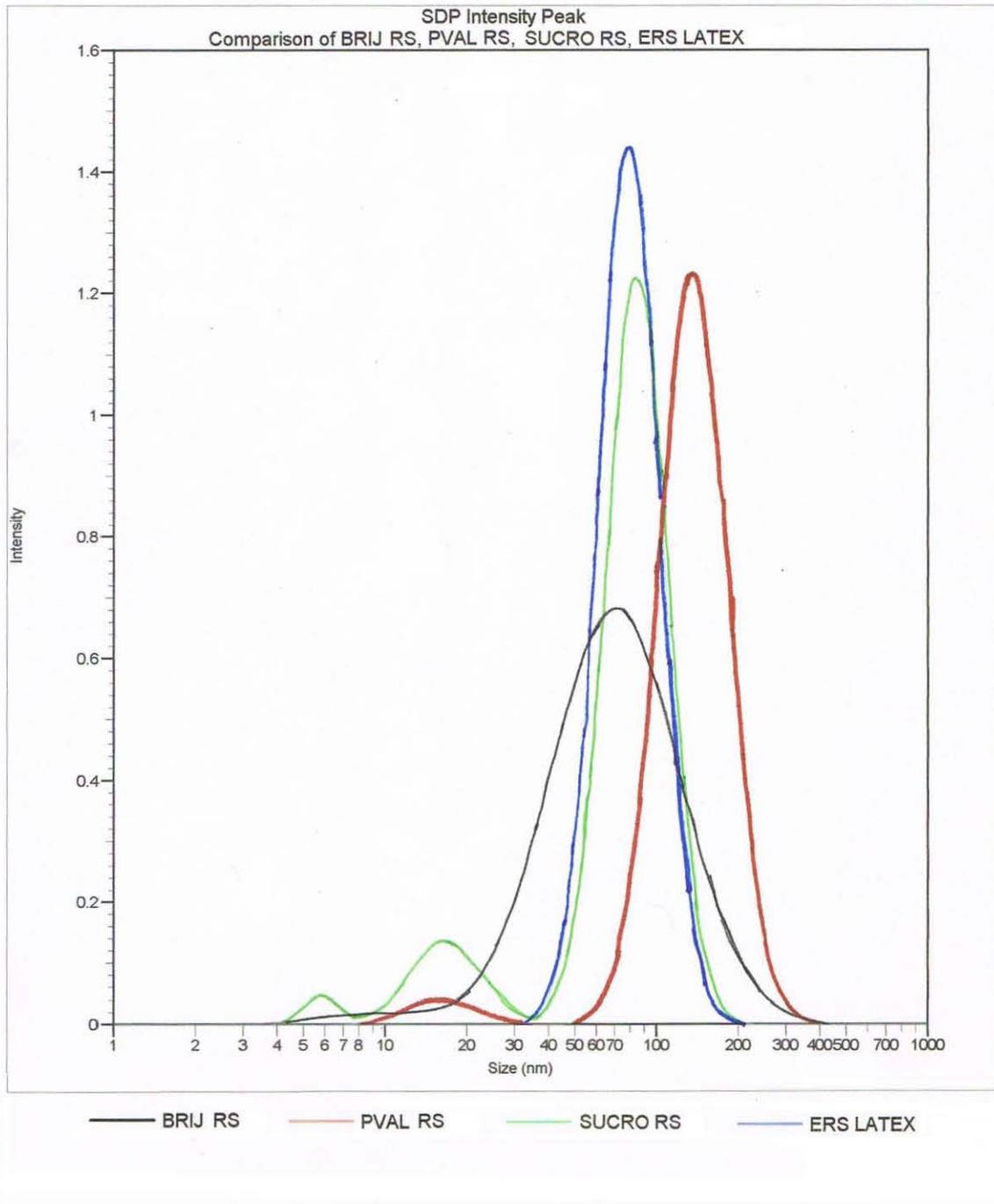


Figura 7. Gráfico comparativo de tamaño de partícula con las dispersiones obtenidas de las mezclas de Eudragit[®] RS y surfactantes comparadas con las dispersiones látexes comerciales de Eudragit[®] RS determinado con el equipo Nanozizer Coutler.

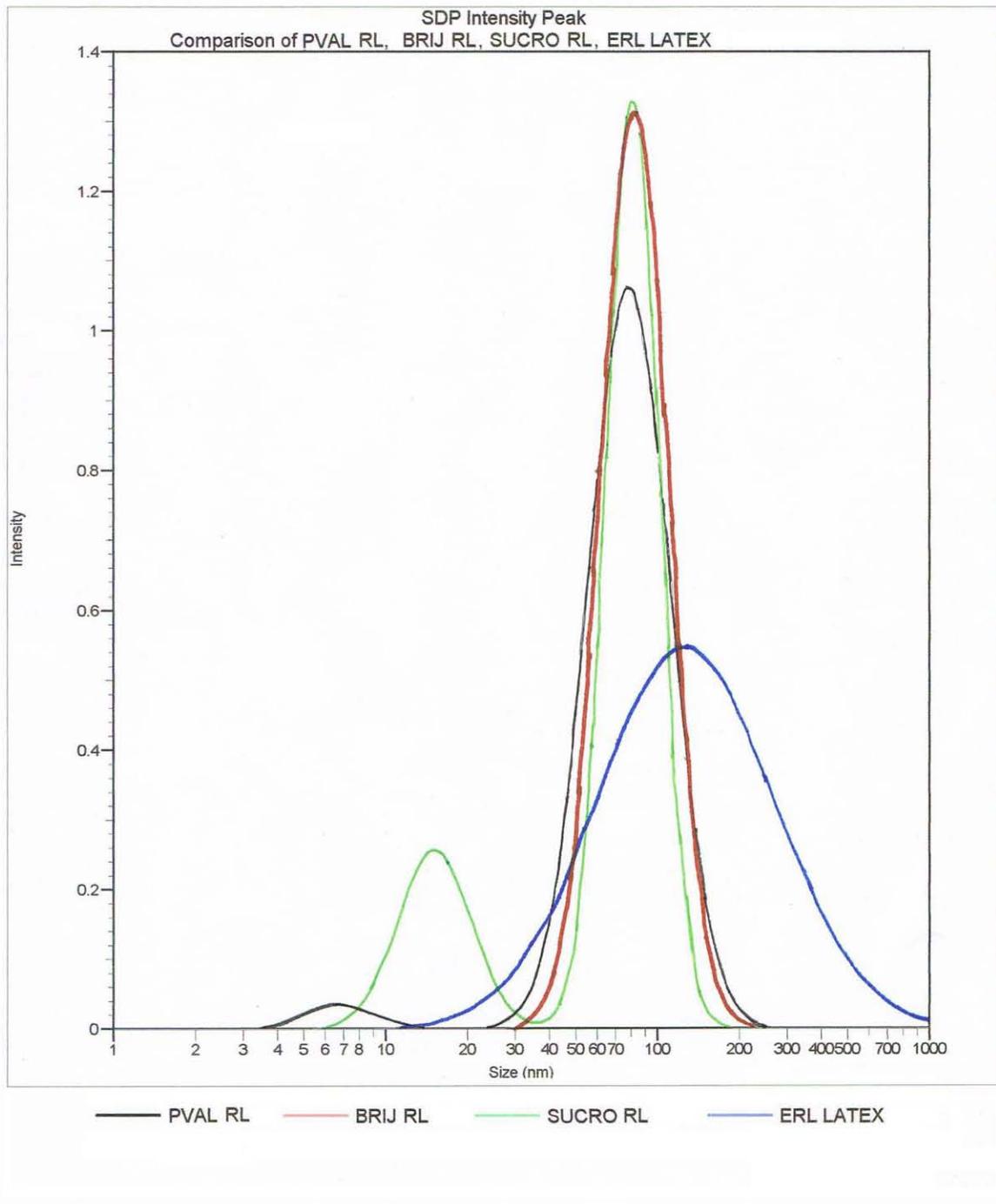


Figura 8. Gráfico comparativo de tamaño de partícula con las dispersiones obtenidas de las mezclas de Eudragit[®] RL y surfactantes comparadas con las dispersiones látexes comerciales de Eudragit[®] RL determinado con el equipo Nanozizer Coulter.

10.2 Determinación de densidad de las películas

Las evaluaciones de densidad se utilizan principalmente para plásticos rígidos con la finalidad de evaluar la homogeneidad de las películas, así mismo inferir su comportamiento en el proceso de recubrimiento, ya que esta prueba depende de la cantidad de polímero a utilizar para obtener productos que cumplan con las características deseadas y así obtener productos de calidad y al mismo tiempo cumplir con las especificaciones regulatorias.

En la tablas 9 y 10 se observan los resultados de densidad obtenidos con las películas de las dispersiones de Eudragit[®] RL y RS respectivamente, comparados con películas formadas con soluciones orgánicas, de acuerdo a estos resultados se deduce que las películas obtenidas con la mezcla de Sucroéster[®] y Eudragit[®] RL y RS en sus diferentes proporciones tienen valores de densidad muy similares, por lo que se puede interpretar que dicho surfactante tiene la capacidad para integrarse dentro de la estructura del polímero y formar un compuesto homogéneo, así mismo se puede deducir que el surfactante no altera las características de densidad del polímero, para el caso de las películas obtenidas con Brij[®] 58 tanto con Eudragit[®] RL y RS, los resultados de densidad tienen un comportamiento no homogéneo, esto se puede deber a las características del surfactante como son peso molecular, estructura química, asimismo, esto se puede interpretar como una posible incompatibilidad entre ambos compuestos, por otro lado los resultados obtenidos con las películas obtenidas con PVAL y Eudragit[®] RL y RS* muestran valores inconsistentes por lo que se puede inferir como una influencia marcada del surfactante en las propiedades de las películas, dicha influencia se puede explicar por el peso molecular del surfactante utilizado ya que este tiene un peso molecular alto y en conjunto con el polímero forman películas cuya calidad no sea la adecuada para su utilización en los procesos de recubrimiento farmacéutico.

* Solo se determinaron valores de densidad en la proporción 1:1 debido a que el surfactante no tuvo la capacidad de dispersar al polímero en las otras proporciones de trabajo.

Tabla 9. Resultados de densidad para las películas obtenidas con mezclas de Eudragit® RL y surfactantes en diferentes proporciones.

Surfactante	Proporción	Densidad Promedio (mg/cm³)	Desviación estándar
Sucroéster®	1:1	1.0815	0.0399
Sucroéster®	1:2	1.0822	0.0300
Sucroéster®	1:3	1.0525	0.0195
BRIJ® 58	1:1	1.0547	0.0600
BRIJ® 58	1:2	1.0409	0.0379
BRIJ® 58	1:3	1.1009	0.0252
PVAL	1:1	1.0585	0.0342
PVAL	1:2	1.0756	0.0223
PVAL	1:3	0.8628	0.0457
SOLN. ORG.	5.00%	0.9839	0.0105

Tabla 10. Resultados de densidad para las películas obtenidas con mezclas de Eudragit® RS y surfactantes en diferentes proporciones.

Surfactante	Proporción	Densidad Promedio (mg/cm³)	Desviación estándar
Sucroéster®	1:1	1.1031	0.0442
Sucroéster®	1:2	1.0676	0.0289
Sucroéster®	1:3	1.0244	0.0042
Brij® 58	1:1	1.0682	0.0502
Brij® 58	1:2	1.0588	0.0233
Brij® 58	1:3	1.0935	0.0383
PVAL	1:1	0.9569	0.0405
SOLN. ORG.	5.00%	1.0000	0.0226

10.3. Determinación de absorbancia y transmitancia de las películas.

La absorbancias de las películas evaluadas se puede interpretar como la capacidad de estas para absorber la luz a una determinada longitud de onda y la transmitancia se relaciona con la capacidad de un cuerpo para reflejar la luz, es decir una película que tiene el 100 % de transmitancia es completamente translúcida, la importancia de conocer estos parámetros es por cuestiones estéticas ya que la transmitancia está relacionada con la turbidez, y obtener películas con porcentajes altos de transmitancia es indicativo de buenas características farmacéuticas.

En la tabla 11, se muestran los resultados obtenidos de absorbancia y transmitancia de las películas obtenidas a partir de las dispersiones en la cual se observa que las películas obtenidas con el copolímero Eudragit[®] RL y el surfactante Sucroéster[®] muestran valores de transmitancia elevados y constantes en todas las proporciones de trabajo, por lo que se puede establecer que el surfactante no influye en las características físicas de la película obtenida, para el caso del Eudragit[®] RS los valores de transmitancia se ven disminuidos, esto se puede explicar por la cantidad de grupos polares (menores en este polímero) lo que influye en la dispersión del polímero, esto se puede interpretar como el aumento de zonas amorfas lo que trae como consecuencia la disminución de la transmitancia de las películas obtenidas a través de estos dos compuestos, de acuerdo a estos resultados dichas películas cumplen con las características para su utilización en procesos de recubrimiento, siendo por ello una alternativa.

Para el caso de las películas obtenidas de PVAL con Eudragit[®] RL y RS en las concentraciones de trabajo se puede observar que los resultados de transmitancia (que se muestran en la tabla 11), son altos y constantes, estos resultados se pueden explicar por las características que tienen ambos componentes (ambos forman películas translúcidas), por lo que se interpreta como que en cuestiones estéticas estas películas cumplen con las características para utilizarse como alternativas para su uso en procesos de recubrimiento.

En los resultados obtenidos con las películas obtenidas con Brij[®] 58 y Eudragit[®] RL y RS los resultados de transmitancia (que se muestran en la tabla 11), las películas obtenidas con Eudragit[®] RL tienen valores altos de transmitancia por lo que se pueden proponer como alternativa para el uso en los procesos de recubrimiento, sin embargo a medida que

aumenta la proporción copolímero surfactante dichos valores se ven disminuidos, esto se puede interpretar como el aumento de zonas amorfas y por lo tanto una posible incompatibilidad del polímero con el surfactante, para el caso de las películas obtenidas con Eudragit® RS estos valores disminuyen, lo cual se puede explicar por el contenido de grupos polares en dicho copolímero y afirmando el poder dispersión del surfactante hacia el copolímero, asimismo la disminución de los valores de transmitancia se puede explicar por las características físicas del Brij® 58, el cual es una masa cerosa que al mezclarlo con el polímero se obtienen dispersiones turbias lo que influye en las características de las películas obtenidas con los copolímeros de trabajo.

Tabla 11. Resultados de Absorbancia y transmitancia para las películas obtenidas con mezclas de Eudragit® RL y RS con surfactantes en diferentes proporciones.

Surfactante	Polímero	Proporción	Absorbancia Promedio	Transmitancia Promedio (%)
Sucroéster®	RL	1:1	0.069	93.1
Sucroéster®	RL	1:2	0.058	94.2
Sucroéster®	RL	1:3	0.069	93.1
PVAL	RL	1:1	0.049	95.1
PVAL	RL	1:2	0.072	92.8
PVAL	RL	1:3	0.097	90.3
Brij® 58	RL	1:1	0.065	93.5
Brij® 58	RL	1:2	0.077	92.3
Brij® 58	RL	1:3	0.137	86.3
Sucroéster®	RS	1:1	0.109	89.1
Sucroéster®	RS	1:2	0.111	88.9
Sucroéster®	RS	1:3	0.114	88.6
Brij® 58	RS	1:1	0.178	82.2
Brij® 58	RS	1:2	0.231	76.9
Brij® 58	RS	1:3	0.332	66.8
PVAL	RS	1:1	0.078	92.2

10.4. Determinación de propiedades térmicas.

10.4.1. Análisis de propiedades térmicas de las películas obtenidas a partir de Eudragit[®] RL y RS con Brij[®] 58.

En la figura 9. Se muestra la gráfica de flujo de calor reversible en función de la temperatura para calorimetría diferencial de barrido este tipo de gráficos, es más específicos, ya que mediante este se determina transiciones en rango muy reducidos, además de que el flujo de calor reversible es dependiente directo de la capacidad calorífica (**C_p**) de la muestra, mientras el flujo de calor total depende de dos componentes; el flujo de calor reversible y el flujo de calor irreversible, esta es la diferencia entre un **DSC** convencional y un **DSC** a temperatura modulada, de la figura se puede analizar lo siguiente:

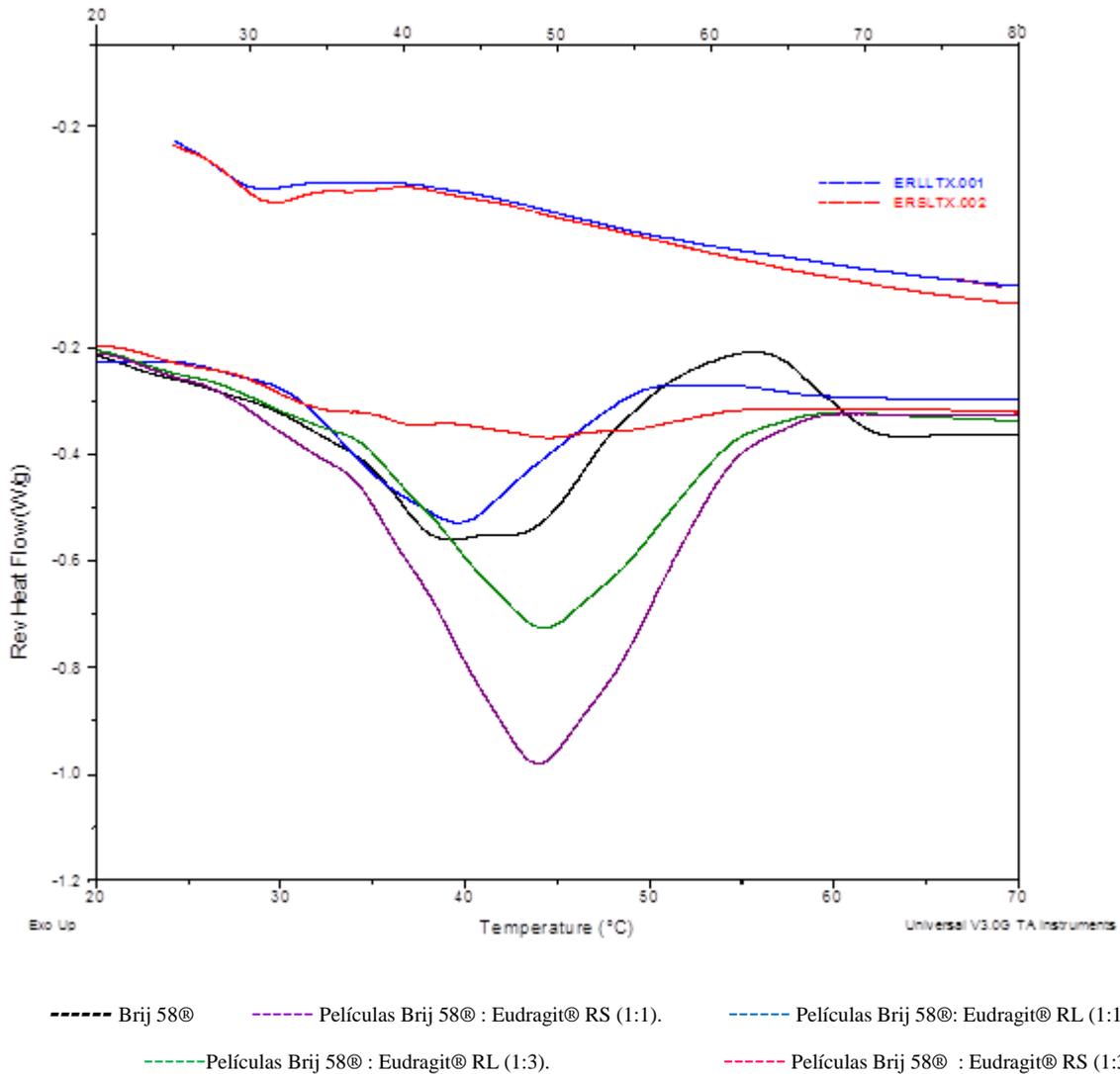


Figura 9. Termograma obtenido para las películas obtenidas con Eudragit® RL y RS con Brij® 58.

De acuerdo a la gráfica se puede observar una incompatibilidad entre el polímero y el surfactante. Entonces cuando a un compuesto homogéneo se adiciona un segundo componente de bajo peso molecular u otro polímero, se esperan dos tipos de comportamientos:

- A) Que la mezcla se comporte homogéneamente (se obtiene un compuesto nuevo con propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas particulares y diferentes a cualquiera de los dos componentes iniciales)
- B) Que la mezcla tenga un comportamiento similar a cualquiera de los dos

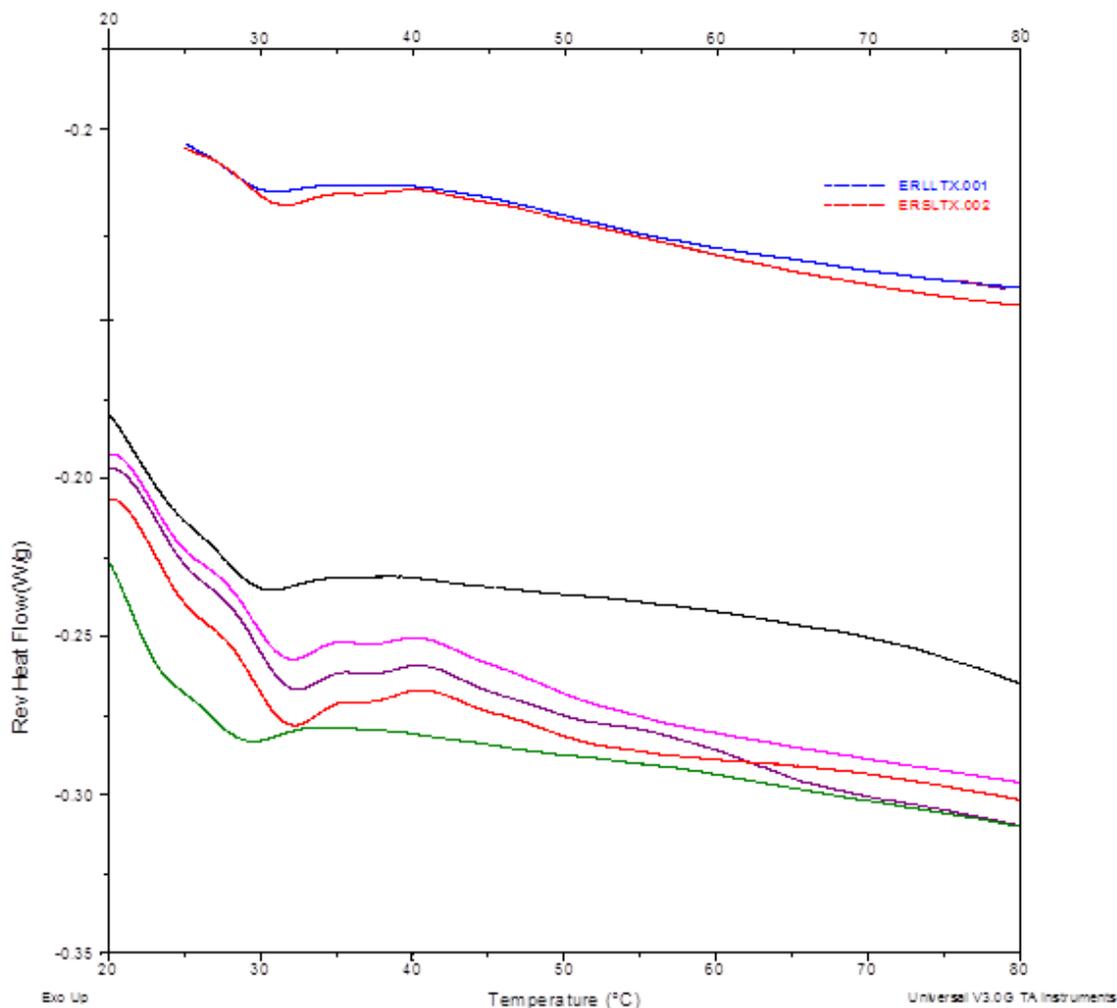
componentes, (pueden existir en una sola fase pero sin uniones covalentes en la cual cada uno conserva sus propiedades particulares y las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas dependerán del componente que se encuentren en mayor proporción).

A medida de que el surfactante se encuentra en mayor proporción (1:3) el comportamiento térmico de la película se acerca más al del surfactante solo. El cual no se alcanza a distinguir una transición de segundo orden, se distingue un cambio de segundo orden, el cual corresponde con el rango de fusión de Brij® 58 (42°C), en contraparte conforme aumenta la proporción del polímero se pueden observar transiciones de segundo orden las cuales corresponden con la Tg del polímero. Así mismo se deduce que existe una incompatibilidad de los componentes y las características térmicas de las películas están regidas por el compuesto que se encuentre en mayor proporción, asimismo, se puede inferir que el surfactante tiene la capacidad de dispersar a los copolímeros de trabajo, sin embargo, cuando se evapora el disolvente se refleja una posible incompatibilidad de ambos compuestos.

10.4.2. Análisis de propiedades térmicas de las películas obtenidas a partir de Eudragit® RS y RL con Sucroéster®

En la figura 10 se muestra el termograma de las películas obtenidas a partir de Eudragit® RL y RS con Sucroéster® en sus diferentes proporciones de trabajo, de acuerdo a estos comportamientos se puede explicar que la influencia del surfactante hacia el copolímero es mediante la modificación de las propiedades térmicas de las películas obtenidas con Eudragit® RL, ya que el comportamiento observado sugiere que este actúa como un plastificante no convencional, debido al incremento de los grupos polares contenidos en la sacarosa que pueden interactuar con los grupos polares del copolímero lo que trae como consecuencia la disminución de la Tg la cual comienza en un rango de 35°C y termina aproximadamente en 42°C, a medida que aumenta la proporción de copolímero (3:1) con respecto al surfactante disminuyen las zonas amorfas esto es comprobado ya que la transición observada comienza en aproximadamente 35° teniendo un intervalo de duración muy pequeño (aproximadamente a 38°C).

Para el caso de las películas obtenidas con Sucroéster® con Eudragit® RS, se observan dos tipos de transiciones, lo que se puede interpretar como un aumento en las zonas amorfas del copolímero, dichas transiciones se observan en un rango de temperatura de 35 a 45°C, lo cual podría explicarse debido a la disminución de grupos polares por lo que la interacción con el surfactante se ve disminuida y por ende el aumento de dichas zonas, este tipo de comportamiento se observa en todas las proporciones de trabajo.



----- Sucroéster® - - - - - Películas Sucoéster® : Eudragit® RL (1:1). - - - - - Películas Sucoéster® : Eudragit® RL (1:3).
 - - - - - Películas Sucoéster® : Eudragit® RS (1:1). - - - - - Películas Sucoéster® : Eudragit® RS (1:3).

Figura 10. Termograma obtenido para las películas obtenidas con Eudragit® RL y RS y Sucoéster®. A diferentes proporciones.

10.4.3. Análisis de propiedades térmicas de las películas obtenidas a partir de Eudragit[®] RS y RL con PVAL.

En la figura 11 se muestra el termograma obtenido de las películas de Eudragit[®] RL con PVAL, de acuerdo a los resultados obtenidos, no se alcanza a distinguir transiciones de segundo orden de forma clara, lo cual se puede interpretar que la película cuenta con una gran cantidad de zonas amorfas, este comportamiento se observa en un rango que oscila desde 20°C hasta 50 °C, dicho comportamiento se puede explicar debido a la naturaleza de los componentes de la película tanto el surfactante como el copolímero, ambos con alto peso molecular por lo que la interacción de estos puede deberse a los grupos polares contenidos en el surfactante con los grupos polares del copolímero, asimismo, existe la posibilidad de la formación de puentes de hidrógeno los cuales existen en gran cantidad del PVAL los cuales pueden interactuar con los grupos Cl contenidos en el Eudragit[®] RL, las transiciones que se observan se encuentran en el rango de 35°C y terminan en 42°C en todas las proporciones de trabajo, lo que indica que la influencia del surfactante no depende de la proporción en la que se encuentre este en la película, asimismo, de acuerdo a estos resultados, las películas obtenidas con estos dos componentes pueden considerarse como alternativa para la utilización en los procesos de recubrimiento ya que las películas cuentan con un rango de transición a temperaturas fisiológicas, la cual es una de las características que debe cumplir este tipo de compuestos para considerar su uso.

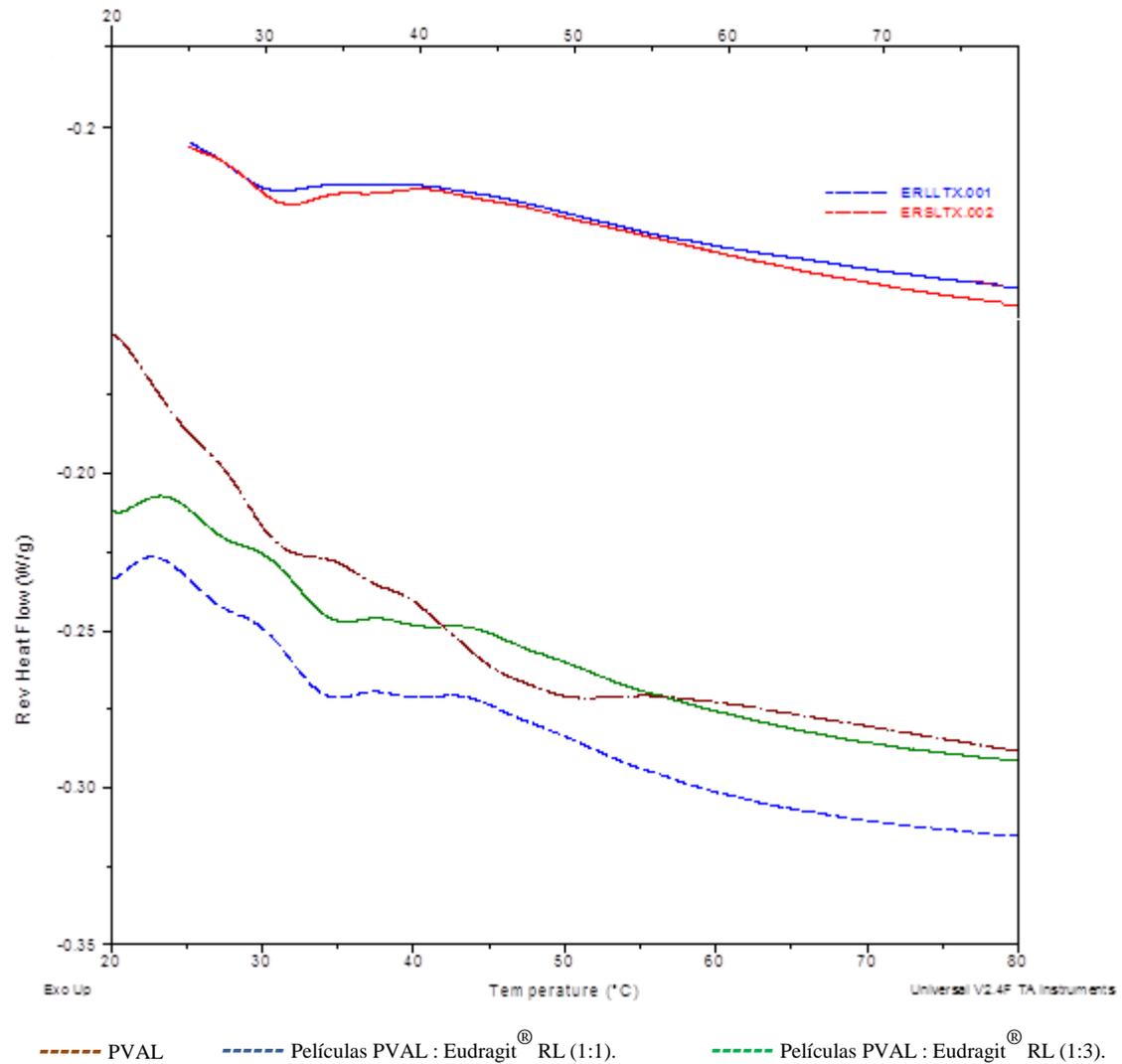


Figura 11. Termograma obtenido para las películas obtenidas con Eudragit® RL y RS con PVAL® a diferentes proporciones.

10.5. Análisis de permeabilidad de las películas.

10.5.1. Permeabilidad con Eudragit® RL.

En la figura 12 se muestra la gráfica de peso perdido en función del tiempo, este tipo de gráfico se puede interpretar como la permeabilidad de las películas obtenidas con Eudragit® RL con los diferentes surfactantes de estudio, en la cual se puede observar la influencia de estos con diferentes proporciones de copolímero, todos los surfactantes de trabajo demostraron tener influencia en la permeabilidad de las películas obtenidas, ya que la adición de estos, disminuyen la permeabilidad, sin embargo, conforme aumenta la proporción del copolímero con respecto al surfactante el comportamiento de las películas tiende a ser como el copolímero de referencia.

Las películas obtenidas con Brij® 58 y Eudragit® RL, se muestra un incremento en la permeabilidad de las películas conforme aumenta la proporción del copolímero con respecto al surfactante, las películas obtenidas con estos componentes tienen altos valores de permeabilidad con respecto a las películas obtenidas con Eudragit RL, lo que se puede explicar por la formación de poros en la película, lo cual sugiere una posible incompatibilidad entre el surfactante y el polímero.

Los resultados de permeabilidad obtenidos con las películas obtenidas con Sucroéster® y Eudragit® RL, con respecto a las películas de referencia se observa que el surfactante no influye en los resultados de permeabilidad de las películas obtenidas con estos compuestos y como se ha mencionado previamente a medida que aumenta la proporción del polímero los resultados de permeabilidad se ven disminuida lo que puede explicarse que el surfactante actúa como plastificante del polímero que se observa la influencia del surfactante hacia el polímero mediante el incremento de las zonas amorfas, como se ha mencionado anteriormente el surfactante podría actuar como plastificante, lo que trae como consecuencia el aumento de la permeabilidad, esto se ve reflejado en la proporción 1:1, conforme la proporción del copolímero (1:2 y 1:3) la permeabilidad se ve disminuida lo que se puede interpretar como una posible disminución de zonas amorfas, sin embargo los valores de permeabilidad son menores que las otras películas trabajadas en la misma proporción, así mismo, se puede decir que las películas son homogéneas y si existieran poros estos serán de un tamaño muy pequeño.

Con respecto a las películas obtenidas con Eudragit[®] RL y PVAL se observa una disminución de la permeabilidad, esto se puede explicar por la naturaleza de ambos compuestos ya que ambos componentes de la película son de alto peso molecular, el comportamiento de las películas se puede explicar debido al volumen de las películas obtenidas con estos componentes, por lo que la permeabilidad se ve disminuida en mayor proporción que los otros surfactantes en las proporciones de trabajo.

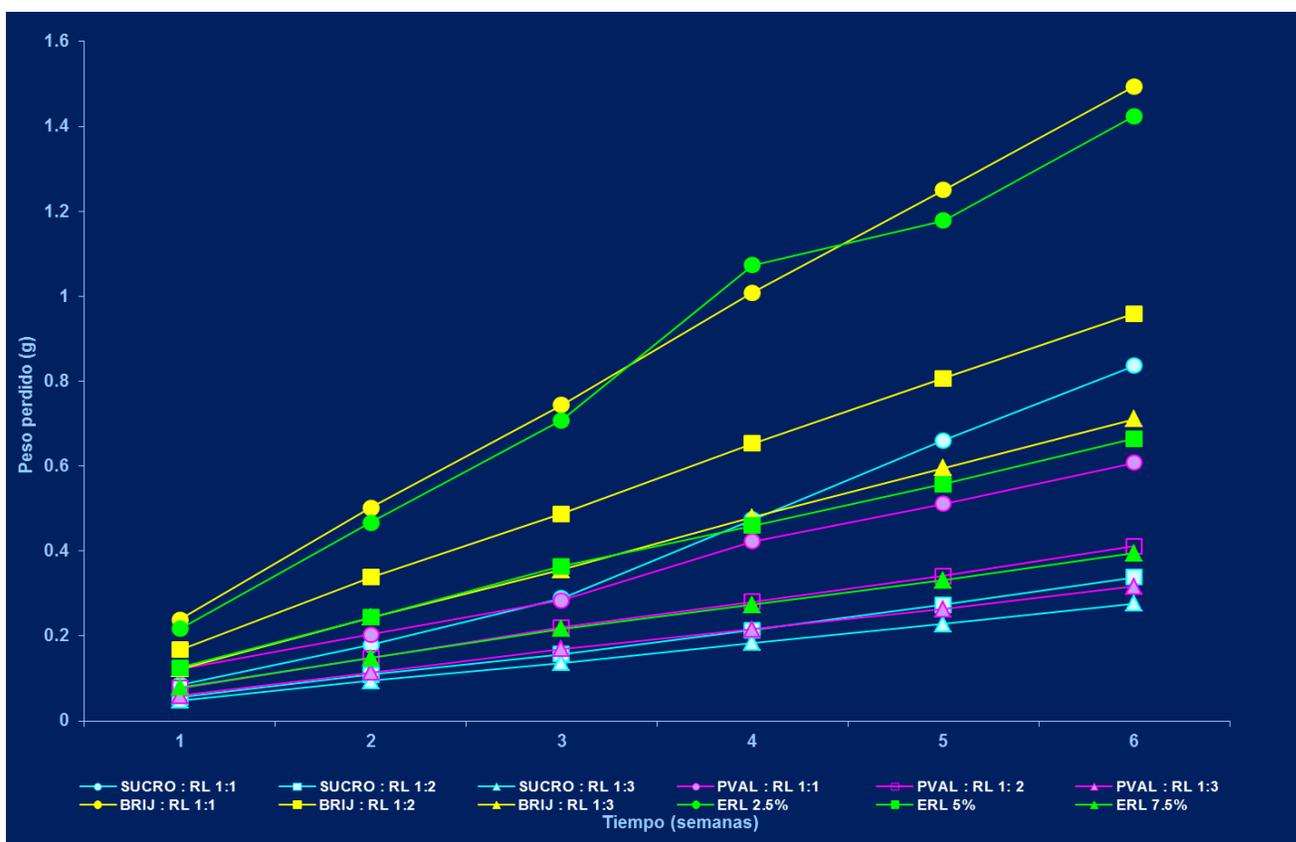


Figura 12. Gráfica de permeabilidad al vapor de agua de las películas obtenidas con Eudragit RL con diferentes surfactantes, en la cual se muestra el peso perdido en función del tiempo, la cual es indicativo de la permeabilidad de las películas evaluadas.

10.5.2. Permeabilidad con Eudragit® RS.

En la figura 13 se muestra la gráfica de peso perdido en función del tiempo, como en la gráfica anterior se observa la influencia de los surfactantes de trabajo sobre el copolímero Eudragit® RS en sus diferentes proporciones de acuerdo a los resultados obtenidos se puede observar que la influencia de los surfactantes utilizados se ve incrementada en la disminución de la permeabilidad de las películas con respecto a las películas obtenidos con Eudragit® RL ya que el polímero, esto se puede explicar por la cantidad de grupos polares contenidos en el polímero Eudragit® RS, por lo que la interacción con los surfactantes utilizados se ve disminuida.

Con respecto a las películas obtenidas con Brij® 58 y Eudragit® RS, los resultados de permeabilidad se ven disminuidas, como se ha mencionado anteriormente existe una incompatibilidad entre el surfactante y el copolímero esto se comprueba ya que las películas de trabajo con Brij® 58 en proporción 1:1 no se pudo determinar debido a que las películas obtenidas con esta proporción son muy quebradizas, con respecto a la proporción 1:2 y 1:3, la influencia del surfactante se ve disminuida y el comportamiento se asemeja al copolímero de referencia.

Con respecto a las películas obtenidas con PVAL, solo se alcanzó a determinar la proporción 1:1, las proporciones 1:2 y 1:3 no se determinaron debido a que el surfactante no tuvo la capacidad de dispersar al copolímero utilizado. Los resultados de permeabilidad obtenida reflejan que al igual que las películas con Eudragit® RL las características de cada componente disminuyen la permeabilidad de dichas películas

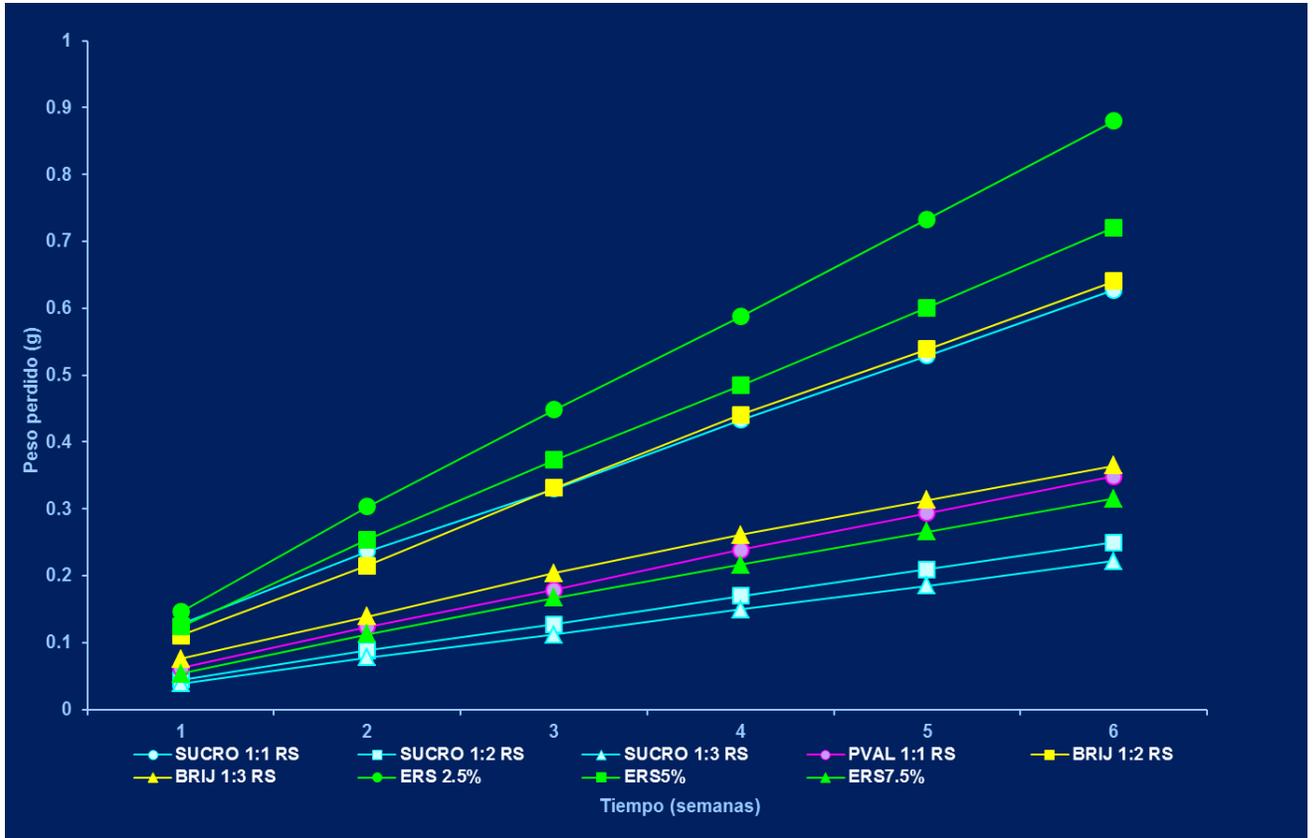


Figura 13. Gráfica de permeabilidad al vapor de agua de las películas obtenidas con Eudragit® RS con diferentes surfactantes, en la cual se muestra el peso perdido en función del tiempo, la cual es indicativo de la permeabilidad de las películas evaluadas.

10.6. Resultados de Microscopia Electrónica de Contraste de Fases (MCF) y Electrónica de Barrido (MEB)

En la figura 14 se muestran las microscopías de contraste de fases y Electrónica de Barrido para las películas de Eudragit[®] RS y RL, en la cual se confirma lo antes mencionado indicando que las películas obtenidas con Brij[®] 58 existe una incompatibilidad entre el surfactante y el copolímero y en la cual se observa la formación de poros, para el caso de PVAL se observa la formación de cristales en la película, esto se presupone que puede deberse al PVAL ya que su forma física es en forma de cristales, por lo que se puede deducir que los cristales formados son debidos al PVAL, con respecto a las películas obtenidas con Eudragit[®] RS y RL y Sucroéster[®] estas tienen características homogéneas en todas sus proporciones por lo que se confirma lo antes mencionado, el surfactante tiene la capacidad de dispersar al polímero e integrarse dentro de la estructura del copolímero.

Figura 14. Micrografías de Contraste de Fases (MCF) y Electrónica de Barrido (MEB) obtenidas a partir de Eudragit[®] RL y RS con diferentes surfactantes en diferentes proporciones.



EUDRAGIT[®] RL (MCF)



EUDRAGIT[®] RS (MCF)



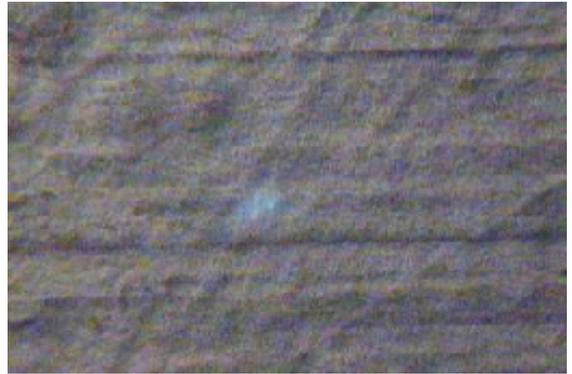
BRIJ[®] 58: EUDRAGIT[®] RL (MCF)



PVAL: EUDRAGIT[®] RS (MCF)



SUCROÉSTER®: EUDRAGIT® RS (MCF)



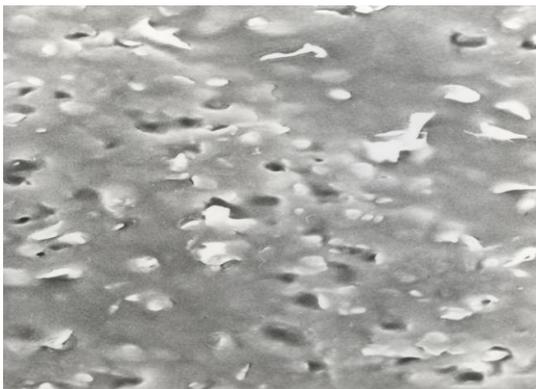
BRIJ® 58: EUDRAGIT® RS (MCF)



EUDRAGIT® RS (MEB)



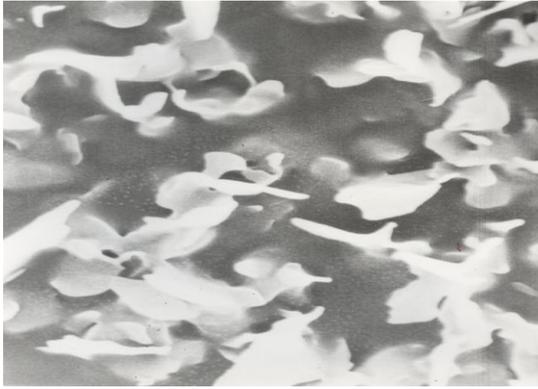
EUDRAGIT® RL (MEB)



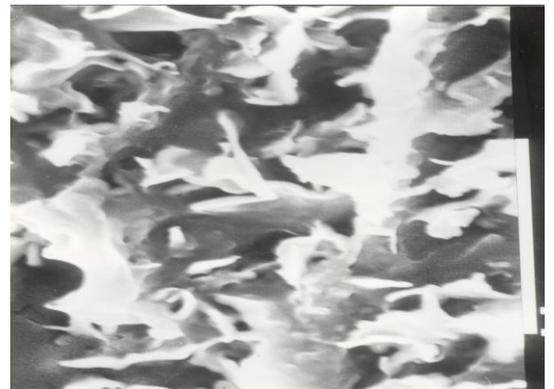
BRIJ® 58: EUDRAGIT® RS 1:3 (MEB)



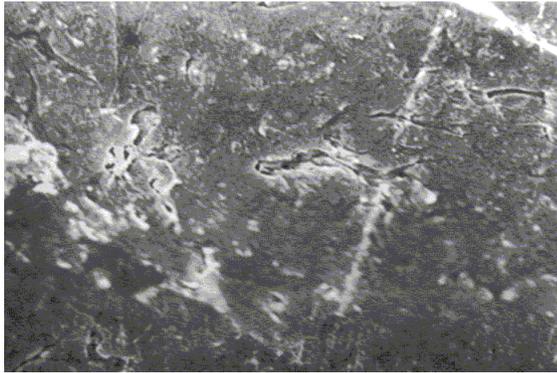
BRIJ® 58: EUDRAGIT® RL 1:2 (MEB)



BRIJ[®] 58: EUDRAGIT[®] RS 1:2 (MEB)



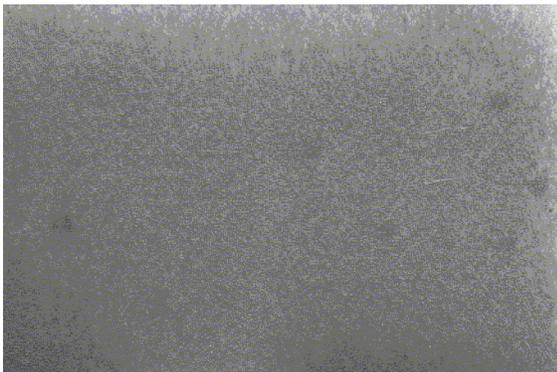
BRIJ[®] 58: EUDRAGIT[®] RL 1:3 (MEB)



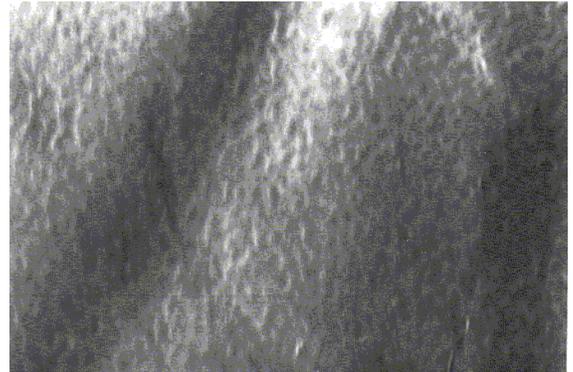
PVAL: EUDRAGIT[®] RS (MEB)



PVAL: EUDRAGIT[®] RL (MEB)



SUCROÉSTER[®]: EUDRAGIT[®] RS (MEB)



SUCROÉSTER[®]: EUDRAGIT[®] RL (MEB)

11. CONCLUSIONES.

Se evaluaron las propiedades físicas y térmicas de películas obtenidas a partir de dispersiones de mezclas en diferentes proporciones de copolímero Eudragit[®] RL y RS con los surfactantes Brij[®] 58, Sucroéster[®] y PVAL, y de acuerdo a los resultados obtenidos se ha llegado a las siguientes conclusiones

Las películas obtenidas con la mezcla de surfactante Brij[®] 58 y los copolímeros trabajados mostraron una incompatibilidad, si bien el surfactante tiene la capacidad de dispersar el polímero al momento de formar una película se determinó una incompatibilidad de este hacia el polímero, las películas obtenidas a partir de esta mezcla son quebradizas y opacas, así mismo se muestra la formación de poros lo que demuestra la incompatibilidad de los componentes.

La influencia del surfactante Sucroéster[®] en los copolímeros de trabajo (Eudragit[®] RL y RS) es que dicho surfactante actúa como plastificante disminuyendo la temperatura de transición vítrea, aumentando las zonas amorfas del polímero, las películas obtenidas con esta mezcla son de muy buena calidad ya que los resultados obtenidos así lo demuestran, así mismo, dicho surfactante fue el único que demostró la capacidad de dispersar a ambos copolímeros en todas las proporciones de trabajo, además de que las películas obtenidas con dicha mezcla tuvieron un comportamiento muy similar a las utilizadas como referencia (Látexes), por lo que se propone este método de dispersión para la obtención de películas.

Con respecto a las películas obtenidas con la mezcla del surfactante PVAL[®] y Eudragit[®] RL y RS, el surfactante no pudo dispersar al copolímero Eudragit[®] RS en las proporciones 1:2 y 1:3, esto debido a la cantidad de grupos polares contenidos en dicho copolímero, en cuanto a las propiedades físicas las películas obtenidas con dicha mezcla son de buena calidad, con respecto a la permeabilidad el surfactante disminuye la permeabilidad ya que ambos componentes son de alto peso moléculas por lo que las películas obtenidas a partir de esta mezcla disminuya la porosidad de las películas formadas por estos.

12 PERSPECTIVAS.

De acuerdo a los resultados obtenidos se propone la evaluación de las películas de Sucroéster[®] en núcleos y evaluar la influencia de este surfactante en las propiedades físicas y fisicoquímicas de núcleos para proponer este tipo de recubrimiento como alternativa a los recubrimientos comercialmente disponibles.

13. ANEXOS.

13.1. Poloxil 20 Cetil Éter (Brij® 58).

Poloxil 20 Cetil Éter (BRIJ® 58). Pertenece a la familia de Polioxitetilen Alquil Eters, son surfactantes no iónicos ampliamente utilizados en la industria farmacéutica y cosmética. En la industria farmacéutica son utilizados en formulaciones tópicas, en la industria cosmética son utilizados ampliamente como agentes emulsificantes para emulsiones agua / aceite o aceite /agua.

Los Polioxyetilen Alquil Eteres son utilizados también en otras aplicaciones como agentes solubilizantes para aceites esenciales, perfumería química, vitaminas oleosas y fármacos de baja solubilidad en agua tales como acetato de cortisona, griseofulvina, menadiona, entre otros, también son utilizados como agentes antiespumosos, agentes humectantes, agentes dispersantes, detergentes, shampoo y en preparaciones cosméticas similares, en formulaciones de supositorios son utilizados para incrementar la liberación de fármacos desde la base de supositorio, en nanopartículas poliméricas son utilizados como solubilizante y agente recubierto para proporcionar hidrofiliidad (Rowe C. Raymond, 2006).

13.2. Ésteres de Sacarosa (Sucroéster®).

El Sucroéster es un marca registrada de Sucrosa y ácidos grasos producidos por Mitsubishi Chemicals, son surfactantes no iónicos, que consisten en sacarosa como grupo hidrofílico y un ácido graso como grupo lipofílico, que generalmente son llamados Sucroésteres. Existen varios tipos en esta familia, la diferencia radica en el tamaño de la cadena de ácido graso y su grado de esterificación. Son utilizados ampliamente en la industria de alimentos como emulsificantes, incrementador o inhibidor de cristalización, efecto antibacterial, lubricante (disminución de la viscosidad), formación de complejos con almidón, humectante y dispersante (Ryoto Sugar ester technical information).

13.3. Alcohol Polivinílico (PVAL).

El alcohol polivinílico es un polímero sintético soluble en agua representado por la fórmula $(C_2H_4O)_n$. Donde el valor de n para materiales comercialmente disponibles se encuentra entre 500 y 5000, los cuales equivalen a un peso molecular de 20,000 a 200,000 aproximadamente.

El alcohol polivinílico es utilizado principalmente en formulaciones farmacéuticas tópicas y oftálmicas, también es utilizado como agente estabilizante de emulsiones, incrementador de viscosidad para productos oftálmicos, en parches transdérmicos, como lubricante en lentes de contacto y en formulaciones orales de liberación controlada (Rowe C. Raymond, 2006).

14. REFERENCIAS

1. Appel E. Leah, Clair H. James, and Zentner M Gaylen, Formulation and Optimization of a Modified Microporous Cellulose Acetate Latex Coating for Osmotic Pumps. *Pharmaceutical Research* Vol. 9 No. 12 (1992) 1164-1667.
2. ASTM D1622-93, Standard Test Method for Apparent Density of Rigid Cellular Plastics. 379-381.
3. ASTM D1505-85, Standard Test Method for Density of Plastics by the Density-gradient Technique. (1990) 331-336.
4. ASTM D1003-95, Standard test Method for Haze and Luminous Transmittance of Transparent Plastics. 220-223.
5. ASTM D 3418-82, Standard test Method for Transition Temperatures of Polymers By Thermal Analysis. (1998) 324-328.
6. ASTM D792- 91, Standard Test Methods for Density and Specific Gravity (Relative Density) of Plastics by Displacement. 175-178.
7. Bikales Mark, Overberger Menses, *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*. A wiley interscience Ney York (1985).
8. Bodmeier Roland and Paeratakul Ornlaksana, Dry end Wet strengths of polymeric films prepared from aqueous colloidal polymer dispersion, Eudragit[®] RS30D. *International Journal of Pharmaceutics* 96 (1993) 129-138.
9. Bodmeier Roland and Paeratakul Ornlaksana, Leaching of water-soluble plasticizers from polymeric films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18 (17), (1992) 1865-1882.
10. Bodmeier Roland and Paeratakul Ornlaksana, Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic films prepared from colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms. *Pharmaceutical Research*, vol. 11, No. 6 (1994) 882-888.
11. Bodmeier Roland and Paeratakul Ornlaksana, Propanolol HCl release from acrylic films prepared from aqueous latexes. *International Journal of Pharmaceutics* 59 (1990) 197-204.
12. Chiu Luck Li, Peck E Garnet, Water based silicone elastomer controlled release tablet film coating 1: Free film evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15(1) (1989), 65-95.
13. Cole Graham, Hogan John and Aulton Michael, *Pharmaceutical Coating Technology* Taylor & Francis, (1995), pp 1-52.

14. Coleman J. Nichola, Craig Q.M. Duncan, Modulated temperature differential scanning calorimetry: a novel approach to pharmaceutical thermal analysis. *International Journal of Pharmaceutics* 135 (1996) 13-29
15. Craig Q.M. Duncan and Royal G. Paul, The Use of Modulated Temperature DSC for the Study of Pharmaceutical Systems: Potential Uses and Limitations. *Pharmaceutical Research*. Vol. 15 No. 8 (1998) 1152-1153.
16. Craig Q.M. Duncan and P.G. Royal, The use of Modulated Temperature DSC for Study of Pharmaceutical Systems: Potential Uses and Limitations. *Pharmaceutical Research* Vol. 15, No. 8, 1998).
17. E.A. Turi (Ed), *Thermal Characterization of Polymeric Materials*. Academic Press, New York (1997)
18. Ford L James, Timmins Peter, *Pharmaceutical Thermal Analysis Techniques and Applications*. John Wiley & Sons, New York, (1989) pp. 136-180.
19. Franssen Orke, Hennik E. Wim, A novel preparation method for polymeric microparticles without the use of organic solvents. *International Journal of Pharmaceutics* 168 (1998) 1-7.
20. Fried R Joel, *Polymer Science and Technology*. Prentice Hall (1995) pp. 132-164.
21. Godwin A, Bolina K, Clochard M, Dinand E, Ranking S, Simic S and Brocchini S, New strategies for polymer development in pharmaceutical science- a short review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 53 (2001) 1175-1184.
22. Guo Jian-Hwa, Effects of Plastizicers on Water Permeation and Mechanical Properties of Cellulose Acetate: Antiplasticization in Slightly Plasticized Polymer Film. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19 (13), (1993)1541-1555.
23. Gutierrez-Roca C José and W. McGinity James, Influence of water soluble and insoluble plasticizer on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers. *International Journal of Pharmaceutics* 103 (1994) 293-301.
24. Gutierrez-Rocca C. Jose and McGinity W. James, Influence of Aging on the Physico-mechanical Properties of Acrylic Resin Films Cast From Aqueous Dispersions and Organic Solutions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(3), (1993) 315-332.
25. Gutierrez-Rocca C Jose and W. McGinity James, Influence of wand mechanical properties of acrylic resin copolymers *International Journal of Pharmaceutics* 103 (1994), 293-301.
26. Hancock C Bruno. and Zografis George, The Relationship Between the Glass Transition Temperature and Water Content of Amorphous Pharmaceutical Solids. *Pharmaceutical Research* Vol. 11 No. 4, (1994) 471-477.

27. Hancock C Bruno and Zografi George, Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 85 No. 1 (1997) 1-12.
28. <http://www.tiniusolsen.com/tstress.html> "How to interpret Stress-Strain Diagrams"
29. Hutchings Dawn, Clarson Stephen, Sakr Adel, Studies on the mechanical properties of free films prepared using an etylcellulose pseudolatex coating system. *International Journal of Pharmaceutics* 104 (1994) 203-213.
30. Lin Shan-Yang, Lee Chau-Jen, and Lin Yih-Yih, The effect of plasticizers on compatibility, mechanical properties, and adhesion strength of drug-free Eudragit[®] E films" *pharmaceutical Research*, vol. 8, No. 9 (1991) 1137-1143.
31. Mark F. Herman, *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*. 3ra Ed. John Wiley & Sons, New York, Supplement Volume (2000) pp. 53-121, 690-721.
32. Mc Ginity W. James, "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms", *Mercel Decker*, New York (1997) pp. 1-55, 101-177, 441-473.
33. Molina Trinidad Eva Maria, *Revisión bibliográfica de recubrimiento de película en la industria farmacéutica*, Tesis profesional, UNAM (1991).
34. Nimkulrat Sathaporn, Suchiva Krisda, Phinyocheep, Puttipipatkachorn, Influence of Select Surfactants on the Tackiness of Acrylic Polymer Films 287 (2004) 27-37.
35. Okor R.S. and Obi C.E, Drug release through aqueous-based film coatings of acrylate-methacrylate, a water-insoluble copolymer. *International Journal of Pharmaceutics* 58 (1990) 89-91.
36. Okor R.S, Structure and Permeability of Composite Films of Two Analogous Acrylate Mathacrylate Copolymers. *Pharmaceutical Research*, Vol. 5 No. 9 (1988) 604-606.
37. Parikh H. Nilesh, Porter C. Stuart, and Rohera D Bhagwan, Tensile Properties of Free Films Cast from Aqueous Dispersions. *Pharmaceutical Research* 10 No. 6 (1993) 810-815.
38. Picker M. Katharina, Hoag W. Stephen, Characterization of the Thermal Properties of Microcrystalline Cellulose by Modulated Temperature Differential Scanning Calorimetry. *Journal of Pharmaceutics Sciences* Vol 91 No. 2 pp. 342-349.
39. Porter S.C. and Ridgway K, An Evaluation of the properties of enteric coating polymers: measurement of glass transition temperature. *Journal Pharm Pharmacology* 35(1982) 341-344.

40. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Published 165th Year of the Philadelphia College of Pharmacy and Science (1985).
41. Rowe C. Raymond, Sheskey J. Paul and Quin E. Marian, Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition (2009).
42. Rosen Milton J, Surfactants And Interfacial Phenomena. Second Edition, John Wiley & Sons New York (1989) pp. 1-32.
43. Ryoto Sugar ester Technical Information Nonionic Surfactan / Sucrose Fatty Acid ester / Food Additive, Mitsubishi.
44. Sprockel Q.I, Prapaitrakul W and Shivanand P, Permeability of Cellulose Polymers: Water Vapour Transmission Rates. Journal Pharmaceutical Pharmacology 42: (1990) 152-157.
45. Suarez Buendia A. Estudio de la dispersion de resinas acrílicas del tipo A y B en medios con estabilizantes, Tesis professional UNAM (2009).
46. Swarbrick J, Boyland J.C, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3ra Ed. Volume 6 Marcel Decker New York, (2006).
47. USP 35, NF 30 United State Pharmacopeia National Formulary (2012).
48. Verdonck Els, Schaap Ko, Thomas C Leonard A, Discussion of the principles and applications of Modulated Temperature DSC (MTDSC). International Journal of Pharmaceuticals 192 (1999) 3-20.
49. Wang Jean and Gnebre-Sellassie, Aqueous Polymeric Dispersions as Film Formers.
50. Wu Chuanbin, W. McGinity James, Non-traditional plasticization of polymeric films International Journal of Pharmaceuticals 177 (1999) 15-27.