



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
QUÍMICA – POLÍMEROS

**ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES ENTRE EL OCTIL- β -D-
GLUCOPIRANÓSIDO Y EL BIOPOLÍMERO HIDROXIETIL-CELULOSA
PARA SU USO EN UNA POSIBLE FORMULACIÓN FARMACEÚTICA**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN INGENIERÍA

PRESENTA:
M. en I. CECILIA XIMENA VILLEGAS PAÑEDA

TUTOR PRINCIPAL
DRA. SILVIA DEL SOCORRO PÉREZ CASAS. FACULTAD DE QUÍMICA

COMITÉ TUTOR
DR. ÁNGEL ENRIQUE CHÁVEZ CASTELLANOS. FACULTAD DE QUÍMICA
DR. EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR. FACULTAD DE FARMACIA. UAEM

MÉXICO, D. F. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DR. MIGUEL ANTONIO COSTAS BASIN
SECRETARIO: DR. MILTON T. GARCÍA MEDEIROS DE OLIVEIRA
VOCAL: DR. ERNESTO CARRILLO NAVA
1ER. SUPLENTE: DRA. MARGARITA RIVERA HERNÁNDEZ
2DO. SUPLENTE: DRA. SILVIA DEL SOCORRO PÉREZ CASAS

LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA TESIS:

LABORATORIO DE BIOFISICOQUÍMICA
DEPARTAMENTO DE FISICOQUÍMICA
FACULTAD DE QUÍMICA
CIUDAD UNIVERSITARIA

TUTOR DE TESIS:

DRA. SILVIA DEL SOCORRO PÉREZ CASAS

PRESENTACIÓN EN CONGRESOS INTERNACIONALES:

EN MODALIDAD DE PRESENTACIÓN ORAL:

En el **International Conference on Bioinspired and Biobased Chemistry and Materials** que se llevó a cabo en Niza, Francia, del 3 al 5 de octubre del 2012. El congreso fue organizado por Materials Research Society (MRS)

EN MODALIDAD DE PRESENTACIÓN ORAL:

En el congreso internacional de polímeros: **POLYMAT SYLCOM, 2013**, que se llevó a cabo en Huatulco, Oaxaca, México, del 13 al 17 de octubre del 2013. El congreso fue organizado por el Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM (IIM).

PUBLICACIÓN EN REVISTAS INTERNACIONALES:

Ximena Villegas-Pañeda, Silvia Pérez-Casas, Efrén Hernández-Baltazar, Angel.E. Chávez-Castellanos. "Study of interactions between octyl- β -D-glucopyranoside and the hydroxyethyl-cellulose biopolymer in aqueous solution".

J. Chem. Thermodynamics 79 (2014) 69–75

Il più grande sbaglio nella vita è quello
di avere sempre paura di sbagliare.”
(El error más grande en la vida
es tener siempre miedo al fracaso)
Elbert Hubbard

“Per construir un bell somni,
el primer que cal és estar despert.”
Joan Manuel Serrat

뜻이 있는 곳에 길 □ □ □
(Donde hay voluntad, hay un camino)
Proverbio Coreano

“C’est le temps que tu as perdu pour ta rose
qui fait ta rose si importante.”
(Fue el tiempo que pasaste con tu rosa
lo que la hizo tan importante)
Antoine de Saint-Exupery

“Pensez à être moins curieux des personnes
que de leurs idées.”
(Convendría sentir menos curiosidad
por las personas y más por las ideas)
Marie Curie

Por qué aguardas con impaciencia las cosas?
Si son inútiles para tu vida, inútil es también aguardarlas.
Si son necesarias, ellas vendrán y vendrán a tiempo.”
Amado Nervo

“Все приходит к тому, кто умеет ждать.”
(Todo llega para quien sabe esperar)
León Tolstoi

SURVIVAL

Race
Life's a race
That I'm going to win
Yes, I'm going to win
And I'll light the fuse
And I'll never lose
And I choose to survive
Whatever it takes
You won't pull ahead
I'll keep up the pace
And I'll reveal my strength
To the whole human race
Yes, I am prepared
To stay alive
I won't forgive
Vengeance is mine
And I won't give in
Because I choose to fight
Yeah, we're going to win
Race
It's a race
That I'm going to win
Yes, I'm going to win
And I will light the fuse
And I'll never lose
And I choose to survive
Whatever it takes
You won't pull ahead
Because I'll keep up the pace
And I'll reveal my strength
To the whole human race
Yes, I'm going to win
Yes, I'm going to win

Matthew Bellamy

Todo a pulmón

Alejandro Lerner

Que difícil se me hace
Mantenerme en este viaje
Sin saber a dónde voy en realidad
Si es de ida o de vuelta
Si el furgón es la primera
Si volver es una forma de llegar.

Que difícil se me hace
Cargar todo este equipaje
Se hace dura la subida al caminar
Esta realidad tirana
Que se ríe a carcajadas
Porque espera que me canse de buscar.

Cada nota cada idea
Cada paso en mi carrera
Y la estrofa de mi última canción
Si cada fecha postergada
La salida y la llegada
Y el oxígeno de mi respiración
Y todo a pulmón todo a pulmón.

Que difícil se me hace
Mantenerme con coraje
Lejos de la transa y la prostitución
Defender mi ideología
Buena o mala pero mía
Tan humana como la contradicción.

Que difícil se me hace
Seguir pagando el peaje
De esta ruta de locura y ambición
Un amigo en la carrera
Una luz y una escalera
Y la fuerza de hacer todo a pulmón.

Agradecimientos

A mi alma mater la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la Facultad de Química por darme la oportunidad de hacer una licenciatura, una maestría y un doctorado en Ingeniería Química y por permitirme formar parte de su plantilla de profesores.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT, por la beca otorgada durante el periodo de agosto de 2010 a enero de 2014, que comprende los 4 años del doctorado. Con el número de registro 210956.

A los miembros del H. Jurado: Dr. Miguel A. Costas Basín, Dr. Milton T. García Medeiros de Oliveira, Dr. Ángel Enrique Chávez Castellanos, Dr. Ernesto Carrillo Nava y Dra. Margarita Rivera Hernández por el tiempo que dedicaron para leer y corregir cada capítulo y por las valiosas aportaciones hechas a este trabajo.

A la Dra. Silvia Pérez Casas por todo el apoyo que me brindó para continuar con el doctorado, a pesar de que teníamos todo en contra, por permitirme trabajar en su laboratorio durante 3 años, por todo lo que me ha enseñado, por sus valiosos consejos y sobre todo por su amistad.

A los miembros del comité tutorial: Dr. Ángel Enrique Chávez Castellanos y Dr. Efrén Hernández Baltazar por todo el apoyo brindado para la preparación del examen de candidatura, así como su orientación en el planteamiento del proyecto doctoral, por los consejos brindados y por su amistad.

A la Dra. Ma. Josefa Bernad Bernad por su apoyo para el uso del Nanosizer ZS y a su alumno Pedro Salas por su ayuda en el uso del equipo.

Al Dr. Alberto Tecante Coronel por su apoyo para el uso del reómetro ARES-RFS-III y a la Ing. Mariana Ramírez Gilly quien realizó todas las mediciones de las pruebas reológicas de este trabajo.

Al Dr. Gerardo Omar Hernández Segura por su apoyo en la determinación de las incertidumbres de este trabajo. A la M. en C. Xelhua Marcos Benítez por su apoyo en la determinación de la masa molar promedio del polímero y a la M. en I. Mireille E. Bravo Gutiérrez por su apoyo en la revisión del artículo. A Maria Luisa Rodríguez Loya por su ayuda y orientación en el estudio de difusión del fármaco.

Al Departamento de Físicoquímica de la Facultad de Química principalmente a la jefa de departamento Dra. Silvia del Socorro Pérez Casas y a la secretaria académica M. en C. Ma. Guadalupe Lemus Barajas por la confianza que me han dado para formar parte de la plantilla de académicos de la facultad y por su amistad.

Agradecimientos

Dedicado esta tesis a mi familia y amigos por apoyarme en todo momento.

Agradezco a Dios por permitirme terminar este ciclo, que desde el inicio parecía muy complicado, con muchos obstáculos en el camino, pero que con esfuerzo y dedicación y gracias a los amigos y familia que me guiaron y ayudaron, el camino se hizo menos complicado y se pudo llegar al final.

A mi familia:

A mis padres por todo el apoyo que me han dado siempre con mucho esfuerzo pero siempre hemos salido adelante, gracias por todo lo que han hecho por mí hasta ahora, por apoyarme y exigirme siempre en mis estudios. Esperemos seguir disfrutando de los frutos muchos años más. Los quiero mucho. A Robin.

A Ale, por todo el apoyo que me has dado a lo largo de la vida y en el doctorado, siempre me has escuchado y has confiado en mí, además de que me has ayudado y apoyado en mi tesis. Eres la mejor hermana que me pudo tocar. Espero que siempre estemos juntas. Te quiero mucho.

A mi tía Lu, a mi abuelita y mi tío Gil por su cariño, porque siempre han estado pendiente de mí y por su apoyo. Los quiero mucho. A mi abuelito Francisco que siempre confió en mí y me apoyó y que desde donde está nos sigue cuidando.

A mi tía Rosa, Vicky y Pao por su apoyo y por estar siempre pendiente. Los quiero mucho aunque últimamente no nos vemos tanto. A mi primo Javi que fue el que me enseñó a querer la química y los polímeros. Te extraño pero sé que desde donde estás me sigues cuidando.

A mis padrinos Toño y Cristy y mis primas Viri y Mari Cris por estar siempre pendiente, por sus buenos deseos y consejos para continuar con mis estudios de posgrado.

A mis tíos y primos que me han motivado e impulsado con algún comentario o un buen deseo y que han estado pendiente de mí.

A mis amigos:

A Mireille, gracias por todo el apoyo y amistad a lo largo de estos 14 años, por siempre escucharme y por los consejos, pero sobretodo por el regalo del pequeño Angelito como ahijado. A los dos los quiero mucho. A Ángel gracias por lo que me enseñas siempre, por hacerme reír y por iluminar todo con tu pequeña sonrisa. Te quiero mucho.

A Vero, gracias por tu amistad y tu apoyo siempre, espero que sigamos siendo amigas muchos años más. No te rindas, sigue adelante siempre. Te quiero.

A Alma, gracias por la confianza amistad y ayuda con las clases y cuando he tenido problemas, aunque luego nos peleemos pero todo es con cariño. Te quiero.

A Kris, nenis, gracias por tu apoyo, por siempre estar, por escucharme y aconsejarme en todo. Gracias por compartir locuras y secretos. Te quiero mucho.

A Silv, gracias por tu apoyo con los idiomas y el doctorado, por tu amistad y estar siempre, aunque casi no nos veamos, pero quiero que sepas que eres muy importante para mí. Te quiero.

A Kari, my friend, gracias por todo tu apoyo, los ratitos de relax y las salidas en los últimos meses, quiero que sepas que aprecio mucho tu amistad y compañía, espero que sigamos con nuestra amistad por muchos años más. Te quiero mucho.

A Andrés, gracias por escucharme y apoyarme, por los consejos, las comidas y los buenos momentos, eres mi mejor amigo, espero contar contigo siempre. Te quiero.

A Xelhua, amiga gracias por tu apoyo en las clases, en los problemas de la vida, por escucharme y por aconsejarme. Te voy a extrañar ahora que no estemos en el mismo laboratorio. Nunca te rindas por favor. Confío en ti. Te quiero.

A Caro, gracias por las pláticas, y por todo el apoyo y los ánimos, te extrañaré ahora que no te veré tan seguido pero seguiremos siendo amigas siempre. Te quiero

A Eri, amiga gracias por todo lo que me enseñaste en el laboratorio pero sobretodo por tu amistad, tus ánimos y tu buen humor. Te quiero.

A Miguel Angel gracias por tu amistad, consejos y pláticas. Espero logres todo lo que te propongas.

A Genaro, gracias por tu apoyo y amistad, las pláticas de madrugada y los consejos, eres un gran amigo.

A Aimee y a Joaquín por su amistad y los buenos momentos que pasamos en Barcelona. Sobre todo, Aimee gracias por tu apoyo con dudas de la tesis.

A Aline, gracias por tu apoyo en mi nueva etapa en la Anáhac, por lo que me has enseñado y por cubrirme cuando he tenido que faltar por cuestiones del doctorado. Gracias por tu amistad.

A mis amigos de la infancia: Kari, Oscar, Guille, Joss y Caro, gracias por su apoyo diariamente, por sus ánimos y por los momentos tan divertidos y amenos que hemos pasado en los últimos meses. Quién iba a decir que después de tantos años nos reencontraríamos y tendríamos tan bonita amistad.

A las ilusas: Alma, Ampa, Karla, Mireille y Vero y a los ilusos: Arturo, Bob, César Manuel y Osmar por estar siempre al pendiente, por su apoyo y amistad.

A Ale, Dianita Luz y Ross por su apoyo y amistad, aunque ya casi no nos vemos y por los buenos momentos que hemos pasado.

A los superficiales: Andrés, Carlos, Caro, Federico, Esteban, José Luis, Alberto, Mario, Mel y Miriam por su apoyo y consejos y por los buenos momentos compartidos.

A los biofísicoquímicos: Adri, Aimee, Andrea, Arturo, Carla, César, Enrique, Eri, Jess, Jorge, Juan, Miguel, Lalo, Oldaiss, Oscar y Stephany por su apoyo en la tesis, por todos los buenos momentos que compartimos, por las salidas, las comidas, los ratitos de cine y sobretodo por su amistad. A los nuevos biofísicoquímicos: Alex, Augusto, Caro, Chris, Hugo y Marilú por sus consejos y ayuda para la realización de esta tesis pero sobre todo por su amistad.

A mis compañeros de la Facultad de Química: Eli, Gina, Gregoria, Jossie, Lupita, Omar, Prof. Ramiro, Profra Lilia, Sra Genoveva, gracias por su apoyo, por todo lo que me han enseñado y por su amistad.

A mis alumnos porque siempre aprendo cosas nuevas de ellos que me motivan a seguir en el camino de la docencia.

A todos aquellos amigos, compañeros y profesores que han sido parte fundamental en mi vida y que me han apoyado, escuchado y que han tenido una palabra de aliento, GRACIAS.

ÍNDICE

ABSTRACT	1
RESUMEN	2
OBJETIVOS	3
a) General	3
b) Particulares	3
ORIGINALIDAD	3
HIPÓTESIS	3
INTRODUCCIÓN	4
CAPÍTULO I. TENSOACTIVOS Y CONCENTRACIÓN MICELAR CRÍTICA	
1.1 Generalidades de tensoactivos	5
1.2 Clasificación de tensoactivos	6
1.2.1 Tensoactivos glucopiranosidos	7
1.3 Micelas	8
1.3.1 Clasificación de las micelas	8
1.3.2 Parámetro crítico de empaquetamiento	8
1.4 Concentración micelar crítica	11
1.4.1 Factores que afectan el valor de la CMC en disolución acuosa	13
1.4.2 Número de agregación	13
1.5 Referencias	14
CAPÍTULO II. POLÍMEROS	
2.1 Generalidades de polímeros	15
2.1.1 Biopolímeros	16
2.2 Polímeros en disolución	19
2.2.1 Concentración de agregación crítica	19
2.3 Reología	20
2.3.1 Principios reológicos	21
2.3.2 Viscoelasticidad lineal	22
2.4 Referencias	24

CAPÍTULO III. FÁRMACOS

3.1 Generalidades de los fármacos	25
3.2 Tipos de fármacos	25
3.3 Vías de administración	28
3.3.1 Intravenosa	28
3.3.2 Subcutánea	28
3.3.3 Intramuscular	28
3.3.4 Oral	29
3.4 Factores que afectan la liberación de un fármaco	32
3.4.1 Masa molar	32
3.4.2 Solubilidad del fármaco	32
3.4.3 Tamaño de partícula	32
3.4.4 Dosis	33
3.5 Referencias	34

CAPÍTULO IV PROPIEDADES TERMODINÁMICAS Y DE SUPERFICIE

4.1 Potenciales termodinámicos	35
4.1.1 Energía de Gibbs	35
4.1.2 Entalpía	36
4.1.3 Entropía	37
4.2 Propiedades de superficie	38
4.2.1 Tensión superficial	38
4.2.2 Presión superficial	38
4.3 Propiedades termodinámicas superficiales	39
4.3.1 Ecuación de adsorción de Gibbs	39
4.3.2 Región de saturación y concentración micelar crítica	39
4.3.3 Ecuación de estado de Volmer	41
4.3.4 Ecuación de Young-Laplace	44
4.4 Referencias	45

CAPITULO V METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1 Componentes	46
5.2 Sistemas usados en los diferentes experimentos	47
5.3 Técnicas Experimentales	48
5.3.1 Medidas de calorimetría de titulación isotérmica	48
5.3.2 Medidas de tensión superficial	54
5.3.3 Medidas de tamaño de partícula	56
5.3.4 Medidas de reología	58
5.4 Referencias	60

CAPÍTULO VI RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 Calorimetría de titulación isotérmica	61
6.1.1 Medidas de calorimetría de titulación isotérmica	61
6.2 Tensión superficial	73
6.2.1 Medidas de tensión superficial	73
6.2.2 Cálculo de la CMC a partir de la ecuación de absorción de Gibbs	74
6.2.3 Cálculo del coeficiente de actividad a partir de la ecuación de Volmer	78
6.3 Tamaño de partícula	80
6.3.1 Medidas de tamaño de partícula	80
6.4 Reología	84
6.4.1 Discusión de resultados en la CMC_{MM}	84
6.4.2 Discusión de resultados en la concentración de saturación	89
6.4.3 Discusión de las figuras G' vs G''	93
6.5 Estudio de la liberación del metronidazol	96
6.5.1 Discusión del estudio de liberación	96
6.6 Referencias	98

CAPÍTULO VII CONCLUSIONES 99

RECOMENDACIONES 101

ANEXO I: ARTÍCULO PUBLICADO EN REVISTA INTERNACIONAL 102

ANEXO II: TABLAS DE REOLOGÍA 109

ÍNDICE DE TABLAS

5.1. Componentes del proceso de microencapsulación	46
5.2. Materiales usados en el proceso experimental	47
5.3. Experimentos realizados	47
6.1. Experimentos realizados en calorimetría de titulación isotérmica	61
6.2. La concentración de agregación crítica (CAC), la concentración micelar crítica de micelas mixtas (CMC_{MM}) y la concentración de saturación (C_2) para el sistema HEC+(OGP+A) a diferentes concentraciones iniciales de HEC ($[HEC]_0$)	67
6.3. La concentración de agregación crítica (CAC), la concentración micelar crítica de micelas mixtas (CMC_{MM}) y la concentración de saturación (C_2) para el sistema HEC+(MET+OGP+A) a diferentes concentraciones iniciales de HEC ($[HEC]_0$)	68
6.4. Concentración micelar crítica de micelas mixtas (CMC_{MM}) y las propiedades termodinámicas de desmicelización para los cinco sistemas. La tabla muestra las concentraciones iniciales de $[OGP]_0$, $[HEC]_0$ y $[MET]_0$ en el experimento de titulación	71
6.5. Concentración molar, fracción molar, tensión superficial, logaritmo natural de la fracción molar y presión superficial para el sistema (OGP+A)	73
6.6. Concentración molar, fracción molar, tensión superficial, logaritmo natural de la fracción molar y presión superficial para el sistema (HEC+A).	76
6.7. Tamaños de partícula para los diferentes sistemas	81
6.8. Mediciones G' (módulo elástico). Sistema HEC+(OGP+A) en la CMC	109
6.9. Mediciones G'' (módulo viscoso). Sistema HEC+(OGP+A) en la CMC	110
6.10. Mediciones G' (módulo elástico). Sistema HEC+(MET+OGP+A) en la CMC	111
6.11. Mediciones G'' (módulo viscoso). Sistema HEC+(MET+OGP+ A) en la CMC	112
6.12. Mediciones G' (módulo elástico). Sistema HEC+(OGP+A) en la C_2	113
6.13. Mediciones G'' (módulo viscoso). Sistema HEC+(OGP+A) en la C_2	114
6.14. Mediciones G' (módulo elástico). Sistema HEC+(MET+OGP+A) en la C_2	115
6.15. Mediciones G'' (módulo elástico). Sistema HEC+(MET+OGP+A) en la C_2	116































ÍNDICE DE FIGURAS

Índice de figuras esquemáticas

1.1. n octil-β-D–glucopiranosido	7
1.2. Esquema de una molécula anfifílica	8
1.3. Parámetro crítico de empaquetamiento	9
1.4. Estructuras esperadas para distintos tipos de moléculas anfifílicas de acuerdo al aumento del valor del parámetro crítico de empaquetamiento $PCE = v/(l_{max} a) = v/al$	9
1.5. Abatimiento de la tensión superficial y formación de agregados	11
1.6. Cambios en las propiedades fisicoquímicas de un tensoactivo en disolución acuosa en función de la concentración del tensoactivo	12
2.1. Condensación de la glucosa 1,4-a y 1,4-b	16
2.2. Celulosa	17
2.3. Hidroxietil-celulosa	18
2.4. Representación de la concentración de agregación crítica CAC	19
2.5. Tipos de comportamiento de flujo	21
3.1. Metronidazol	27
4.3. Representación de la derivada máxima	40
5.1. Elementos Peltier	49
5.2. Calorímetro TAM	49
5.3 Experimentos realizados: a) (OGP+A), b) HEC+(OGP+A), c) MET+(OGP+A), d) HEC+(MET+OGP+A)	51
5.4 a y 5.4 b Termograma del sistema PEG-SDS y diagrama del sistema PEG-SDS. J. Control. Release. 2011, 154, 2-19	52
5.6. Perfil de la gota en la boquilla del capilar	55
5.7. Imagen de la gota pendiente	55
5.8. Tensiómetro de gota pendiente	55
5.9. Dipersión de Rayleigh	56
5.10. Nanosizer Zs	57
5.11. Reómetro ARES-RFS III	59
6.1. Curva sigmoide	61
6.16. Proceso de microencapsulación: sistemas (a) (OGP + A), (b) MET+(OGP+A), (c) HEC + (OGP+A), (d) HEC+(OGP+MET+A), (e) (HEC+MET) + (OGP+A)	83
6.31.Celda de Franz	97

Índice de figuras (resultados)

6.2. Coeficientes A_1 , A_{10} , A_2 , A_{20} obtenidos a partir de la ecuación de Boltzmann modificada	63
6.3. Termogramas para los sistemas: a) (OGP+A); (b) HEC+(OGP+A); c) MET+(OGP+A); (d) HEC+(OGP+MET+A).	64
6.4. Relación entre los coeficientes de la ecuación de Boltzmann modificada y las diferentes concentraciones CAC, CMC_{MM} , C_2 and CMC_{ML} para los sistemas (OGP+A) (●) y HEC+(OGP+A) $[(4.48 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}]$ (■)	66

6.5. Diagrama para los sistemas (OGP+A) (  ) (figuras abiertas con línea punteada); MET+(OGP+A) (  ) (figuras sólidas con línea punteada); HEC+(OGP+A) (  ) (figuras abiertas) y HEC+(OGP+MET+A) (  ) (figuras sólidas). CAC ( ), CMC _{MM} ( ) y C2 ( ).	70
6.6. Tension superficial (σ) vs. fracción mol de (OGP+A)	74
6.7. Presión superficial (π) vs.logaritmo de la fracción mol de (OGP+A)	74
6.8. Presión superficial (π) vs. logaritmo de la fracción mol de (OGP+A), tomando los datos de la parte lineal para calcular CMC	75
6.9. Tension superficial (σ) vs. fracción mol de (HEC+A)	76
6.10. Presión superficial (π) vs.logaritmo de la fracción mol de (HEC+A)	76
6.11. Presión superficial (π) vs.logaritmo de la fracción mol de (HEC+A), tomando los datos de la parte lineal para calcular CAC.	77
6.12. Obtención del coeficiente de actividad a partir de la ecuación de Volmer para el sistema (HEC+A)	78
6.13. Obtención del coeficiente de actividad a partir de la ecuación de Volmer para el sistema (OGP+A)	79
6.14. Tamaño de partícula: sistemas (a) (OGP+A), (b) MET+(OGP+A), (c) HEC+(OGP+A), (d)HEC+(OGP+MET+A)	81
6.15. Tamaño de partícula: sistema (HEC+A)	82
6.17. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(0.60 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la CMC _{MM}	86
6.18. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la CMC _{MM}	86
6.19. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la CMC _{MM}	87
6.20. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(0.60 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la CMC _{MM}	87
6.21. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la CMC _{MM}	88
6.22. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la CMC _{MM}	88
6.23. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(0.60 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la C ₂	90
6.24. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la C ₂	90
6.25. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la C ₂	91
6.26. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(0.60 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la C ₂	92
6.27. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la C ₂	92
6.28. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la C ₂	92
6.29. Módulo G'' (módulo viscoso) vs el módulo G' (módulo elástico) para los sistemas HEC+(OGP+A) (  ) y HEC+(OGP+MET+A) (  ) para las concentraciones $(0.60, 2.09$ y $7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la C ₂	94
6.30. Módulo G'' (módulo viscoso) vs el módulo G' (módulo elástico) para los sistemas HEC+(OGP+A) (  ) y HEC+(OGP+MET+A) (  ) para las concentraciones $(0.60, 2.09$ y $7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg ⁻¹ de HEC en la CMC _{MM}	95
6.32. Espectro de absorción sistema HEC+(MET+OGP+A) a diferentes tiempos de difusión	97

ABSTRACT

Surfactant - polymer systems play an important role in drug delivery. They control the drug release rate by improving solubility, minimizing degradation, contributing to the reduction of toxicity and facilitating drug administration. Physicochemical properties of surfactant - polymer systems used in controlled drug release are affected by the composition of the mixture. The study of the physicochemical behavior of these mixtures allows the design of more suitable drug pharmaceutical formulation according to its chemical structure. In this work, critical micelle concentration (CMC), saturation concentration (C_2), critical aggregation concentration (CAC) and thermodynamic parameters, such as enthalpy (ΔH), Gibbs free energy (ΔG) and the temperature multiplied by entropy ($T\Delta S$) for the demicellization process were determined by isothermal titration calorimetry (ITC), for octyl- β -D-glucopyranoside (OGP) and hydroxyethyl-cellulose (HEC) aqueous solutions in order to construct a phase diagram suitable for the study of the interactions in each region and to choose the appropriate system for drug delivery. The interpretation of the results is supported by the analysis of particle size measurements by dynamic light scattering (DLS) and rheological measurements in the linear viscoelastic region.

RESUMEN

Los tensoactivos y los sistemas poliméricos juegan un papel importante en la liberación de fármacos, donde tanto los tensoactivos como los polímeros permiten controlar la velocidad de liberación, mejorar la solubilidad, minimizar su degradación, contribuir a disminuir su toxicidad y facilitar la administración del fármaco. En este trabajo se estudia la mezcla tensoactivo-polímero variando la concentración del polímero a temperatura constante con la finalidad de hacer un estudio sistemático para definir la formulación de un acarreador de un fármaco modelo de amplio uso, que en este caso fue el metronidazol. Las propiedades fisicoquímicas de las mezclas tensoactivo-polímero utilizadas en los sistemas de liberación controlada de fármacos son afectadas por la composición de la mezcla. La comprensión del comportamiento fisicoquímico de estas mezclas, permitirá el diseño de la formulación farmacéutica más adecuada para un fármaco, dada su estructura. En este trabajo se hizo la determinación mediante calorimetría de titulación isotérmica (ITC), de la concentración micelar crítica (CMC) de la concentración de saturación (C_2) de la concentración de agregación crítica (CAC) y de propiedades termodinámicas tales como entalpía (ΔH), energía de Gibbs (ΔG) y de la entropía multiplicada por la temperatura ($T\Delta S$) para el proceso de desmicelización para disoluciones acuosas de octil- β -D-glucopiranosido (OGP) y hidroxietil celulosa (HEC), con la finalidad de construir un diagrama de fases adecuado para el estudio de las interacciones en cada región y para escoger el sistema de liberación más adecuado. La interpretación de los resultados está respaldada por el análisis de medidas experimentales de tamaño de partícula mediante dispersión de la luz (DLS) y por medidas de reología en la zona de viscoelasticidad lineal.

OBJETIVOS

a) GENERAL

- Hacer el estudio fisicoquímico de mezclas acuosas de octil- β -D-glucopiranosido y el biopolímero hidroxietil-celulosa con la finalidad de utilizarlo como acarreador de un fármaco.

b) PARTICULARES

- Determinar la concentración micelar crítica (CMC), la concentración de saturación (C_2) y la concentración de agregación crítica (CAC) para cada uno de los sistemas estudiados.
- Determinar las propiedades termodinámicas de desmicelización (ΔG , ΔH y $T\Delta S$) para los sistemas estudiados.
- Elaborar el diagrama de fases para los sistemas polímero-tensoactivo y polímero-tensoactivo-fármaco.

ORIGINALIDAD

Los tensoactivos y los sistemas poliméricos juegan un papel importante en la liberación de fármacos, donde tanto los tensoactivos como los polímeros permiten controlar la velocidad de liberación, mejorar la solubilidad, minimizar su degradación, contribuir a disminuir su toxicidad y facilitar la administración del fármaco. En este trabajo se estudia la mezcla polímero-tensoactivo variando la concentración del polímero a temperatura constante con la finalidad de hacer un estudio sistemático para definir la formulación de un acarreador de un fármaco modelo de amplio uso, que en este caso fue el metronidazol.

HIPÓTESIS

Las propiedades fisicoquímicas de las mezclas tensoactivo/polímero utilizadas en los sistemas de liberación controlada de fármacos, son afectadas por la composición de la mezcla. La comprensión del comportamiento fisicoquímico de estas mezclas, permitirá el diseño de la formulación farmacéutica más adecuada para un fármaco, dada su estructura.

INTRODUCCIÓN

Tanto en la investigación básica como en la industria se está poniendo cada vez más atención en el estudio de las propiedades fisicoquímicas de los tensoactivos y de los sistemas poliméricos, debido a su importancia para el diseño y uso controlado de las formulaciones avanzadas en liberación de fármacos. En general, estos sistemas contribuyen significativamente a la eficiencia terapéutica. Sin embargo, aunque se han estudiado las propiedades fisicoquímicas y el comportamiento de los tensoactivos y los polímeros en solución y en las interfases han sido objeto de gran desarrollo, los nuevos hallazgos no han sido aplicados completamente en la liberación de fármacos.

Los tensoactivos son útiles como excipientes en las formulaciones de liberación de fármacos. Son utilizados para mejorar la solubilidad efectiva de un fármaco hidrofóbico, protegerlo de su degradación hidrolítica, disminuir su toxicidad y mejorar su biodisponibilidad; además, las propiedades del tensoactivo promueven efectos benéficos relacionados con la velocidad de liberación, el alcance y selectividad en la absorción del fármaco.

Por otra parte, el uso de las materias primas de origen natural permite la obtención de productos biodegradables que reducen el impacto al medio ambiente y tienen aplicaciones farmacéuticas y biomédicas potenciales. La glucosa es una de éstas, es el compuesto orgánico más abundante de la naturaleza, es la fuente primaria de energía de las células y es el componente principal de polímeros de importancia estructural como la celulosa y de polímeros de almacenamiento energético como el almidón y el glucógeno. En este trabajo se utilizaron las técnicas de calorimetría de titulación isotérmica, determinación de tamaño de partícula por dispersión dinámica de la luz, tensiometría por el método de gota pendiente y reología, para estudiar sistemas formados por mezclas del tensoactivo octil- β -D-glucopiranosido (OGP) y el biopolímero hidroxietil-celulosa (HEC) como posibles acarreadores de metronidazol (MET)¹.

REFERENCIA:

[1] MALMSTEN, M. "Surfactants and Polymers in Drug Delivery". Ed. Marcel Dekker, Inc. New York, USA and Basel, Switzerland. (2002).

CAPÍTULO I

TENSOACTIVOS Y CONCENTRACIÓN MICELAR CRÍTICA

1.1 GENERALIDADES DE LOS TENSOACTIVOS

Los tensoactivos disminuyen o abaten la tensión superficial (líquido-vapor) o bien la tensión interfacial (líquido-líquido). Esta propiedad se debe a la estructura dual o anfifílica de las moléculas y su efecto depende del arreglo estructural de la porción hidrofóbica o no polar u la porción hidrofílica o polar.

Si se adiciona tensoactivo a una fase acuosa, en concentraciones pequeñas, una porción del anfifilo se disolverá en el seno del líquido y otra se adsorberá en la superficie, con la cadena hidrofóbica alineada a la interfase y la parte hidrofílica incorporada a la fase acuosa. Al incrementarse la cantidad de anfifilo, la superficie se recubre y existe un equilibrio del tensoactivo que se reparte entre el seno del líquido y la superficie, lo que ocasiona que la tensión superficial disminuya y aumente la presión superficial. Cuando la superficie se ha saturado completamente, el sistema en el seno del líquido tiende al estado de mínima energía¹. Las moléculas de la superficie al no estar sometidas a un campo homogéneo de fuerzas atractivas intermoleculares, tienen mayor energía que aquellas en el seno del líquido, en donde las fuerzas se encuentran balanceadas, para disminuir la energía del sistema, las moléculas de la superficie tienden a ingresar al seno del líquido; el resultado es una contracción espontánea del área superficial².

En este trabajo se estudió el comportamiento del tensoactivo en la microencapsulación de un fármaco, las micelas son el elemento principal de este proceso, debido a que es en su interior donde esto ocurre.

1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS TENSOACTIVOS

La clasificación de los tensoactivos depende de la naturaleza del tensoactivo en presencia de un disolvente y de sus propiedades fisicoquímicas.

Tensoactivos iónicos

Presentan una fuerte afinidad por el agua, motivada por la atracción electrostática hacia los dipolos de la misma, lo que permite la solvatación del tensoactivo con agua. Según la carga que posea la parte que presenta la actividad de superficie se dividen en: aniónicos, catiónicos y anfóteros.

Tensoactivos no iónicos

Los tensoactivos no iónicos se vuelven menos solubles cuando se incrementa la temperatura de la disolución, provocando la formación de agregados micelares y la solución se separa en dos fases. Este fenómeno se conoce como punto de enturbiamiento, en este punto hay miscibilidad parcial.

Tensoactivos anfóteros o anfotéricos

Se caracterizan por la presencia de grupos catiónicos y aniónicos. Actúan dependiendo del medio en que se encuentren; en medio básico son aniónicos y en medio ácido son catiónicos.

1.2.1 TENSOACTIVOS GLUCOPIRANÓSIDOS

Los glucopiranosidos son tensoactivos no iónicos derivados de la glucosa. Están formados por una cadena alquílica y un sacárido derivado de la D-glucosa, los cuales se encuentran unidos a través de un enlace glucosídico. Por lo general la cadena alquílica de estos tensoactivos suele tener de 6 a 18 átomos de carbono.

Los glucopiranosidos son solubles en agua dura y tolerantes a altas concentraciones de electrolito, tienen gran actividad superficial y propiedades emulsificantes.

Desde el punto de vista de su aplicación, los tensoactivos derivados del azúcar, tienen la ventaja de que son menos tóxicos, biodegradables e inoocuos para la piel. Se utilizan como detergentes para algodón en el proceso de cristalización de proteínas de membrana, en procesos biológicos y en liberación de fármacos³.

Octil-glucopiranosido (OGP)

El glucopiranosido usado en este trabajo es el octil β -D-glucopiranosido (OGP), su función es formar una primera capa alrededor del fármaco que posteriormente será recubierta por el polímero como segunda capa. El OGP tiene una CMC reportada de 18 a 25 mM. Tiene un radio hidrodinámico (radio del volumen esférico que cualquier partícula, ocupa en su desplazamiento, acompañado de su libre rotación) de 2.3 nm⁽⁴⁾.

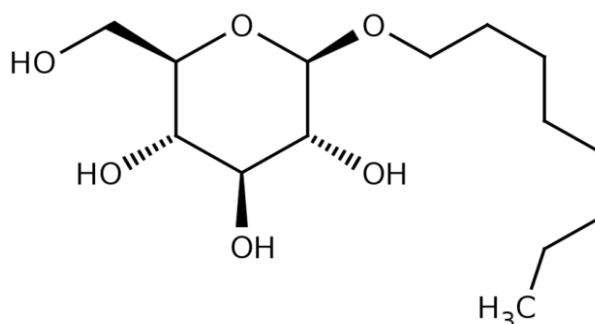


Fig. 1.1. n octil- β -D-glucopiranosido

1.3. MICELAS

En disoluciones acuosas las moléculas anfifílicas se organizan orientándose de acuerdo a su polaridad⁵. Dependiendo de su forma geométrica estas moléculas pueden formar las estructuras siguientes:

Micela: Las moléculas se organizan de forma que la región hidrofílica queda expuesta hacia el exterior y la lipofílica hacia el interior.

Micela inversa: Las moléculas se organizan de forma que la región lipofílica queda expuesta hacia el exterior y la región hidrofílica hacia el interior.

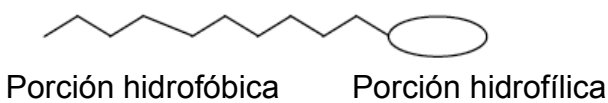


Fig. 1.2. Esquema de una molécula anfifílica

1.3.1 CLASIFICACIÓN DE LAS MICELAS

Las micelas pueden ser esféricas, hexagonales, cúbicas, cilíndricas y lamelares. Las micelas con la forma más común son las esféricas, en estas micelas, tanto el número de agregación como el área disponible para los grupos polares son variables⁶.

1.3.2 PARÁMETRO CRÍTICO DE EMPAQUETAMIENTO

La geometría del tensoactivo va a determinar la estructura de los agregados micelares. El parámetro crítico de empaquetamiento (PCE) se calcula como $v/(l_{\max} a)$, esta relación le da una caracterización geométrica a una molécula de tensoactivo y es de gran utilidad al momento de clasificar el tipo de estructura formada por un anfifilo. El PCE depende del área óptima de cabeza polar (a o a_0), que es el área que ocupa el grupo de cabeza de la molécula anfifílica; también depende del volumen ocupado por las cadenas hidrocarbonadas o volumen de la parte hidrofóbica de los anfifilos (v) y de la longitud efectiva máxima de la cadena hidrocarbonada, llamada longitud crítica (l_{\max} o l_c) (Fig. 1.3)⁷.

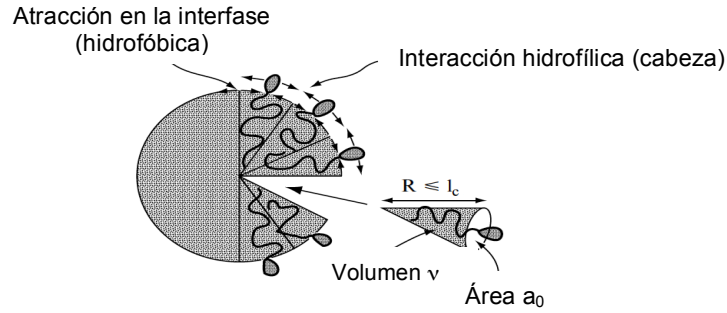


Fig. 1.3. Parámetro crítico de empaquetamiento⁷

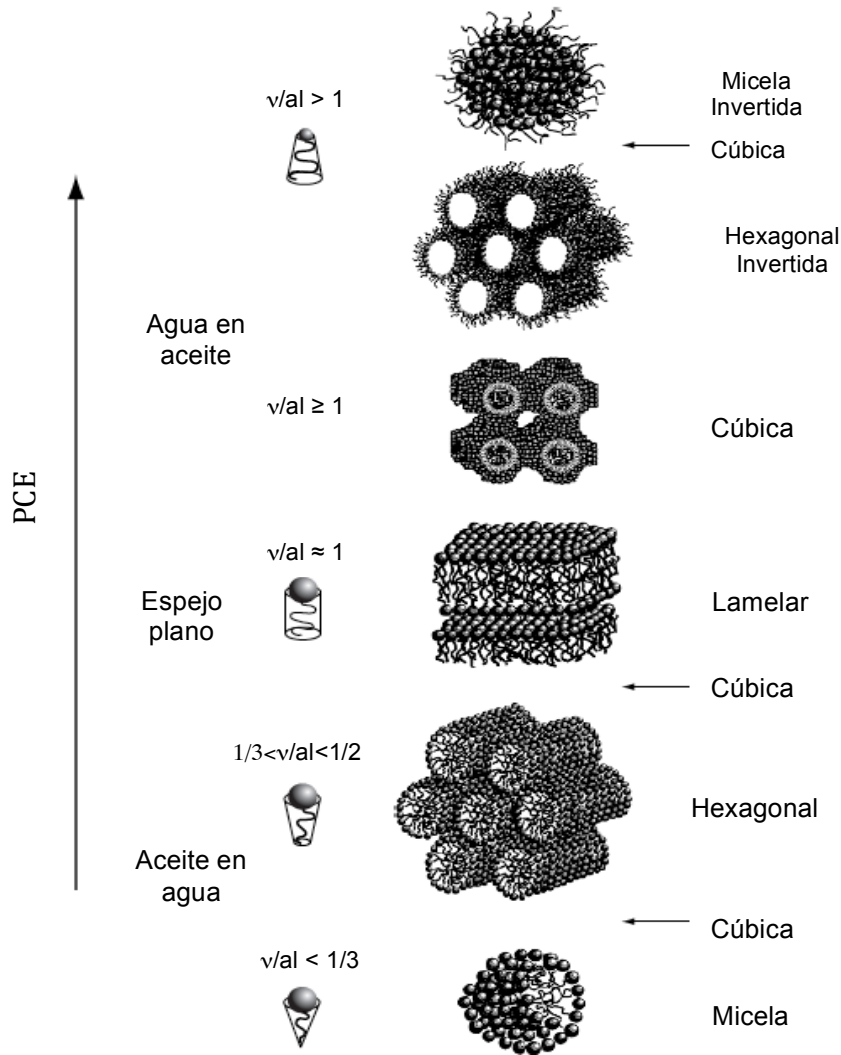


Fig. 1.4. Estructuras esperadas para distintos tipos de moléculas anfifílicas de acuerdo al aumento del valor del parámetro crítico de empaquetamiento $PCE = v/(l_{max} a) = v/al$.⁸

En la figura 1.4 se muestran las estructuras esperadas para distintos tipos de moléculas anfifílicas según su parámetro crítico de empaquetamiento⁸. Considerando que los tensoactivos pertenecen a diferentes categorías, se observa que las micelas esféricas con $PCE < 1/3$ se encuentran formadas por tensoactivos con cadenas sencillas que tienen un grupo de cabeza altamente polar, la cual puede ser una cabeza iónica, en ausencia de un electrolito. En este grupo también se encuentran tensoactivos no iónicos con cabezas grandes. Las estructuras hexagonales o con forma de rodillo, en el intervalo de valores de $1/3$ a $1/2$ de PCE son características de tensoactivos iónicos de cadena sencilla con un electrolito añadido, o con un contraion unido fuertemente o tensoactivos no iónicos con una cabeza de grupo de tamaño intermedio. Los tensoactivos no iónicos con anfifilos de doble cadena tienen mayores valores de PCE con grupos de cabeza cortos, en este grupo se encuentran las membranas lípidas. Para los tensoactivos iónicos, la adición de electrolito aumenta el valor del PCE y puede conducir a los agregados a pasar de bicapas a estructuras inversas.

1.4 CONCENTRACIÓN MICELAR CRÍTICA (CMC)

Cuando la superficie se ha saturado completamente y ya no acepta más tensoactivo, el sistema en el seno del líquido, forma agregados moleculares llamados micelas, este proceso se conoce como micelización; la concentración a la cual ocurre este fenómeno se conoce como concentración micelar crítica (CMC). Es debido a esto que los tensoactivos presentan propiedades de detergencia, emulsificación, mojado, espumación, solubilización, dispersión, etc ⁹.

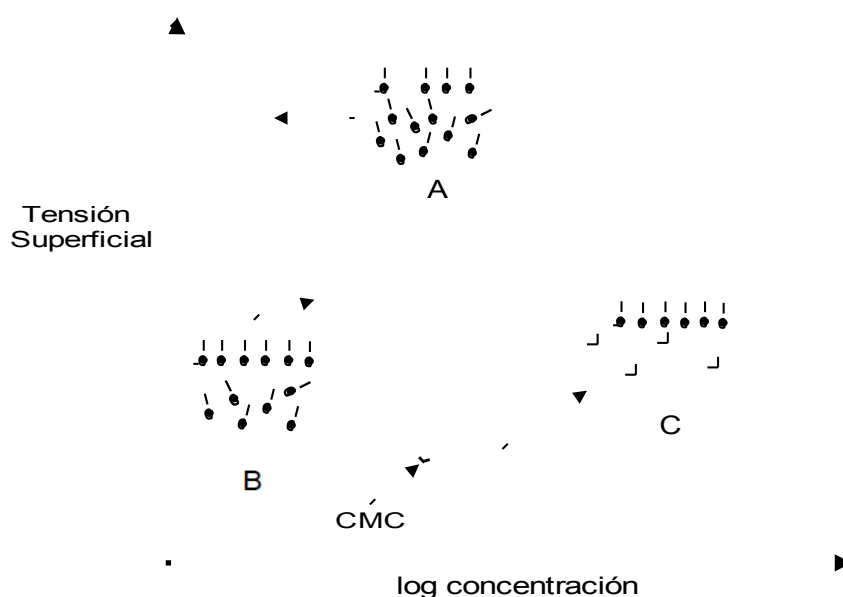


Fig. 1.5. Abatimiento de la tensión superficial y formación de agregados.

A medida que se incrementa la cantidad de anfifilo, la superficie se recubre (Fig.1.5.A) y se alcanza un equilibrio del tensoactivo que se reparte entre el seno del líquido y la superficie, la tensión superficial disminuye (Fig. 1.5.B). Al saturarse la superficie, los anfifilos que quedaron en el seno del líquido forman agregados micelares, en este punto la tensión superficial no cambia (Fig 1.5.C) ¹.

La determinación de la CMC puede realizarse mediante diferentes técnicas (Fig. 1.6). Las técnicas empleadas para determinar la CMC experimentalmente se basan en los cambios de las propiedades fisicoquímicas del medio al formarse las micelas. El valor de la CMC puede variar ligeramente en función de la técnica empleada para determinarla. Algunos de los métodos para determinar la CMC son: mediante la determinación de la tensión superficial, mediante la medición de la conductividad y mediante calorimetría de titulación isotérmica, entre otros. Por encima de la CMC la adición de tensoactivo forma más micelas manteniéndose la concentración de monómeros constante¹⁰.

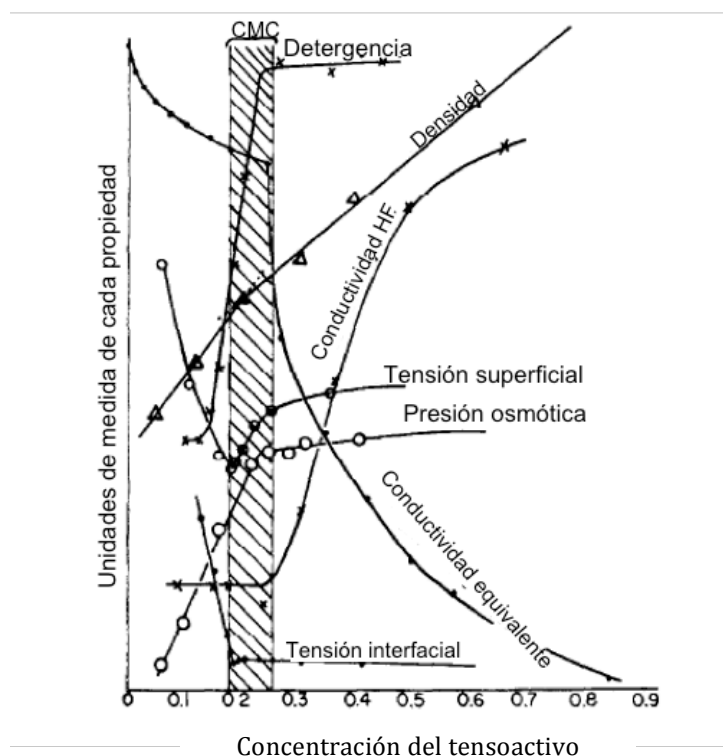


Fig. 1.6. Cambios en las propiedades fisicoquímicas de un tensoactivo en disolución acuosa en función de la concentración del tensoactivo.

1.4.1 Factores que afectan el valor de la CMC en disolución acuosa

Algunos de los factores que afectan la CMC en solución acuosa son: la estructura del tensoactivo, la presencia del electrolito añadido a la disolución, la presencia en la disolución de diversos compuestos orgánicos, la presencia de una segunda fase líquida y la temperatura de la disolución⁹.

1.4.2 Número de agregación

El número de agregación (NA), es el número de moléculas de tensoactivo presentes en una micela, es decir el número de moléculas que conforman la estructura micelar. Este número ha sido determinado en varios tipos de tensoactivos, los métodos clásicos son dispersión de luz, coeficientes de difusión, resonancia magnética nuclear (RMN), punto de congelación y presión de vapor. El número de agregación de las micelas en medio acuoso crece rápidamente con el incremento de longitud del grupo hidrofóbico de la molécula de tensoactivo y decrece cuando el área de la sección transversal de los grupos hidrofílicos aumenta a medida que se incrementa la temperatura⁹.

1.5 REFERENCIAS

- ✓ [1] VILLEGAS PAÑEDA, C. X. "Influencia del Iniciador en el Emulsificante durante la Polimerización en Emulsión Sistema Agua NF10-NFS- Persulfato de Amonio-Acrilato de Butilo" Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM, (2007).
- ✓ [2] JAYCOCK, M. J.; PARFITT, G. D. "Chemistry of Interfaces". 1ra ed. John Wiley & Sons, Sussex, 1981.
- ✓ [3] CHONG, T; HASHIM, Rauzah; BRYCE, R. "Molecular Dynamics Simulation of Monoalkyl Glycoside Micelles in Aqueous Solution: Influence of Carbohydrate Headgroup Stereochemistry". J. Phys. Chem. B, (2006), 110, pp. 4978–4984
- ✓ [4] LORBER, B; BISHOP, J. B., DELUCAS, L. J. "Purification of octyl β -glucopyranoside and reestimation of its micellar size". Biochim. Biophys. Acta 1023, (1990) 254-265.
- ✓ [5] MALMSTEN, M. "Surfactants and Polymers in Drug Delivery". Ed. Marcel Dekker, Inc. New York, USA and Basel, Switzerland. (2002)
- ✓ [6] PASQUALI, R.; BREGNI, C.; SERRAO, R. "Geometría de Micelas y otros Agregados de Sustancia Anfifílicas". Acta Farm. Bonaerense 24 (1) (2005) 19-30.
- ✓ [7] ISRAELACHVILI, J. N. "Intermolecular and Surface Forces (With Applications to Colloidal and Biological Systems)". Academic Press, London, (1985).
- ✓ [8] HOLMBERG, K. JÖNSSON, B.; KRONBERG, B.; LINDMAN, B. "Surfactants and Polymers in Aqueous Solution". John Wiley & Sons. England, (2002).
- ✓ [9] ROSSEN, M. J. "Surfactants and Interfacial Phenomena". Ed. Wiley-Interscience. New York, Second edition, (1989).
- ✓ [10] ADAMSON, A.W. "Physical chemistry of surfaces". Ed. Wiley. Sixth edition, (1997)

CAPÍTULO II

POLÍMEROS

2.1 GENERALIDADES DE LOS POLÍMEROS

Los polímeros son macromoléculas formadas por la unión de moléculas más pequeñas llamadas monómeros, que forman enormes cadenas de las formas más diversas. Pueden ser lineales, formados por una única cadena de monómeros, o bien esta cadena puede presentar ramificaciones de mayor o menor tamaño. También se pueden formar entrecruzamientos provocados por el enlace entre átomos de distintas cadenas. La naturaleza química de los monómeros, su masa molar y otras propiedades físicas, así como la estructura que presentan determinan diferentes características para cada polímero. Lo que distingue a los polímeros de los materiales que no están constituidos por unidades repetitivas, son sus propiedades mecánicas. En general, los polímeros tienen una excelente resistencia mecánica debido a que las grandes cadenas poliméricas se atraen¹. Los polímeros se clasifican en macromoléculas biológicas y no biológicas. Las macromoléculas biológicas son por ejemplo proteínas y polisacáridos, mientras que las no biológicas incluyen plásticos y adhesivos. En este trabajo se estudian polímeros de tipo biológico (biopolímeros).

Los biomateriales están destinados a la fabricación de componentes, piezas o aparatos y sistemas médicos para su aplicación en seres vivos. Deben ser biocompatibles: se llaman bioinertes a los que tienen una influencia nula o muy pequeña en los tejidos vivos que los rodean, mientras que son bioactivos los que pueden enlazarse a los tejidos óseos. Los biomateriales pueden ser de origen artificial, (metales, cerámicas, polímeros) o biológico (colágeno, quitina, etc.). Se puede establecer una clasificación en materiales cerámicos, metálicos y poliméricos (los estudiados en este trabajo).

2.1.1 Biopolímeros

Los biopolímeros se clasifican en tres principales familias: proteínas, polisacáridos (celulosa) y ácidos nucleicos aunque también hay otros como los politerpenos, entre los que se incluye el caucho natural, los polifenoles o algunos poliésteres. El biopolímero más abundante en la tierra es la celulosa.

Un polisacárido es un carbohidrato formado por la unión de unidades de glucosa y que mediante hidrólisis puede producir más de 10 unidades de monosacárido. La reacción de formación consiste en la condensación de dos o más monosacáridos por la eliminación de agua de un grupo OH presente en cada uno de los dos azúcares. El grupo OH unido al carbono 1 del primer monosacárido reacciona con el OH del carbono 4 del segundo, lo que forma un enlace glucosídico 1,4 y el enlace afecta al carbono 1, que puede presentar anómeros α o β , en consecuencia, existen enlaces 1,4- α o 1,4- β . Por medio de la consecutiva condensación glucosídica se obtiene un polisacárido, estos polímeros pueden presentarse de forma lineal o ramificada gracias a los múltiples grupos OH en los anillos del azúcar.

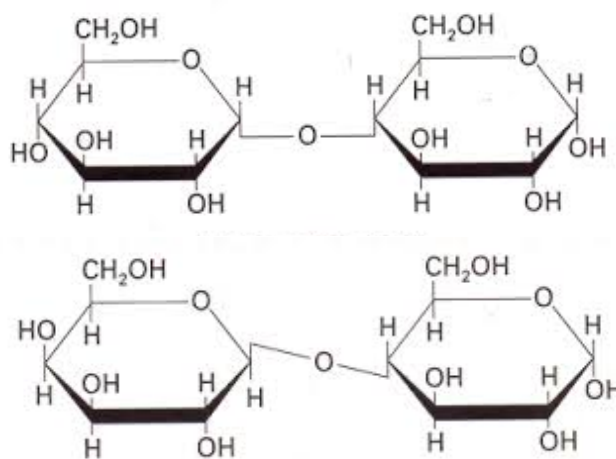


Fig. 2.1. Condensación de la glucosa 1,4- α y 1,4- β

Celulosa

La celulosa es un polisacárido lineal simple de la glucosa, tiene una función estructural en las plantas y se caracteriza en su conformación química por las uniones $\beta 1 \rightarrow 4$ entre cada unidad de glucosa. Su masa molar es elevada, pues llega a alcanzar en la naturaleza un grado de polimerización de 10^4 , esto es un masa molar de hasta $2 \times 10^6 \text{ g mol}^{-1}$. Las cadenas de celulosa interactúan entre ellas por medio de puentes de hidrógeno y forman una estructura cristalina resistente, lo que provoca que sea insoluble en agua, pues dichas moléculas no pueden penetrar en las zonas cristalinas del polímero. La celulosa en su estado natural es un polímero polidisperso, esto es, la longitud de sus cadenas no es uniforme, lo que implica que la masa molar sea un valor promedio. El 50% de la biomasa es celulosa, es el compuesto orgánico más abundante de la naturaleza. A través de sustituciones pueden obtenerse derivados solubles en agua, como la hidroxietil-celulosa o la etilhidroxietil-celulosa ².

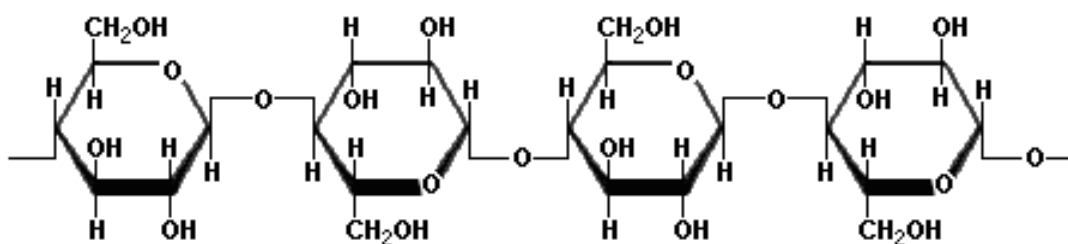


Fig. 2.2. Celulosa

Hidroxietil-celulosa (HEC)

Es un polímero derivado de la celulosa, se trata de un hidroxietil-éter, es no iónico, es soluble en agua e insoluble en disolventes orgánicos. La estructura de la molécula de celulosa se compone de unidades de anhidroglucosa y cada unidad de anhidroglucosa contiene tres hidroxilos susceptibles a reaccionar. Al tratar a la celulosa con hidróxido de sodio y al reaccionar con óxido de etileno se introducen grupos hidroxietil para obtener el hidroxietil-éter. El producto de reacción se purifica y se trata para obtener un polvo blanco. Sus aplicaciones son: agente espesante, fibra dietética, agente antiaglomerante, formador de película y emulsionante.

El número de grupos hidroxilos sustituidos se conoce como grado de sustitución o DS (por sus siglas en inglés). Los grupos hidroxietil reaccionan con los hidroxilos y luego el óxido de etileno continúa reaccionando y se añaden más grupos hidroxietil formando cadenas laterales. Al número de moles promedio de óxido de etileno que se añaden a cada unidad de celulosa se le llama número de sustitución molar o MS (por sus siglas en inglés). La solubilidad de la hidroxietil-celulosa en agua aumenta al incrementarse el grado de sustitución³.

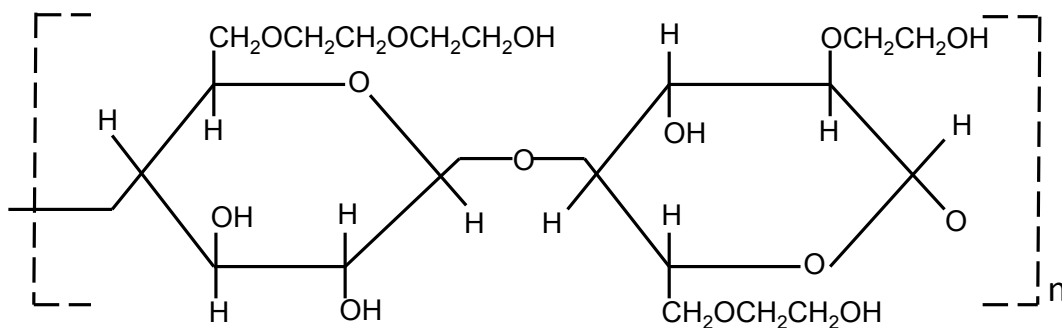


Fig. 2.3. Hidroxietil-celulosa

2.2 POLÍMEROS EN DISOLUCIÓN

Los polímeros se utilizan en la administración de fármacos, para controlar la velocidad de liberación del fármaco, para estabilizar a los acarreadores de fármacos y para solubilizar fármacos poco solubles. Muchas de las propiedades que se utilizan en la administración de fármacos se basan en la naturaleza del polímero.

Una forma de caracterizar a un polímero en disolución a bajas concentraciones es medir su viscosidad, que se define como la resistencia a fluir. El efecto espesante del polímero en disolución se mide a través de la viscosidad, la cual es dependiente de la concentración del polímero y por lo tanto, es una propiedad que da información sobre las propiedades específicas del mismo⁴.

2.2.1 Concentración de Agregación Crítica (CAC)

En un sistema tensoactivo-polímero-disolvente la CAC es la concentración donde la superficie está saturada por el tensoactivo, se inicia la formación de micelas y empieza la interacción entre el tensoactivo y las cadenas del polímero⁵.

La concentración de agregación crítica y el número de agregación (NA) son los dos parámetros más importantes en investigaciones relacionadas con el comportamiento de agregación de macromoléculas biológicas. Existen varios métodos para la determinación de la CAC como tensiometría, conductimetría, fluorimetría y calorimetría ⁵

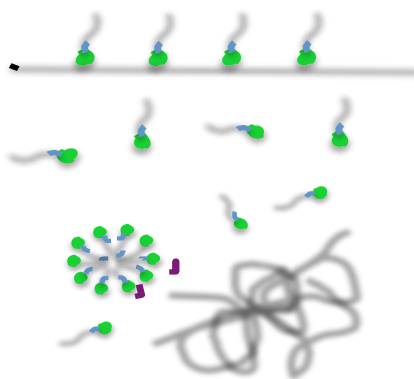


Fig. 2.4. Representación de la Concentración de Agregación Crítica (CAC)

2.3 REOLOGÍA

La reología se define como el estudio de la deformación y el flujo de la materia o la resistencia de un fluido a deformarse⁶. La reología es una parte de la mecánica de medios continuos. Una de las metas más importantes en reología es encontrar ecuaciones constitutivas para modelar el comportamiento de los materiales. Las propiedades mecánicas estudiadas por la reología se pueden medir mediante reómetros, que son aparatos que permiten someter al material a diferentes tipos de deformaciones controladas y medir los esfuerzos o viceversa. Algunas de las propiedades reológicas más importantes son: la viscosidad (relación entre esfuerzo de corte y velocidad de corte), el coeficiente de esfuerzos normales, la viscosidad compleja (respuesta ante esfuerzos de corte oscilatorio), el módulo elástico y módulo de viscoso (comportamiento viscoelástico lineal) y las funciones complejas de viscoelasticidad no lineal.

Las propiedades reológicas de los polímeros hidrofílicos con los cuales se elaboran medicamentos orales sólidos, podrían afectar la cinética de liberación del fármaco una vez que se encuentren en contacto con los fluidos gastrointestinales. Son muchos los polímeros naturales y sintéticos que se utilizan como soportes para la liberación controlada de fármacos. Esta liberación depende de varios factores: la composición de la matriz, la forma de prepararla, las propiedades del fármaco y las propiedades del polímero o los polímeros que forman la matriz. En relación con estas últimas, las principales son: la masa molar, el grado de hidrofiliidad, el entrecruzamiento y sustitución, la resistencia de las cadenas poliméricas al corte o cizalla (se relaciona con los movimientos peristálticos del tubo digestivo, los cuales permiten que el medicamento avance hasta llegar a su destino, estos movimientos se pueden comparar con las pruebas hechas en el reómetro debido a que se lleva a cabo un movimiento continuo en el cual se prueba esa resistencia del polímero a la deformación) y la conformación que adoptan en el medio acuoso. Todas estas características, definen o inciden de alguna manera en el comportamiento viscoelástico del polímero, por lo tanto, cualquier cambio en las mismas modificará dicho comportamiento. Además en el

caso de preparaciones sólidas, como tabletas, tienen impacto en el hinchamiento y la erosión de las mismas⁷.

2.3.1 Principios reológicos

Tipos de comportamiento de flujo

La viscosidad de un fluido (η) es la relación entre el esfuerzo de corte y la rapidez de deformación de corte; es una medida de la capacidad de los fluidos para resistirse al movimiento cuando se les aplica un esfuerzo de corte simple. También es una propiedad física que caracteriza el flujo de los fluidos de composición simple. En muchos líquidos la η es una función de la rapidez de deformación de corte ($\dot{\gamma}$). La viscosidad puede verse afectada significativamente por el tiempo durante el cual el material es sometido a un esfuerzo o una rapidez de deformación de corte constantes. También es función de la temperatura, la presión, y para las disoluciones, de la concentración de soluto. Existen dos tipos principales de comportamiento de flujo: newtoniano en el cual la relación esfuerzo de corte y la rapidez de deformación de corte es lineal y por lo tanto la viscosidad es constante a temperatura y presión dadas; y no newtoniano en el cual la relación entre el esfuerzo de cizalla y la rapidez de deformación de corte no es lineal y por lo tanto la viscosidad no es constante⁸.

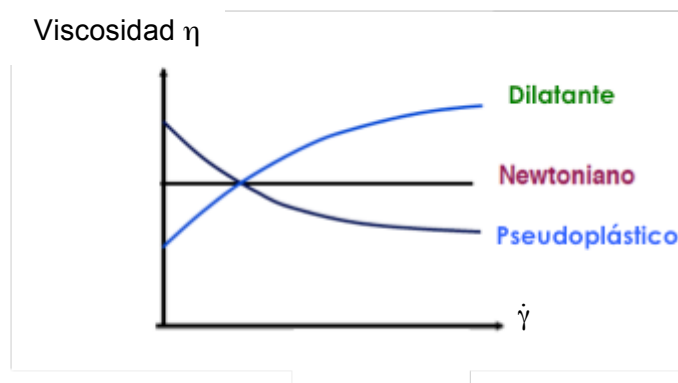


Fig. 2.5. Tipos de comportamiento de flujo

2.3.2 Viscolasticidad lineal

El término viscoelástico se refiere a aquellos materiales que comparten características viscosas y elásticas cuando sufren una deformación⁶. En los materiales viscoelásticos, el esfuerzo depende de la historia de deformaciones del material, por esta razón a estos materiales se les llama fluidos con memoria, debido a que las deformaciones previas influyen el estado presente del esfuerzo. La viscoelasticidad lineal es la relación lineal entre el esfuerzo y la rapidez de deformación de corte⁹.

Pruebas de viscoelasticidad lineal

Los modelos viscoelásticos lineales tienen como aplicación la predicción del comportamiento mecánico de líquidos o sólidos viscoelásticos a bajas deformaciones.

Las pruebas dinámicas que se realizan frecuentemente consisten en someter al material de estudio a un esfuerzo o una deformación oscilatoria sinusoidal a una frecuencia angular ω (rad/s) y una amplitud de onda determinada que son transmitidas a través del material. La magnitud y el tiempo de movimiento de la transmisión depende de la naturaleza de la sustancia estudiada, generalmente se emplea una geometría de placas paralelas, cono-placa o cilindros concéntricos. En estas pruebas oscilatorias se usan ondas de baja amplitud, debido a que se emplean pequeñas deformaciones con el fin de mantener un comportamiento viscoelástico lineal. Además se busca que la deformación sea suficientemente pequeña para evitar que la estructura de los materiales sea modificada significativamente y proporcionan información para tiempos de observación relativamente cortos (0.1-100 s). En este tipo de estudios se controlan variables como la frecuencia angular (ω), la amplitud máxima de la deformación (γ_0) y las respuestas que se obtienen son el esfuerzo de corte sinusoidal, el cual junto con la deformación o rapidez de deformación proporcionan diferentes módulos que caracterizan las propiedades viscosas y elásticas del material. Este tipo de perturbación también puede realizarse, aplicando un esfuerzo sinusoidal y

midiendo la deformación resultante. Entre las funciones materiales resultantes están el módulo de almacenamiento G' y el módulo de pérdida G'' . G' representa el carácter elástico del material, mientras que G'' está relacionado con la viscosidad del material y representa los modelos de disipación que tienen lugar a lo largo del ciclo de deformación, por esta razón se le llama también módulo viscoso⁷.

La relación entre los dos módulos y el esfuerzo de corte producido por la deformación sinusoidal está dada por la siguiente ecuación:

$$\sigma = G'\gamma + \left(\frac{G''}{\omega}\right)\dot{\gamma} \quad (2.1)$$

Ambos módulos son función de la frecuencia y pueden ser expresados como:

$$G' = \left[\frac{\sigma_0}{\gamma_0}\right] \cos(\delta) \quad (2.2)$$

$$G'' = \left[\frac{\sigma_0}{\gamma_0}\right] \sin(\delta) \quad (2.3)$$

Donde σ_0 es el esfuerzo cortante, γ_0 es la amplitud máxima de deformación y δ es el ángulo de desfase o de pérdida.

Para un sólido perfectamente elástico, toda la energía es almacenada, G'' es cero y el esfuerzo y la deformación están en fase. En contraste para un líquido puramente viscoso, es decir sin propiedades elásticas, toda la energía es disipada en forma de calor, G' es cero y el esfuerzo y la deformación se encuentran fuera de fase, exactamente 90° . Otra función importante empleada para describir el comportamiento viscoelástico es la tangente del ángulo de desfase $\tan\delta$, llamada tangente de pérdida, es una función de frecuencia angular y se representa como:

$$\tan\delta = \frac{G''}{G'} = \frac{1}{\omega\lambda} \quad (2.4)$$

donde ω es la frecuencia angular y λ es el tiempo característico del material. Esta cantidad adimensional es una medida de la relación entre la energía disipada y la energía almacenada en un ciclo de deformación, es decir del predominio del carácter elástico sobre el carácter viscoso del material⁷.

2.4 REFERENCIAS

- ✓ [1] VILLEGAS PAÑEDA, C. X. "Influencia del Iniciador en el Emulsificante durante la Polimerización en Emulsión Sistema Agua NF10-NFS- Persulfato de Amonio-Acrilato de Butilo" Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM, (2007).
- ✓ [2] KRÄSSIG H. A. Cellulose: structure, accessibility and reactivity . pp. 8-15
- ✓ [3] Manual Natrosol, Hydroxyethylcellulose. A non ionic soluble polymer. Physical and chemical properties. Hercules Inc. EUA. (1999).
- ✓ [4] HOLMBERG, K; JÖNSSON, Bo. "Surfactants and Polymers in Aqueous Solution". Ed. Wiley. England (1998).
- ✓ [5] DAI, S; TAM, K. C. "Isothermal Titration Calorimetry Studies of Binding Interactions between Polyethylene Glycol and Ionic Surfactants" J. Physical Chemistry B, (2001), 105, 10759-10763.
- ✓ [6] BARNES, H. A; HUTTON, J.F.; WALTERS, K. "An Introduction to Rheology". Elsevier. (1989)
- ✓ [7] GARZÓN M. de L.; TECANTE, M.; RAMÍREZ-GILLY, M; PALACIOS, J. "Comportamiento viscoelástico de disoluciones y tabletas hidratadas de hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa sódica y sus mezclas. Revista Mexicana de Ingeniería Química, 8, No. 3, (2009), 307-318
- ✓ [8] DUARTE ANZALDO, Alma Guadalupe. "Propiedades reológicas en disolución acuosa del mucílago extraído de la semilla de chía (Salvia hispánica L)" Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM, (2011).
- ✓ [9] Apuntes de reología del Dr. Octavio Manero Brito.

CAPÍTULO 3

FÁRMACOS

3.1 GENERALIDADES DE LOS FÁRMACOS

Un fármaco es una sustancia que se utiliza para el diagnóstico, el alivio, el tratamiento y la curación de las enfermedades, así como para la prevención de las mismas. Las moléculas de los fármacos son anfifílicas con frecuencia y por lo tanto tienen actividad superficial. Esta actividad superficial depende de la estructura molecular, del equilibrio entre las fuerzas electrostáticas, hidrofóbicas y de van der Waals, así como de la solubilidad del fármaco. Dado que el equilibrio anterior depende del grado de carga; la actividad superficial y también la solubilidad del fármaco, a menudo dependen del pH¹.

Un sistema de liberación de fármacos se define como una formulación que permite introducir una sustancia terapéutica, mejorando la eficacia y seguridad del fármaco al controlar la velocidad, tiempo y lugar de liberación del fármaco en el cuerpo. Este proceso incluye la administración del producto terapéutico, la liberación de los ingredientes activos por el producto y el transporte de los ingredientes a través de las membranas biológicas del sitio de acción. El sistema de liberación de fármacos es una interfase entre el paciente y el fármaco².

3.2 TIPOS DE FÁRMACOS

Existen varias clasificaciones para los fármacos, la más aceptada es aquella que se basa en las principales acciones farmacológicas o usos terapéuticos de los mismos: Analgésico (contra el dolor), anestésico (para adormecer a los pacientes en cirugía), ansiolítico (contra la ansiedad), antibiótico (contra las infecciones bacterianas), anticolinérgico (con efectos sobre el sistema nervioso), anticonceptivo (para prevenir el embarazo), anticonvulsivo (contra las

convulsiones), antidepresivo (contra la depresión), antihelmíntico (contra las infecciones intestinales provocadas por gusanos y lombrices), antihistamínico (contra las alergias), antineoplásico (contra los tumores), antiparkinsoniano (contra los síntomas de la enfermedad de Parkinson), antimicótico (contra los hongos), antipirético (contra la fiebre), antipsicótico (contra los síntomas de diferentes tipos de psicosis y de otros padecimientos mentales/emocionales), antídoto (contra los efectos de los venenos), broncodilatador (para dilatar los bronquios; útiles en el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), cardiotónico (para fortalecer el músculo cardíaco), citostático (para interrumpir la división celular; de utilidad en el tratamiento del cáncer), hipnótico (para obtener relajación, sedación, tranquilidad o sueño en pacientes con ansiedad o con problemas para dormir), hormonoterápico (para resolver desequilibrios en el funcionamiento hormonal), quimioterápico (para el tratamiento de tumores cancerosos), relajante muscular (para la relajación y el alivio de dolores musculares).

Nitroimidazoles

Los nitroimidazoles son antibacterianos sintéticos con actividad inicialmente antiparasitaria (protozoarios) que se obtuvieron de la azomicina (2-nitroimidazol), a partir de la cual se descubrieron propiedades bactericidas ligadas a microorganismos anaerobios. Son profármacos que se activan en el interior de las células sensibles reduciendo su grupo nitro por la ferredoxina del parásito, formando un compuesto reactivo que interfiere en el transporte de electrones y rompe el ADN³. Este grupo de fármacos son activos contra protozoarios y algunas bacterias. Se administran comúnmente por vía oral, se absorben activamente en el intestino delgado y por esta razón su mayor actividad se hace por difusión sanguínea en los tejidos. Alguna parte del fármaco no absorbido o sus metabolitos eliminados por la bilis, tienen acción parcial contra los parásitos en la luz intestinal.

Los nitroimidazoles más utilizados son: metronidazol, tinidazol, ornidazol, nimorazol y secnidazol⁴.

Metronidazol

El metronidazol es activo contra diversos protozoos parásitos anaerobios y bacterias anaerobias, tiene acción tricomonocida directa, posee actividad antibacteriana contra todos los cocos anaerobios y bacilos gramnegativos anaerobios. Es clínicamente eficaz en la tricomoniasis, amibiasis, giardiasis y en diversas infecciones causadas por bacterias anaerobias. Se puede considerar un profármaco, porque necesita activación metabólica por parte de microorganismos sensibles. Una vez que se ha difundido en el interior de las células, el grupo nitro acepta electrones de proteínas transportadoras de electrones con potenciales rédox negativos suficientemente pequeños como las flavoproteínas en células de mamíferos y las ferredoxinas o su equivalente en protozoos y bacterias. En el primer caso una nitrorreductasa cataliza la reacción de radical flavina con el compuesto nitro; en el segundo la reducción es catalizada por complejos de hierro y azufre⁵.

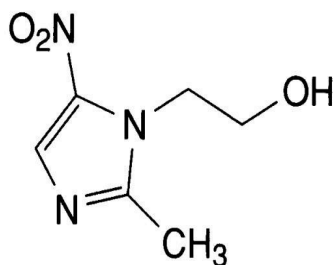


Fig. 3.1. Metronidazol

3.3. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Los fármacos pueden ser introducidos al cuerpo humano mediante varias rutas anatómicas. Pueden estar destinados para efectos sistémicos o dirigidos hacia algunos órganos o enfermedades. La elección de la ruta de administración depende de la enfermedad, el efecto deseado y la disponibilidad del producto².

3.3.1 Intravenosa:

- a) Patrón de absorción: Evita la absorción, tiene efectos inmediatos potenciales, es adecuada para administrar grandes volúmenes, sustancias irritantes o mezclas complejas, cuando se diluye.
- b) Utilidad especial: Es de gran utilidad en las urgencias, permite ajustar la dosis, es necesaria para administrar proteínas de alto peso molecular y péptidos.
- c) Limitaciones y precauciones: Aumenta el riesgo de efectos adversos, las soluciones se deben inyectar lentamente, no es apropiada para soluciones aceitosas o sustancias poco solubles.

3.3.2 Subcutánea:

- a) Patrón de absorción: Inmediata a partir de una solución acuosa, lenta y sostenida mediante preparados de depósito.
- b) Utilidad especial: Adecuada para algunas suspensiones poco solubles y para infiltrar implantes de liberación lenta.
- c) Limitaciones y precauciones: No es adecuada para volúmenes grandes, puede provocar dolor o necrosis cuando se utilizan sustancias irritantes.

3.3.3 Intramuscular:

- a) Patrón de absorción: Inmediata, con solución acuosa, lenta y sostenida, con preparados de depósito.
- b) Utilidad especial: Adecuada para volúmenes moderados, vehículos aceitosos y algunas sustancias irritantes, adecuada para la autoadministración (insulina).

c) Limitaciones y precauciones: Prohibida durante el tratamiento con anticoagulantes, en ocasiones interfiere con la interpretación de algunas pruebas de diagnóstico⁵.

3.3.4 Oral:

a) Patrón de absorción: Variable, depende de muchos factores.

b) Utilidad especial: Más cómoda y económica; por lo general más segura.

c) Limitaciones y precauciones: Es importante el acatamiento del paciente. Biodisponibilidad potencialmente errática e incompleta.

La mayor parte de los fármacos administrados vía oral buscan una acción sistémica, tras un proceso previo de absorción entérica. En la absorción oral intervienen factores dependientes del individuo y también dependientes de los fármacos, que van a influir en la mayor o menor eficacia del fármaco administrado. La vía oral constituye la vía más utilizada de administración de fármacos, subdividiéndose a su vez, en formas líquidas y formas sólidas.

Las formas orales líquidas no plantean problemas de disgregación o de disolución en el tubo digestivo, lo que condiciona una acción terapéutica más rápida, por el contrario no están protegidas, en caso de reactividad, frente a los jugos digestivos. Los líquidos para administración oral son habitualmente soluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos disueltos en un vehículo apropiado. Los vehículos pueden ser:

- Acuosa: sirven para disolver principios activos hidrosolubles. Los más comunes son los jarabes (que contienen una alta concentración de azúcar, hasta un 64% en peso).
- Mucílagos: Son líquidos viscosos resultantes de la dispersión de sustancias gomosas (goma arábica, tragacanto, agar, metilcelulosa) en agua. Se usan, sobre todo, para preparar suspensiones y emulsiones.
- Hidroalcohólicos: Son soluciones hidroalcohólicas (25% alcohol) edulcoradas utilizadas para disolver sustancias solubles en agua y alcohol.

Las formas líquidas pueden contener también sustancias auxiliares para la conservación, estabilidad o el enmascaramiento del sabor del preparado farmacéutico (conservantes, antimicrobianos, antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes). Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral más usadas son: gotas, jarabes, tisanas y elixires.

Suspensiones

Son mezclas heterogéneas formadas por un sólido en polvo (soluto) o pequeñas partículas no solubles (fase dispersa) que se dispersan en un medio líquido (dispersante o dispersora).

Comprimidos

Formas farmacéuticas sólidas que contienen, en cada unidad, uno o varios principios activos. Se obtienen aglomerando, por compresión, un volumen constante de partículas. Se administran generalmente por deglución.

Cápsulas

Las cápsulas son preparaciones sólidas formadas por un receptáculo duro o blando, de forma y capacidad variable, que contienen una unidad posológica de medicamento. Este contenido puede ser de sólido, líquido o pastoso y estar constituido por uno o más principios activos, acompañados o no de excipientes. El receptáculo se deshará por la acción de los jugos gástricos o entéricos, según la formulación, liberando el principio activo.

Granulados

Son agregados de partículas de polvos que incluyen principios activos, azúcares y coadyuvantes diversos. Se presentan en forma de pequeños granos de grosor uniforme, forma irregular y más o menos porosidad. Existen granulados de distintos tipos: efervescentes, recubiertos, gastrorresistentes y de liberación modificada.

Sellos

Son cápsulas con un receptáculo de almidón. Prácticamente, han sido desplazados por las cápsulas duras.

Píldoras

Preparaciones sólidas y esféricas, destinadas a ser deglutidas íntegramente. Cada unidad contiene uno o más principios activos interpuestos en una masa plástica. Se encuentran en desuso habiendo sido desplazadas por los comprimidos y cápsulas.

Tabletas

Son pastillas para desleír en la cavidad bucal, se diferencian de las píldoras por el tamaño y de los comprimidos por la técnica de elaboración, sus constituyentes principales son la sacarosa, un aglutinante y uno o más principios activos.

Pastillas oficinales

Son semisólidas y están constituidas primordialmente por los principios activos y goma arábiga como aglutinante, suelen recubrirse, para su mejor conservación, con parafina o azúcar en polvo (escarchado). Se emplean para la vehiculización de antitusígenos y antisépticos pulmonares.

Liofilizados

Son preparaciones farmacéuticas que se acondicionan en forma de dosis unitarias y se liofilizan a continuación. Son formas muy porosas e hidrófilas y de fácil dispersión en agua.

Sublingual

Una forma especial de administración oral es la vía sublingual; en esta vía normalmente, se utilizan comprimidos que se disuelven debajo de la lengua absorbiéndose directamente. Tiene el inconveniente de ser exclusivamente permeable al paso de sustancias no iónicas, muy liposolubles, esto hace que sólo

puedan administrarse por esta vía fármacos de gran potencia terapéutica como la nitroglicerina o el isosorbide. Se utiliza para conseguir una acción terapéutica rápida o para fármacos que posean un alto grado de metabolización hepática, se degraden por el jugo gástrico o no sean absorbidos por vía oral.

3.4 FACTORES QUE AFECTAN LA LIBERACIÓN DE UN FÁRMACO⁶

3.4.1. Masa Molar

Los fármacos de menor masa molar tienden a difundirse a través de la capa de gel más fácilmente que aquéllos con mayor masa molar.

3.4.2. Solubilidad del fármaco

La solubilidad del fármaco afecta la velocidad de liberación. En general los fármacos solubles en agua tienden a seguir un mecanismo de liberación basado en la difusión a través de la capa de gel, mientras que los fármacos no solubles en agua siguen un mecanismo de erosión, por lo que estos últimos, generalmente tienen velocidades de liberación más lentas.

3.4.3. Tamaño de partícula

Cualquier factor que altera la tortuosidad del gel, como en el caso del tamaño de partícula, puede afectar la difusión del compuesto a través de la capa de polímero. Si la tortuosidad aumenta, disminuirá la difusión del fármaco a través de la capa de gel y por lo tanto la velocidad de liberación también disminuirá.

En el caso de fármacos altamente solubles en agua, el tamaño de partícula afecta la velocidad de liberación, debido a que la forma farmacéutica forma canales que cruzan la capa de gel con el consecuente aumento en la porosidad del sistema. Mientras más alto sea el porcentaje de fármaco que se encuentra en el sistema, la porosidad será mayor. En este caso, cuanto mayor sea el tamaño de partícula del fármaco, mayor será el tamaño de los poros formados.

Si el fármaco es sólo escasamente soluble en agua, el mecanismo principal de la liberación será la erosión. En este caso, mientras más grande sea el tamaño de partícula del fármaco, se logrará un mayor grado de erosión

3.4.4. Dosis

En los casos en que se desea desarrollar matrices hidrofílicas de polímero que contengan grandes cantidades de fármaco (mayores a 1 g) la formulación puede ser un reto, si al mismo tiempo, se está tratando con un compuesto extremadamente soluble en agua. Esto debido a que dosis altas reducen el porcentaje de polímero en una medida considerable y por lo tanto la capa a través de la cual los fármacos altamente solubles se difundirán será más débil.

Por lo general, altas dosis de fármacos corresponden a altas velocidades de liberación. En la mayoría de las formulaciones de liberación controlada, especialmente en aquellas en las que el fármaco es altamente soluble en agua y está presente en un alto porcentaje, se produce el efecto Burst; una cantidad de fármaco se libera rápidamente en un período relativamente corto, inmediatamente después de que haya entrado en contacto con el medio y antes de que alcance la velocidad deseada. En el caso de las formulaciones con altas dosis de fármaco, este efecto es más difícil de evitar ya que el fármaco puede permanecer en la superficie de la matriz durante el proceso de fabricación, liberándose inmediatamente cuando el sistema entra en contacto con el medio de disolución. Este efecto tiene un impacto significativo en el perfil de liberación, ya que el porcentaje de fármaco liberado será muy grande durante las primeras horas.

3.5 Referencias

- ✓ [1] BEERS, M. “Manual Merck de información médica para el hogar”. Ed. Océano. Colección: Manual Merck. Barcelona (2006).
- ✓ [2] JAIN, K. “Drug delivery systems”. Ed. Humana Press. (2008)
- ✓ [3] OFFERMANN, S; ROSENTHAL, W. “Encyclopedia of Molecular Pharmacology”, Volume 1, Ed. Springer. Berlin, Germany and New York, USA (2008)
- ✓ [4] Tratamiento de la Amebiasis. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá. <http://med.javeriana.edu.co>.
- ✓ [5] GOODMAN, L.; GILMAN, A. “Las bases farmacológicas de la terapéutica”. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 11ª ed. (2007)
- ✓ [6] MADERUELO, C.; ZARZUELO, A.; LANAÑO, J.M. “Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices”. J. Controlled Release. (2011), 154, 2–19.

CAPÍTULO IV.

PROPIEDADES TERMODINÁMICAS Y DE SUPERFICIE

4.1 POTENCIALES TERMODINÁMICOS

Los potenciales termodinámicos o funciones de estado extensivas: energía de Gibbs (ΔG), entalpía (ΔH) y entropía (ΔS) predicen el comportamiento del proceso termodinámico.

4.1.1 ENERGÍA DE GIBBS (G)

Es un potencial termodinámico o función de estado y una propiedad extensiva que da la condición de equilibrio y de espontaneidad de una reacción química a presión y temperatura constantes.

A partir de la definición de la ecuación de Gibbs (4.1) y de su diferencial (4.2) se obtiene la ecuación (4.6) que es la ecuación que representa el cambio de la energía de Gibbs para un proceso a temperatura y presión constantes.

$$G = H - TS \quad (4.1)$$

donde G es la energía de Gibbs, H es la entalpía y TS es la entropía multiplicada por la temperatura.

$$dG = d(H - TS) = dH - d(TS) \quad (4.2)$$

Considerando que el proceso se realiza a temperatura y presión constantes se obtiene:

$$dG = dH - TdS - SdT \quad (4.3)$$

$$dG = dH - TdS \quad (4.4)$$

Se integra la ecuación (4.4):

$$\int_{G_1}^{G_2} dG = \int_{H_1}^{H_2} dH - T \int_{S_1}^{S_2} dS \quad (4.5)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (4.6)$$

La energía de Gibbs da el criterio de espontaneidad y equilibrio en un proceso termodinámico de acuerdo a las siguientes condiciones:

Si $\Delta G < 0$ El proceso es espontáneo.

Si $\Delta G = 0$ Sistema en equilibrio termodinámico o que no hay proceso.

Si $\Delta G > 0$ El proceso es no espontáneo.

La ecuación (4.7) relaciona la energía de Gibbs con la x_{cmc} :

$$\Delta G = RT \ln x_{cmc} \quad (4.7)$$

A partir de la ecuación anterior, se hizo el cálculo de la variación de la energía de Gibbs para el proceso de desmicelización, los resultados se muestran en el capítulo V.

4.1.2 ENTALPÍA (H)

La entalpía se define como:

$$H = U + PV \quad (4.8)$$

donde H es la entalpía, P es la presión del sistema, V es el volumen del sistema y U es la energía interna¹.

A partir de la ecuación que representa la primera ley de la termodinámica (4.9), se obtiene la relación que indica que la variación de la entalpía (ΔH) es igual al calor suministrado al sistema a presión constante, la cual se indica en la ecuación (4.14).

$$dU = \delta Q - PdV \quad (4.9)$$

$$\delta Q = dU + PdV \quad (4.10)$$

$$\int_1^2 \delta Q = \int_{U_1}^{U_2} dU + P \int_{V_1}^{V_2} dV \quad (4.11)$$

Considerando que el proceso se realiza a presión constante se obtiene:

▪

$$Q_p = U_2 - U_1 + P(V_2 - V_1) \quad (4.12)$$

$$Q_p = U_2 + P_2 V_2 - (U_1 + P_1 V_1) \quad (4.13)$$

Sustituyendo la ecuación (4.8) en la ecuación (4.13) se obtiene:

$$Q_p = H_2 - H_1 \quad (4.14)$$

$$Q_p = \Delta H \quad (4.15)$$

La entalpía es el calor transferido a presión constante, en un proceso el signo de la variación de la entalpía indica:

Si $\Delta H < 0$ que el proceso es exotérmico.

Si $\Delta H > 0$ que el proceso es endotérmico.

4.1.3 ENTROPÍA (S)

De acuerdo a la segunda ley de la termodinámica, en un sistema aislado ($V = \text{cte}$ y $\Delta U = \text{cte}$) si $\Delta S > 0$ el proceso es espontáneo, si $\Delta S < 0$ el proceso es no espontáneo y si $\Delta S = 0$ hay equilibrio termodinámico. Para Clausius el universo es aislado por lo tanto enuncia la segunda ley de la termodinámica como: "La entropía del universo aumenta".

$$dS = \frac{\delta Q_{\text{rev}}}{T} \quad (4.16)$$

La entropía desde el punto de vista macroscópico, es una función de estado que mide la aleatoriedad (desorden) o número de microestados accesibles.

Cambio en el número de microestados

Si $\Delta S > 0$ Aumenta el número de microestados

Si $\Delta S < 0$ Disminuye el número de microestados

4.2 PROPIEDADES DE SUPERFICIE

4.2.1 TENSIÓN SUPERFICIAL

La tensión superficial σ es la energía necesaria para extender una superficie una unidad de área a una temperatura determinada. Se expresa en dinas/cm, ergios/cm² o mN/m. Una superficie es el área de contacto entre dos fases. Este término designa la frontera entre un líquido y un vapor o gas. La superficie entre dos líquidos, dos sólidos, o de un fluido y un sólido se denomina interfase. Toda superficie tiende a minimizar su área. Este hecho es evidencia de que las moléculas de la superficie, al no estar sometidas a un campo homogéneo de fuerzas atractivas intermoleculares, tienen mayor energía que aquellas en el seno de la fase líquida, en donde las fuerzas se encuentran balanceadas.² Para disminuir la energía del sistema, las moléculas de la superficie tienden a ingresar al seno del líquido; el resultado es una contracción espontánea del área superficial.

4.2.2 PRESIÓN SUPERFICIAL³

La presión superficial (π) es la diferencia entre la tensión superficial del disolvente puro (σ_1^0) y la tensión superficial de una disolución a cualquier composición (σ).

$$\pi = \sigma_1^0 - \sigma \quad (4.17)$$

La presión de superficie es característica de cada sistema, debido a que sin efectos de cambios de temperatura mide únicamente el decremento energético de la superficie con respecto al disolvente puro. Cuando una solución está formada por el soluto puro se tiene la diferencia máxima de tensiones superficiales y la presión máxima de superficie (π^0) se representa:

$$\pi^0 = \sigma_1^0 - \sigma_2^0 \quad (4.18)$$

4.3 PROPIEDADES TERMODINÁMICAS SUPERFICIALES

4.3.1 Ecuación de adsorción de Gibbs

A partir de la ecuación de adsorción de Gibbs (4.19) se obtiene la concentración en la superficie, Γ .

$$d\pi = \Gamma RT d \ln x \quad (4.19)$$

$$\Gamma = \frac{1}{RT} \left(\frac{d\pi}{d \ln x} \right)_T \quad (4.20)$$

Donde, R es la constante universal de los gases ($8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T es la temperatura absoluta (K), π es la presión superficial de la disolución (mN m^{-1}) y Γ es la concentración de tensoactivo en la superficie (mol m^{-2}).

La ecuación (4.20) en función de la derivada de π con respecto a x (concentración de la disolución en fracción mol) se expresa como:

$$\Gamma = \frac{x}{RT} \left(\frac{d\pi}{dx} \right)_T \quad (4.21)$$

4.3.2 Región de saturación y Concentración Micelar Crítica

Al obtener el límite de la ecuación de adsorción de Gibbs cuando $x \rightarrow x_{\text{cmc}}$ y $\pi \rightarrow \pi_{\text{max}}$ se obtiene el parámetro $\Gamma_s RT$.

$$\Gamma_s = \frac{1}{RT} \left(\frac{d\pi}{d \ln x} \right)_{\text{máxima}} \quad (4.22)$$

La ecuación de adsorción de Gibbs, toma la forma de la ecuación (4.22) cuando la derivada $d\pi/d \ln x$ es máxima, es decir, en el intervalo en que la concentración va de la región diluida a la región de saturación en la superficie, donde π es máxima y se alcanza la concentración de saturación en la superficie Γ_s .⁴

La figura 4.1 muestra un aumento continuo de la pendiente $d\pi/d\ln x$, conforme aumenta la concentración de la disolución ($\ln x$), hasta un punto donde se interrumpe esta trayectoria ascendente, para ingresar a una meseta de valor máximo y constante en la presión superficial, aquí se evidencia la incapacidad de la superficie para aceptar moléculas de tensoactivo, dado que se encuentra a su máxima capacidad, justo cuando la derivada es máxima coincide con el cambio de régimen en el punto donde se inicia la trayectoria a presión máxima y constante (π_{\max})⁴.

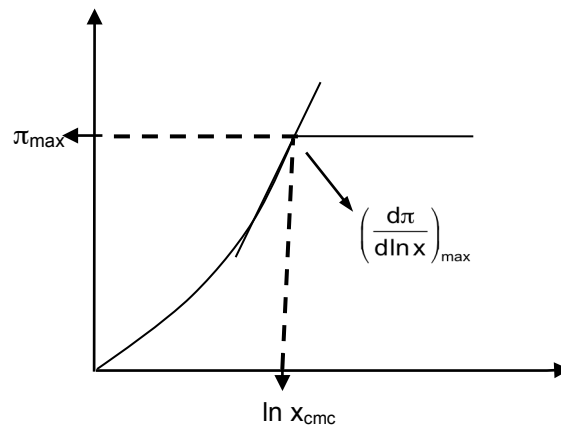


Figura 4.1. Representación de la derivada máxima

En la superficie en condiciones de saturación se puede observar el siguiente comportamiento: $x \rightarrow x_{\text{cmc}}$, $\pi \rightarrow \pi_{\text{max}}$, $\Gamma \rightarrow \Gamma_s$ $\left(\frac{d\pi}{d\ln x}\right) \rightarrow \text{máxima}$

A partir de la ecuación (4.20) se obtiene:

$$d\pi = \Gamma_s RT d \ln x \quad (4.23)$$

o

$$d\pi = \Gamma_{\text{max}} RT d \ln x \quad (4.24)$$

Integrando la ecuación (4.24) bajo las condiciones de la concentración micelar crítica:

$$\int_{\pi}^{\pi_{\max}} d\pi = \Gamma_{\max} RT \int_x^{x_{\text{cmc}}} d \ln x \quad (4.25)$$

$$\pi_{\max} - \pi = \Gamma_{\max} RT (\ln x_{\text{cmc}} - \ln x) \quad (4.26)$$

Acomodando la ecuación (4.26)

$$\pi = \left(\pi_{\max} - \Gamma_{\max} RT \ln x_{\text{cmc}} \right) + \Gamma_{\max} RT \ln x \quad (4.27)$$

La pendiente es el parámetro $\Gamma_{\max} RT$ y la ordenada al origen es $\pi_{\max} - \Gamma_{\max} RT \ln x_{\text{cmc}}$. La ecuación (4.27) permite determinar Γ_{\max} y x_{cmc} a través de las regiones lineales experimentales y la curva de tensión⁴.

La ecuación (4.24) es también válida para materiales que presentan concentración de agregación crítica CAC al llegar a la región de saturación. La integral de la ecuación con los límites $\pi \rightarrow \pi_{\text{cac}}$ y $x \rightarrow x_{\text{cac}}$, donde x_{cac} es la concentración de agregación crítica del material:

$$\pi_{\text{cac}} - \pi = \Gamma_{\max} RT (\ln x_{\text{cac}} - \ln x) \quad (4.28)$$

4.3.3 Ecuación de estado de Volmer

Para obtener coeficientes de actividad a dilución infinita en disoluciones no ideales, se usa una ecuación de estado de la superficie a partir de la ecuación de Volmer⁵, que es una ecuación para sistemas binarios no ideales que se ha aplicado para líquidos ordinarios, alcoholes etoxilados, tensoactivos y polímeros⁶.

La ecuación de Volmer (4.28) es análoga a la ecuación de Van der Waals en dos dimensiones pero no toma en cuenta las interacciones moleculares.

$$\pi(A - A_0) = RT \quad (4.29)$$

A es el área molecular y A_0 es el factor de corrección para la superficie, cuyo sentido físico es el área molecular en condiciones de saturación.

La concentración molar en la superficie Γ , a partir de la isoterma de Gibbs se puede expresar como:

$$d\pi = \Gamma d\mu \quad (4.30)$$

La ecuación (4.28) se escribe en términos de Γ , considerando que $\Gamma = 1/A$:

$$\pi \left(\frac{1}{\Gamma} - \frac{1}{\Gamma_0} \right) = RT \quad (4.31)$$

El potencial químico de superficie de Volmer μ^S , se obtiene a partir de las ecuaciones (4.30) y (4.31):

$$\Gamma = \frac{\pi}{RT} + \Gamma_0 \quad (4.32)$$

$$d\mu^S = RT \frac{d\pi}{\pi} + \frac{d\pi}{\Gamma_s} \quad (4.33)$$

Integrando la ecuación (4.33), se obtiene la ecuación (4.34), que es la ecuación para obtener el potencial químico de superficie de Volmer:

$$\int_{\mu^0}^{\mu} d\mu^S = RT \int_{\pi_s}^{\pi} \frac{d\pi}{\pi} + \int_{\pi_s}^{\pi} \frac{d\pi}{\Gamma_s} \quad (4.34)$$

$$\mu^S = \mu^{0S} + RT \ln \frac{\pi}{\pi_s} + \frac{\pi - \pi_s}{\Gamma_s} \quad (4.35)$$

Al introducir el concepto de presión reducida de superficie π^* y considerando que $\pi^* = \pi/\pi_s$, la ecuación (4.35) queda:

$$\mu^S = \mu^{0S} + RT \ln \pi^* + \frac{\pi - \pi_s}{\Gamma_s} \quad (4.36)$$

El potencial químico en el seno del líquido para una mezcla binaria no ideal es:

$$\mu^b = \mu^{0b} + RT \ln(\gamma x) \quad (4.37)$$

Para establecer el equilibrio entre el seno del líquido y la superficie, se igualan las expresiones del potencial químico en cada fase. El potencial químico tanto del seno del líquido como de la superficie consideran como estado estándar a $x = 1$:

$$RT \ln \pi^* + \frac{\pi - \pi_s}{\Gamma_s} = RT \ln(\gamma x) \quad (4.38)$$

Dividiendo la ecuación (4.38) entre RT , se obtiene la siguiente ecuación:

$$\ln \pi^* + \frac{\pi - \pi_s}{\Gamma_s RT} = \ln \gamma + \ln x \quad (4.39)$$

Acomodando la ecuación (4.39), se obtiene la ecuación (4.40):

$$\ln \left(\frac{\pi^*}{x} \right) = \frac{\pi_s}{\Gamma_s RT} (1 - \pi^*) + \ln \gamma \quad (4.40)$$

La ecuación (4.40) se puede poner en función de la CAC o de la CMC, considerando que $\pi_s = \pi_{CAC} = \pi_{CMC}$:

$$\ln \left(\frac{\pi^*}{x} \right) = \frac{\pi_{CAC \text{ o } CMC}}{\Gamma_s RT} (1 - \pi^*) + \ln \gamma \quad (4.41)$$

Se define a Z_m como el factor de compresibilidad en la superficie:

$$Z_m = \frac{\pi_{CAC \text{ o } CMC}}{\Gamma_s RT} \quad (4.42)$$

Sustituyendo la ecuación (4.42) en la ecuación (4.41), se obtiene la ecuación (4.43):

$$\ln \left(\frac{\pi^*}{x} \right) = Z_m (1 - \pi^*) + \ln \gamma \quad (4.43)$$

En los sistemas acuosos usados en este trabajo, el seno del líquido está infinitamente diluido, mientras que la superficie presenta un régimen de concentración que alcanza la saturación. Se introduce el término del coeficiente de actividad a dilución infinita (γ^∞) a la ecuación (4.43). La cual representa una línea recta con pendiente Z_m y ordenada al origen γ^∞ .

$$\ln\left(\frac{\pi^*}{X}\right) = Z_m(1 - \pi^*) + \ln \gamma^\infty \quad (4.44)$$

Al alcanzar la región de saturación en la superficie, $x \rightarrow x_{CMC}$ o $x \rightarrow x_{CAC}$ y $\pi^* \rightarrow 1$, la ecuación (4.44) conduce a la expresión: $-\ln x_{CMC} \text{ o } x_{CAC} = \ln \gamma^\infty$, que relaciona a la concentración de agregación crítica o a la concentración micelar crítica con el coeficiente de actividad a dilución infinita⁷

4.3.4 Ecuación de Young-Laplace

La ecuación (4.45) corresponde a la ecuación de Young – Laplace para superficies esféricas⁸. Establece la relación entre curvatura, tensión superficial y la diferencia de presiones en fases fluidas, resultado de la competencia entre los trabajos volumétrico y superficial. La forma de una superficie depende de la diferencia de presiones entre las fases que la conforman.

$$\Delta P = \frac{2\sigma}{r} \quad (4.45)$$

Donde ΔP es la diferencia de presiones, σ es la tensión superficial y r es el radio de curvatura de las gotas.

De acuerdo a la ecuación de Young – Laplace, la diferencia de presiones se incrementa conforme el radio disminuye. En una emulsión la estabilidad está directamente relacionada con el radio de las partículas de la fase dispersa. Para las superficies no esféricas, se consideran los radios de curvatura R_1 y R_2

$$\Delta P = \sigma \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (4.46)$$

La ecuación de Young-Laplace es usada por el tensiómetro de gota pendiente para hacer el cálculo de la tensión superficial.

4.4 REFERENCIAS

- ✓ [1] ATKINS, P.W. "Química física". Ed. Omega Sexta edición (2008)
- ✓ [2] JAYCOCK, M. J.; PARFITT, G. D. "Chemistry of Interfaces". 1ra ed. John Wiley & Sons, Sussex, 1981.
- ✓ [3] VILLEGAS PAÑEDA, C. X. "Tensión superficial en la polimerización en emulsión" Tesis de Maestría. Facultad de Química. UNAM, (2010).
- ✓ [4] NOVELO, A. M.; GRACIA-FADRIQUE, J. "Concentración Micelar Crítica mediante la Ecuación de Adsorción de Gibbs". Educación Química. UNAM (2005).
- ✓ [5] GRACIA-FADRIQUE, J.; BROCCOS, P.; PIÑEIRO, A. "Activity Coefficients at Infinite Dilution from Surface Tension Data". Langmuir, , 18 (9), 3604–3608 (2002).
- ✓ [6] VIADES-TREJO, J; GRACIA-FADRIQUE, J. "Activity coefficients at infinite dilution for surfactants". Fluid Phase Equilibria, 250, (20) 158–164. (2006)
- ✓ [7] MARTÍNEZ VITELA, M. " Interacciones entre proteínas y polisacáridos y su comportamiento superficial en medio acuoso". Tesis de licenciatura. Facultad de Química. UNAM, (2010).
- ✓ [8] VIADES-TREJO, J; GRACIA-FADRIQUE, J. " Curvatura y Termodinámica". Educación Química. UNAM 18, 122-126 (2007).

CAPÍTULO V
METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1 COMPONENTES

Se utilizaron materiales de la más alta pureza disponible, sin purificación adicional. Se utilizó hidroxietil-celulosa (Natrosol) de la marca Hercules Inc.; el n-octil-β-D glucopiranosido fue de la marca Affymetrix Anatrace y el metronidazol de Sigma. Las estructuras químicas básicas de todos los materiales estudiados, se muestran en la Tabla 5.1, y la Tabla 5.2 contiene los nombres, notación, fórmula empírica y la pureza. Todas las soluciones se prepararon cuidadosamente mediante medición de la masa en una balanza analítica (Mettler AT250, Suiza) con una precisión de ± 0.0002 g, usando agua destilada y desionizada, como disolvente, obtenida con un desionizador (Millipore, Ríos-Di UV3)

Tabla 5.1. Componentes del proceso de microencapsulación

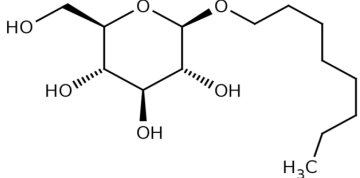
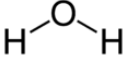
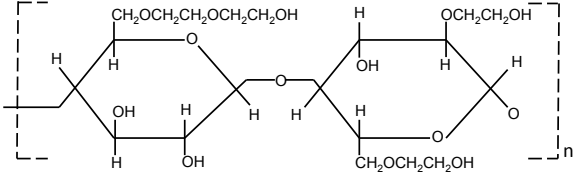
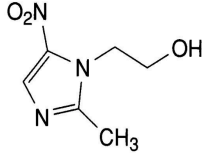
Función en la Encapsulación	Reactivo	Estructura Química
Tensoactivo	Octil-β-D-glucopiranosido OGP	
Disolvente	Agua A	
Polímero	Hidroxietil-celulosa HEC	
Fármaco	Metronidazol MET	

Tabla 5.2. Materiales usados en el proceso experimental

Nombre	Abreviatura	Fórmula empírica	M / (g mol ⁻¹)	Pureza Fracción masa
Octil-β-D-glucopiranosido	OGP	C ₁₄ H ₂₈ O ₆	292.369 ± 0.003	>0.99
Hidroxietil-celulosa	HEC	[C ₆ H ₇ O ₂ (OH) ₃ ⁻ x(OCH(OH)CH ₃)x]n	335329.3 ^a ± 1.5	>0.99
Metronidazol	MET	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃	171.154 ± 0.001	>0.99

^a La masa molar promedio para el HEC fue determinada mediante un viscosímetro de tubo capilar Cannon de tamaño # OB en el laboratorio de Biofísicoquímica por Xelhua Marcos Benitez

5.2 SISTEMAS USADOS EN LOS DIFERENTES EXPERIMENTOS

En la Tabla 5.3 se enlistan los sistemas estudiados en cada uno de los experimentos realizados mediante la técnica de ITC.

Tabla 5.3. Experimentos realizados

Número de Experimento	Sistema	Celdas		Jeringas	
		Referencia	Muestra	Referencia	Muestra
1	(OGP+A)	(A)	(A)	(A)	(OGP+A)
2	HEC+(OGP+A)	(HEC+A)	(HEC+A)	(A)	(OGP+A)
3	MET+(OGP+A)	(A)	(A)	(A)	MET+(OGP+A)
4	HEC+(MET+OGP+A)	(HEC + A)	(HEC + A)	(A)	MET+(OGP+A)
5	(MET+HEC+A)+ (OGP+A)	(HEC+MET)	(HEC+MET)	(A)	(OGP+A)

5.3 TÉCNICAS EXPERIMENTALES

5.3.1 Medidas de calorimetría de titulación isotérmica

Fundamentos teóricos y funcionamiento del equipo.

Las mediciones de calorimetría se realizaron mediante el uso del calorímetro Thermal Activity Monitor (TAM, Thermometric, Suecia), que funciona mediante la técnica de calorimetría de titulación isotérmica (ITC). Esta técnica mide directamente el calor liberado o absorbido en una reacción química. El calorímetro está equipado con un módulo amplificador nanowatt 2201 con una precisión de menos de $\pm 2 \mu\text{J}$ y con una exactitud de menos del 4%. Utiliza un sistema de microrreacción de 4 mL y una bomba para jeringa con caja de control. Este calorímetro utiliza la configuración diferencial, en la cual una de las celdas actúa como celda de reacción y la otra como referencia. Los efectos térmicos que se producen en cada una de las celdas se detecta por el correspondiente sensor o termopila, ambos sensores se conectan en oposición, así los efectos comunes accidentales o no deseados que se produzcan con la misma amplitud y velocidad en ambas celdas, se cancelan. Por otro lado, las termopilas del semiconductor en estos microcalorímetros son elementos Peltier (Fig. 5.1). En estos elementos se lleva a cabo el efecto Peltier, el cual consiste en hacer pasar una corriente por un circuito compuesto de materiales diferentes cuyas uniones están a la misma temperatura, para lograr una diferencia de temperatura en las uniones, se trata de un efecto inverso al Seebeck (consiste en generar corriente eléctrica sometiendo la unión de 2 metales diferentes a una diferencia de temperaturas). En el efecto Peltier, se absorbe calor en una unión y se desprende en la otra¹.

El TAM calcula la resta de la entalpía de dilución de la solución inyectada a partir de la entalpía total del proceso por medio de una titulación simultánea. Esta corrección se hace ya sea simultáneamente o por separado, dependiendo de la solubilidad de los productos químicos en el disolvente; en algunos casos se emplean ambos métodos con el fin de probar la reproducibilidad. Los inyectores, así como la recopilación de datos de valoración son controlados por una computadora². Su estabilidad a más de 24 horas es mejor que $\pm 1 \text{ mK}$ en el rango de temperatura de 293.15 K a 423.15 K.

El TAM maneja sensibilidades entre 3 y 3000 μW . Está diseñado para detectar tanto procesos exotérmicos como endotérmicos. El funcionamiento del calorímetro está basado en el principio de flujo de energía. Este calor se mide directamente a presión constante. La técnica proporciona simultáneamente la estequiometría y el cambio de entalpía del proceso. A partir de estos datos se pueden calcular los cambios de entropía y de energía de Gibbs, empleando las ecuaciones (4.6) y (4.7), que se encuentran explicadas en el capítulo IV de este trabajo.

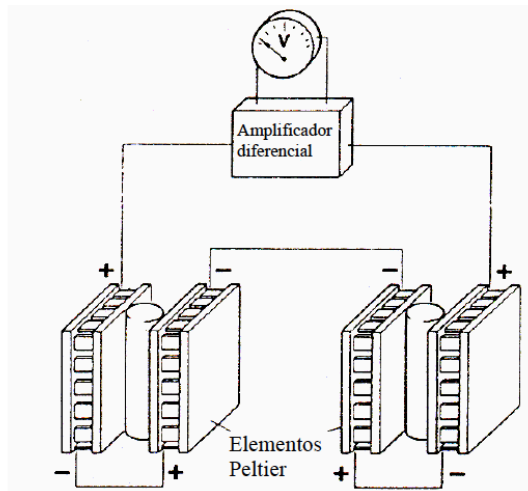


Figura 5.1. Elementos Peltier

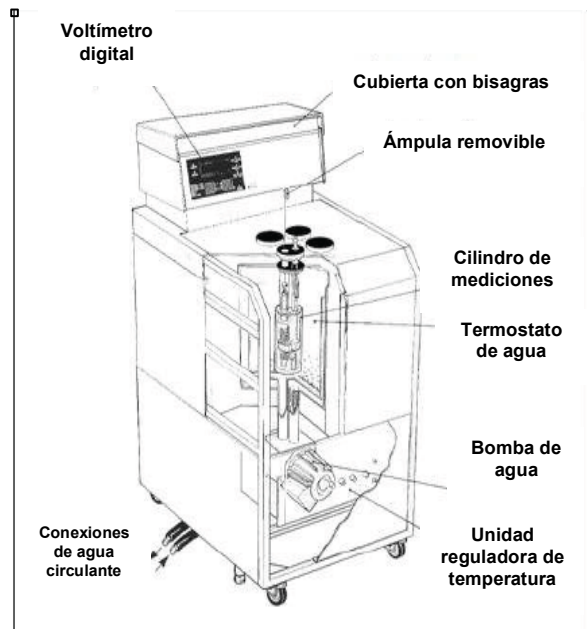


Figura 5.2. Calorímetro TAM

Procedimiento:

Se titularon soluciones acuosas de diferentes concentraciones de HEC con una solución acuosa de $(25 \pm 0.1) \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$ de OGP (considerando que la densidad del agua es $1 \times 10^{-3} \text{ kg m}^{-3}$), aproximadamente diez veces su CMC, a $298.118 \pm 0.004 \text{ K}$. Para los sistemas que contienen el fármaco, la concentración de MET fue de $(2.3 \pm 0.1) \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$; esta misma solución fue utilizada más adelante para valorar las diferentes concentraciones de HEC. Se estudiaron cinco tipos diferentes de sistemas, tal como se muestra en la Tabla 5.3. La figura 5.3 se muestra las condiciones bajo las cuales se realizaron los experimentos para los sistemas (OGP+A), HEC+(OGP+A), MET+(OGP+A), HEC+(MET+OGP+A). Para los sistemas 1 y 2, se hicieron 50 titulaciones de 25 μl cada una, mientras que para los sistemas de 3 y 4, se hicieron 30 titulaciones de 25 μl cada una. En todos los experimentos la concentración de OGP fue de $(25 \pm 0.1) \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$, sin embargo, en los experimentos número 2 y 4 se varió la concentración de HEC $[(0.30 - 7.46) \pm 0.03] \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$.

Las incertidumbres en todos los casos fueron calculadas de acuerdo a los lineamientos del Bureau International des Poids et Mésures (BIPM) de París, bajo la supervisión del Dr. Gerardo Omar Hernández Segura^{3,4}.

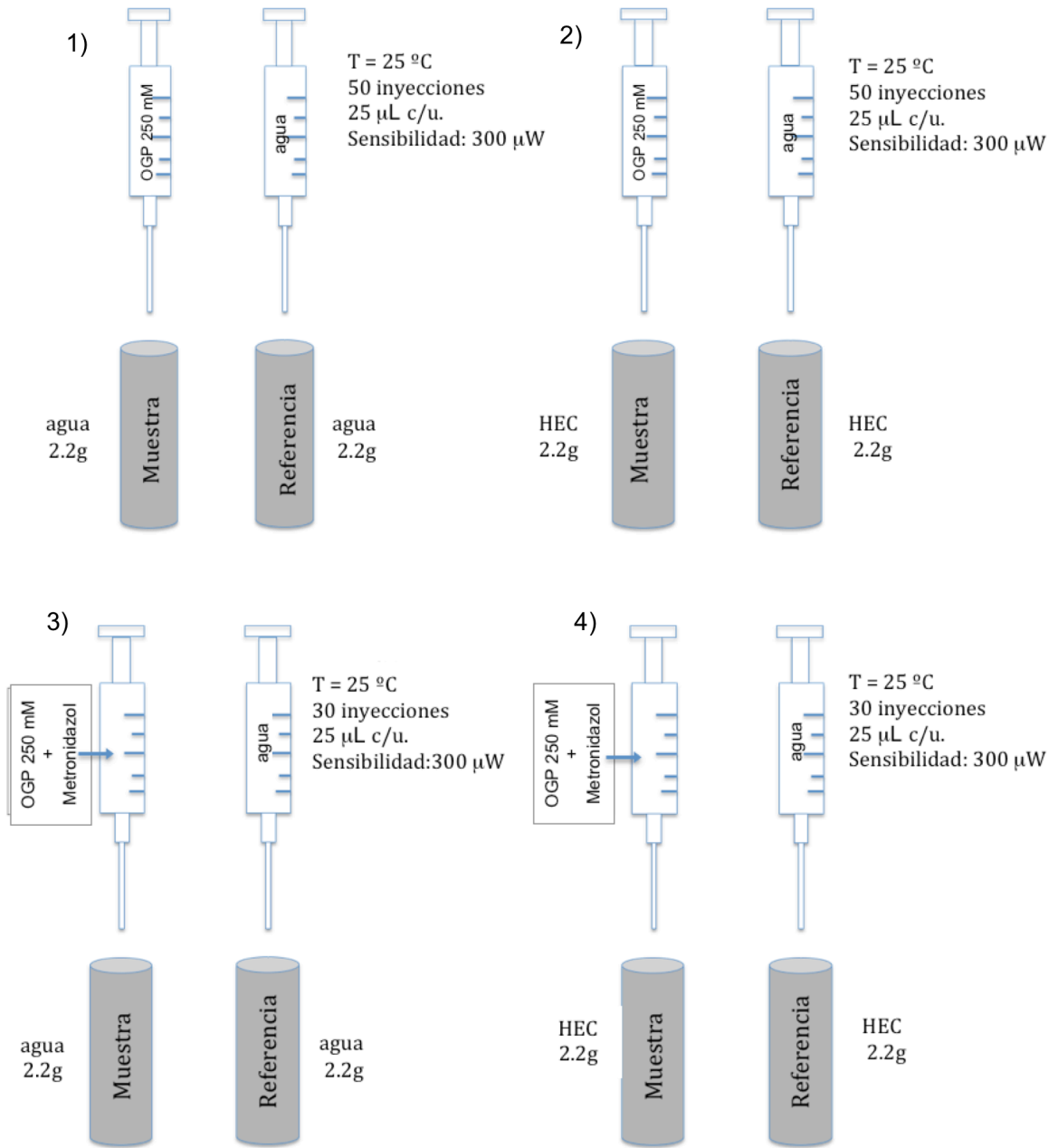


Figura 5.3. Experimentos realizados: a) (OGP + A), b) HEC + (OGP + A), c) MET + (OGP + A), d) HEC + (MET + OGP + A)

PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

En el artículo de S. Dai y K.C. Tam "Isothermal Titration Calorimetry Studies of Binding Interactions between Polyethylene Glycol and Ionic Surfactants" J. Phys. Chem. B, 2001, 105, 10759-10763 ⁵, se estudió el sistema formado por el dodecil sulfato de sodio (SDS) y polietilenglicol (PEG), en este artículo, sus autores hicieron un termograma y un diagrama para el sistema mencionado anteriormente, usando los resultados obtenidos mediante calorimetría de titulación isotérmica (ITC). En este artículo ellos proponen que algunos de los parámetros obtenidos se pueden interpretar como concentraciones: CAC, CMC y C₂. La CAC o concentración de agregación crítica es la concentración donde la superficie está saturada por el tensoactivo, se inicia la formación de micelas y las cadenas de polímero empiezan a interactuar con el tensoactivo. La CMC_{MM} o concentración micelar crítica de micelas mixtas es la concentración en la cual el polímero empieza a envolver a las micelas y hay formación de micelas mixtas. La C₂ o concentración de saturación es la concentración en la cual el polímero se hincha con las micelas. La CMC_{ML} o concentración micelar crítica de micelas libres es la concentración en la cual las micelas libres de polímero se forman en presencia de micelas mixtas. Esta interpretación se muestra en las figuras 5.4 a y b.

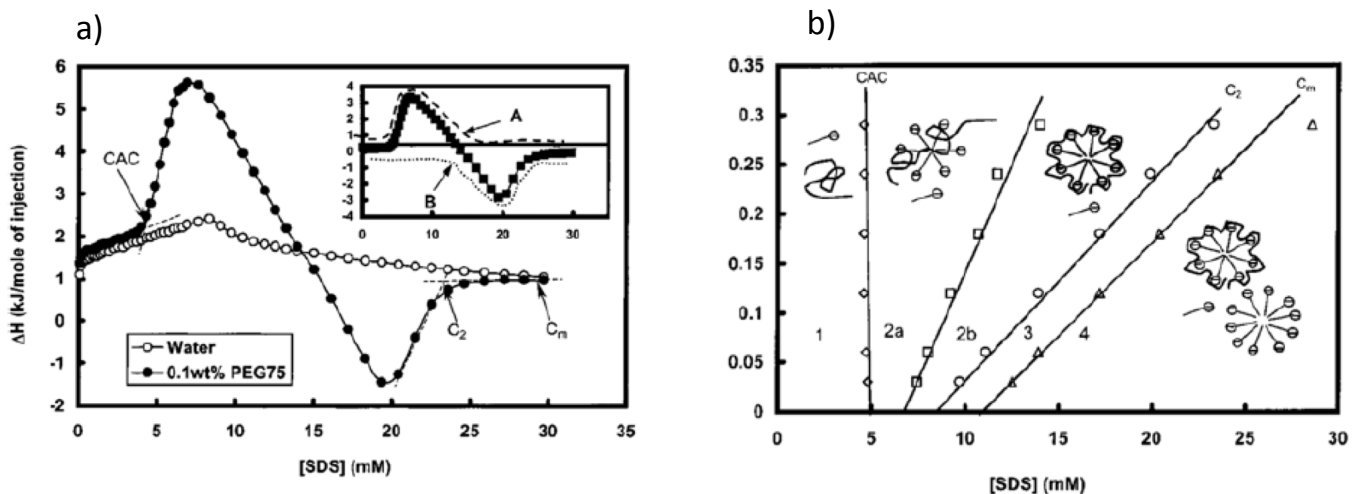


Fig 5.4 a y fig. 5.4 b. Termograma del sistema PEG-SDS y diagrama del sistema PEG-SDS. J. Phys. Chem. B, 2001, 105, 10759-10763.

Con base al artículo de Tam y Dai, se propuso hacer un termograma y un diagrama similares a los de las figuras anteriores, pero para los sistemas (OGP+A), HEC+(OGP+A), MET+(OGP+A) y HEC+(MET+OGP+A), mediante los resultados obtenidos por calorimetría de titulación isotérmica. Una vez obtenido el termograma, se hizo la interpretación para cada una de las concentraciones CAC, CMC_{MM}, y C₂. Los diagramas se muestran en el capítulo VI. Resultados y discusión (6.1 Calorimetría de titulación isotérmica).

5.3.2 Medidas de tensión superficial

Fundamentos teóricos y funcionamiento del equipo.

El método de gota pendiente para la determinación de la tensión superficial se basa en suspender una gota del líquido muestra en la punta de un capilar. Con una cámara acoplada al equipo se toma una fotografía de perfil de la gota formada (Fig. 5.7). Se deja caer una gota de un líquido contenido en un capilar. El perfil de la gota está determinado por dos fuerzas: la fuerza de gravedad que jala la gota hacia abajo, y la segunda fuerza es la tensión superficial que intenta darle una forma esférica a la gota para disminuir su superficie (Fig 5.6). El cambio en la curvatura de la gota es una medida del equilibrio entre estas dos fuerzas, el cual es descrito por la ecuación de Young-Laplace para casos no esféricos en un campo gravitatorio (explicada en el capítulo 4 de este trabajo)^{6,7}.

Las mediciones de tensión superficial se realizaron mediante el uso del tensiómetro de gota pendiente (OCA 20, DataPhysics Instruments, Germany). El tensiómetro de gota pendiente está conformado por una base sobre la que se yergue un marco fijo que funge como carril para una barrera móvil y como soporte de un cubo de acrílico desmontable. Por el cubo circula el líquido termostático y en él se coloca una jeringa de vidrio que contiene la muestra. La barrera móvil es la encargada de presionar el émbolo de la jeringa; su ascenso y descenso se gobiernan desde la unidad de control. Sobre la base también descansa una cámara provista con un detector óptico en la que se reciben las gotas en una celda de cuarzo que puede retirarse para su lavado. El líquido termostático circula por esta cámara. Para mantener la temperatura constante se usa un baño con agua que tiene una sensibilidad de 1 K. La temperatura se mide con un termómetro con sensibilidad de 0.01 K⁸.

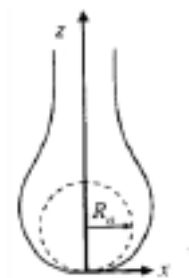


Figura 5.6.Perfil de la gota en la boquilla del capilar

Procedimiento:

Se hicieron mediciones de tensión superficial dinámica para los sistemas: (OGP+A), (HEC+A) y HEC+(OGP+A) por el método de gota pendiente variando la concentración de HEC $[(0.30 - 7.46) \pm 0.03] \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$. Las mediciones se hicieron a $298.118 \pm 0.004 \text{ K}$.

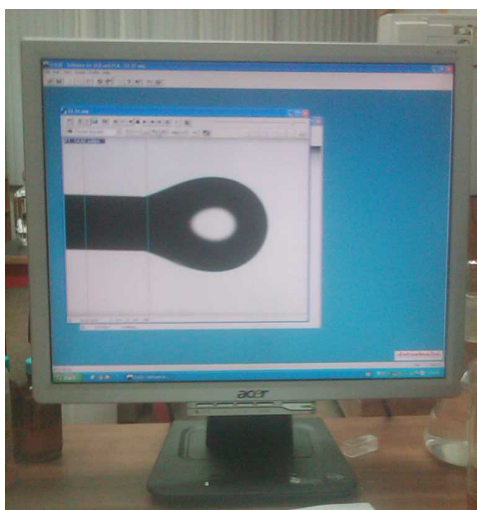


Figura 5.7. Imagen de la gota pendiente

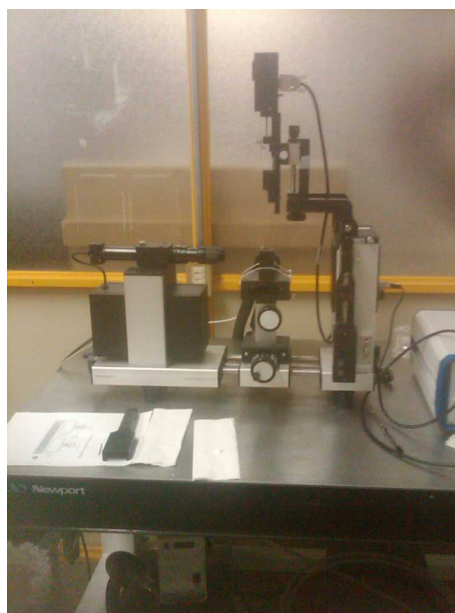


Figura 5.8. Tensiómetro de gota pendiente

5.3.3 Medidas de tamaño de partícula

Fundamentos teóricos y funcionamiento del equipo.

Se hicieron mediciones de tamaño de partícula en el equipo Nanosizer ZS, Malvern Instruments, el cual lleva a cabo la medición mediante la técnica de dispersión dinámica de la luz (DLS), conocida también como espectroscopia de fotocorrelación o dispersión cuasielástica, que es ampliamente utilizada para la caracterización de sistemas coloidales, nanopartículas, suspensiones, emulsiones, polímeros en disolución, etc.

Su fundamento teórico se basa en la teoría de dispersión de Rayleigh (para partículas pequeñas y esféricas), la teoría de Mie (partículas esféricas de tamaño superior a la longitud de onda) y la teoría de Stokes-Einstein (la cual no considera la estructura molecular sino las fluctuaciones del índice de refracción). Permite obtener información dinámica de las partículas coloidales que se mueven al azar (movimiento browniano) como el coeficiente de difusión y el radio hidrodinámico⁹.

La dispersión de Rayleigh es la dispersión de la luz a través de partículas con diámetros mucho menores que la longitud de onda de la luz incidente.

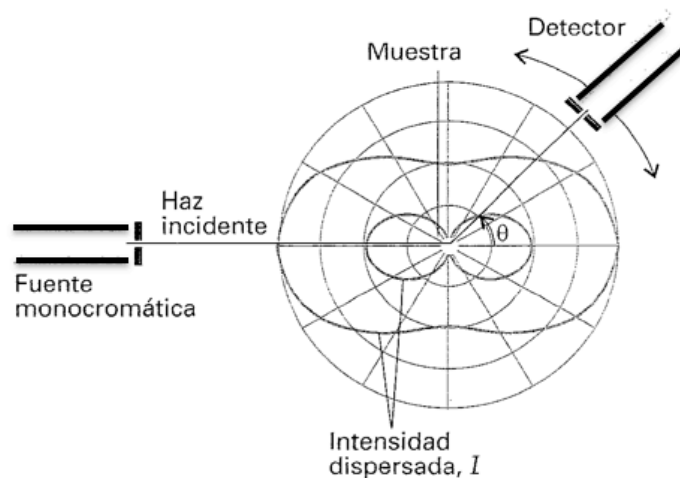


Figura 5.9. Dispersión de Rayleigh¹⁰

Un gran número de moléculas en disolución resulta en fluctuaciones en la intensidad de la luz que dependen del coeficiente de difusión D , el cual está dado por la ecuación (5.1) que es la ecuación de Stokes-Einstein para la difusión de una partícula esférica. Esta ecuación establece que el coeficiente de difusión depende de la viscosidad del medio, el tamaño de la partícula y la temperatura. Esta forma de la ecuación de Stokes-Einstein es aplicable a la difusión en disolución, cuando el radio de la partícula que se difunde es significativamente mayor que el radio de una partícula líquida (fase líquida).

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r} \quad (5.1)$$

Donde k es la constante de Boltzmann, T es la temperatura, η es la viscosidad y r es el radio de la partícula¹¹.

La dispersión dinámica de la luz constituye una herramienta analítica de gran ayuda para realizar controles de producción y de calidad, así como para medir con gran precisión el tamaño de las partículas. El nanosizer utiliza un programa de computadora para dar el diámetro promedio de la partícula¹².

Procedimiento:

Las mediciones se hicieron para los sistemas: (OGP+A), HEC+(OGP+A), MET+(OGP+A), HEC+(MET+OGP+A), (MET+HEC+A)+(OGP+A) a $298.118 \pm 0.004\text{K}$. La concentración de OGP fue $(4.3 \pm 1.1) \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$ (casi el doble de la CMC), la concentración de HEC fue $(1.70 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ y la concentración de MET fue $(2.3 \pm 0.1) \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$.



Figura 5.10. Nanosizer ZS

5.3.4 MEDIDAS DE REOLOGÍA

Fundamentos teóricos y funcionamiento del equipo.

Se hicieron pruebas de corte angular oscilatorio de barrido de frecuencia por duplicado, se hizo un barrido de frecuencias en un intervalo lineal (0.1 a 100 rad s⁻¹). para medir propiedades viscoelásticas lineales, manteniendo constante la deformación (%) dentro de la zona de viscoelasticidad lineal, con la finalidad de observar el comportamiento de los módulos G' y G'' en cierto intervalo de frecuencia (s⁻¹). Las pruebas fueron realizadas en un reómetro ARES-RFS III (TA Instruments, EUA) con una geometría Couette. El funcionamiento del reómetro de cilindros concéntricos, también conocido como réometro de Couette, se basa en la rotación de un cilindro colocado en el interior de otro cilindro de mayor diámetro. El fluido se coloca entre los cilindros y se mide el torque necesario para producir en el flujo una velocidad de rotación constante. Su principal ventaja se debe a su gran área superficial lo cual permite trabajar con muestras de fluidos de baja viscosidad, así mismo las muestras requeridas son relativamente pequeñas.

El reómetro ARES-RFS III cuenta con cilindros concéntricos de doble pared cuyas dimensiones son 27.94 mm de diámetro interior de la copa, 29.50 mm de diámetro interior del cilindro interno, 32 mm de diámetro exterior del cilindro externo, 34 mm de diámetro exterior de la copa y un espacio anular vertical de 1 mm. Las pruebas que se realizaron fueron estacionarias y dinámicas, a una temperatura constante regulada de 25 ± 0.1 °C. Las mediciones fueron realizadas en el laboratorio del Dr. Alberto Tecante Coronel por la Ing. Mariana Ramírez Gilly

Procedimiento:

Las mediciones se hicieron para los sistemas: HEC+(OGP+A), HEC+(MET+OGP+A), para las concentraciones: [(0.60, 1.19, 1.49, 2.09, 5.97 y 7.46) ± 0.03]x10⁻⁵ mol kg⁻¹.

Pruebas estacionarias:

Se examinó el comportamiento de flujo para frecuencias de 0.1 a 100 rad s⁻¹.

Pruebas dinámicas

Para las pruebas dinámicas, primero se localizó la zona de viscoelasticidad lineal mediante un barrido de deformación (γ). En la zona de viscoelasticidad se realizaron los barridos de frecuencia sobre la zona lineal en el intervalo de frecuencia angular de 0.1 a 100 rad s⁻¹.



Figura 5.11. Reómetro ARES-RFS III

5.4 REFERENCIAS

- ✓ [1] Manual del TAM (Thermal Activity Monitor) Thermometric, Suecia
- ✓ [2] ALVAREZ-LOPEZ, E; PEREZ-CASAS, S. “Thermodynamics of the interaction between antihistamines with native and hydroxypropyl-cyclodextrin derivatives in aqueous solutions”. J. Chem. Thermodynamics. 67 (2013) 197-202.
- ✓ [3] Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM 100), Evaluation of measurement data_Guide to the expression of uncertainty measurement, 1st ed., Bureau International des Poids et Mésures (BIPM), Paris, 2008, pp. 25–27.
- ✓ [4] Ellison, S.L.R.; Rosslein, M. Williams, A Eurachem/Citac Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, 2nd ed., 2000, p. 4–11.
- ✓ [5] DAI, S and Tam, K. C. “Isothermal Titration Calorimetry Studies of Binding Interactions between Polyethylene Glycol and Ionic Surfactants” J. Physical Chemistry B, 2001, 105, 10759-10763.
- ✓ [6] VIADES-TREJO, J; GRACIA-FADRIQUE, J.” Curvatura y Termodinámica”. Educación Química. UNAM 18, 122-126 (2007).
- ✓ [7] LOZOYA COLINAS, A. “Tensión superficial dinámica y cinética de la absorción de la triosafosfato isomerasa de tres especies”. Tesis de maestría. Facultad de Química. UNAM, (2013).
- ✓ [8] Manual del Tensiómetro DataPhysics OCA 20, Instruments, Alemania.
- ✓ [9] A Basic Guide to Particle Characterization. Malvern Instruments Worldwide (2012)
- ✓ [10] ATKINS, P. “Physical Chemistry”. Seventh edition. Ed. Freeman (2002).
- ✓ [11] ENGEL, T; REID, P. “Physical Chemistry”. Third Edition. Ed. Pearson (2013).
- ✓ [12] Manual del Nanosizer ZS, Malvern Instruments, Reino Unido.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 CALORIMETRÍA DE TITULACIÓN ISOTÉRMICA

6.1.1 Medidas de calorimetría de titulación isotérmica

Se hicieron 5 experimentos, como se muestran en la tabla 6.1

Tabla 6.1 Experimentos realizados en calorimetría de titulación isotérmica

Número de Experimento	Sistema
1	(OGP+A)
2	HEC+(OGP+A)
3	MET+(OGP+A)
4	HEC+(MET+OGP+A)
5	(MET+HEC+A)+(OGP+A)

La figura 6.1 representa una curva sigmoide, cuya ecuación es la (6.1). En esta figura, las regiones I y III son rectas con pendiente igual a cero y la región II presenta un punto de inflexión. La ecuación de la curva sigmoide fue ajustada a los resultados obtenidos y está disponible en el software OriginPro 8.5 bajo el nombre de ecuación de Boltzmann. En esta ecuación se interpreta el punto de inflexión como la CMC y a la diferencia entre los coeficientes A_1 y A_2 como el ΔH_{desmic} .

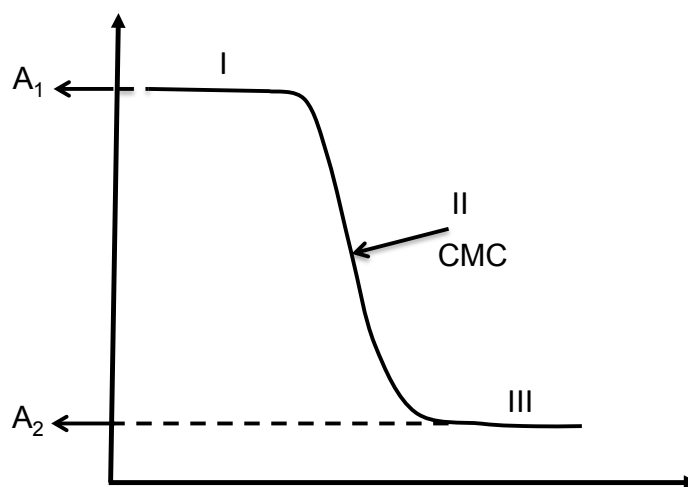


Fig. 6.1. Curva sigmoide

$$Q = \frac{A_1 - A_2}{1 + \exp((x-x_0)/dx)} + A_2 \quad (6.1)$$

La ecuación (6.2) corresponde a la dilución de los monómeros del tensoactivo agregados en las primeras inyecciones y la ecuación (6.3) corresponde a la dilución de los micelas inyectadas después de alcanzar la CMC. Al combinar ambas ecuaciones con la ecuación (6.1) se obtiene la ecuación (6.4), que corresponde a la ecuación de Boltzmann modificada, que ya había sido usada en trabajos anteriores². Las ecuaciones (6.2) y (6.3) corresponden a las rectas con pendiente diferente de cero que se observan en la figura 6.2.

$$Q_{\max} = \frac{A_1 - A_{10}}{cmc - dx} x + A_{10} \quad (6.2)$$

$$Q_{\min} = \frac{A_2 - A_{20}}{cmc + dx} x + A_{20} \quad (6.3)$$

$$Q = \frac{\left(\frac{A_1 - A_{10}}{cmc - dx} x + A_{10}\right) - \left(\frac{A_2 - A_{20}}{cmc + dx} x + A_{20}\right)}{1 + \exp\left(\frac{[S]_j - cmc}{dx}\right)} + \left(\frac{A_2 - A_{20}}{cmc + dx} x + A_{20}\right) \quad (6.4)$$

En la ecuación (6.4), A_{10} es el ΔH a una concentración cero de OGP; este valor disminuye con cada titulación hasta A_1 . Hay un aumento de la pendiente entre $(cmc - dx)$ y $(cmc + dx)$, incluyendo un punto de inflexión interpretado como la CMC. Después de $(cmc + dx)$ la pendiente disminuye hasta A_{20} . A_{10} es el calor inicial de la primera titulación donde todas las micelas se están dissociando, A_1 es el calor al inicio de la formación de micelas, A_2 es el calor cuando ya no se disocian las micelas y A_{20} es el valor de la ordenada al origen de la recta inferior como se puede ver en la figura 6.2.²

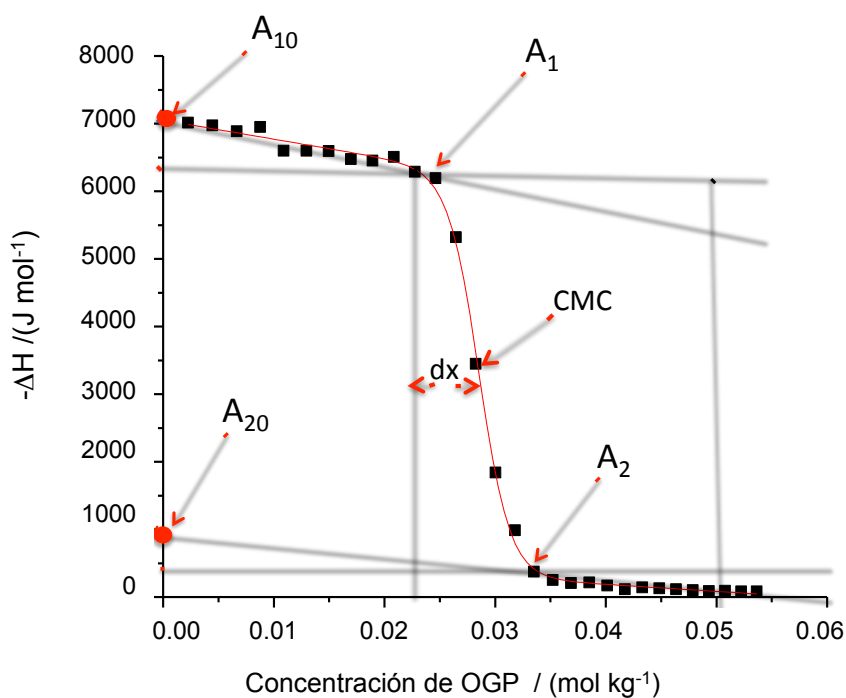


Fig. 6.2 Coeficientes A_1 , A_{10} , A_2 , A_{20} obtenidos a partir de la ecuación de Boltzmann modificada

El experimento 1 es la repetición de la titulación del sistema (OGP+A) con la finalidad de corroborar la CMC y el ΔH de desmicelización ($\Delta H_{\text{desmic.}}$) reportado anteriormente¹. El termograma correspondiente se muestra en la figura 6.3 (a). En los experimentos 2, 3 y 4 se observó un cambio en la pendiente a bajas concentraciones de OGP, como se muestra en las figuras 6.3(b), 6.3(c) y 6.3(d), respectivamente; en consecuencia, fue necesario usar la ecuación de Boltzmann modificada (6.4). En el experimento 5 se observó separación de fases y por lo tanto no se obtuvo el termograma.

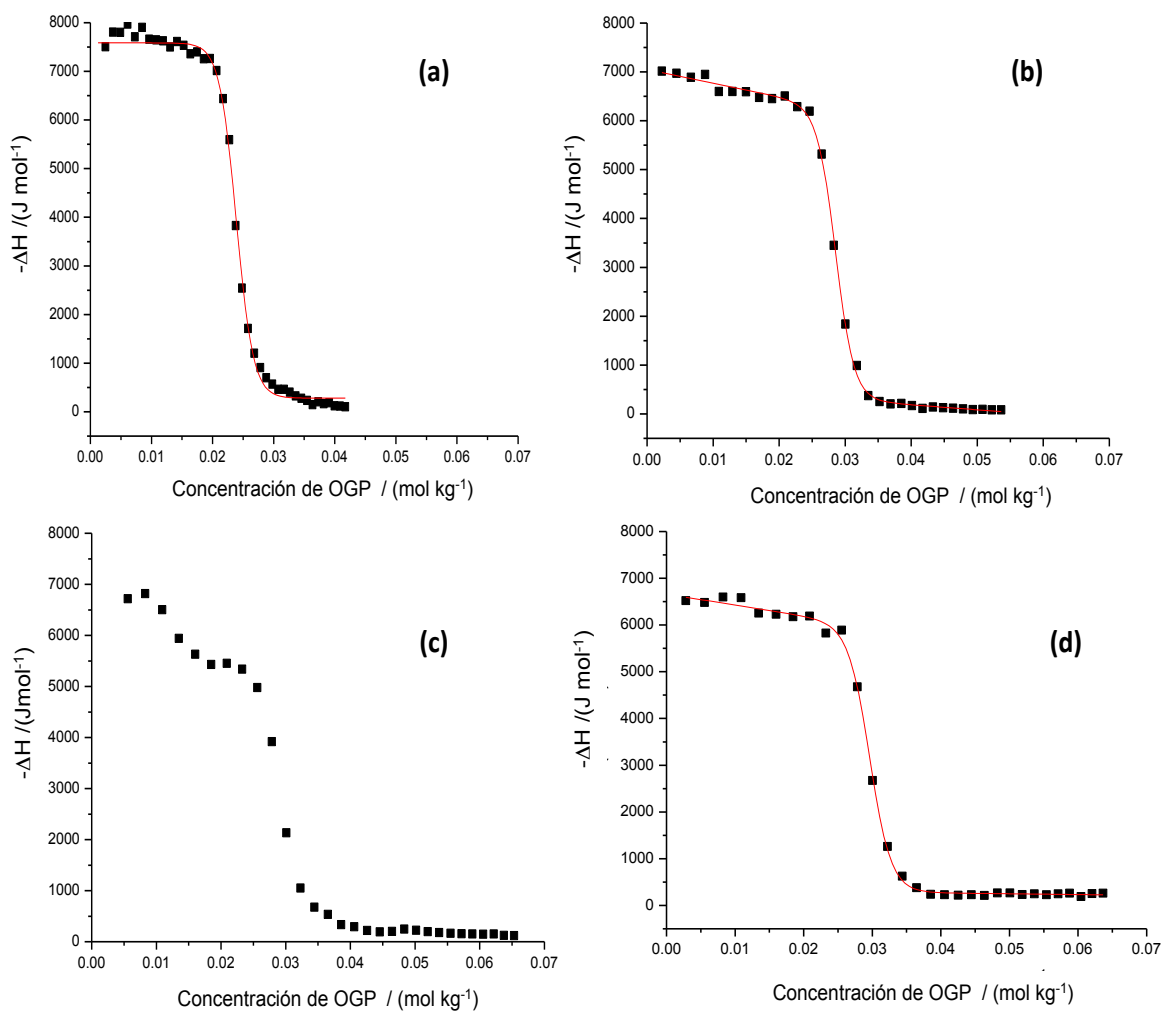


Fig. 6.3. Termogramas para los sistemas: a) (OGP+A); b) HEC+(OGP+A); c) MET+(OGP+A); d) HEC+(OGP+MET+A).

Con base en el artículo de S. Dai y K.C. Tam. J. Phys. Chem. B, 2001, 105, 10759-10763³, se propuso hacer un termograma y un diagrama similares a los del artículo, pero para los sistemas (OGP+A), HEC+(OGP+A), MET+(OGP+A) y HEC+(MET+OGP+A), mediante los resultados obtenidos por calorimetría de titulación isotérmica. Una vez obtenido el termograma, se hizo la interpretación para cada una de las concentraciones CAC, CMC_{MM}, y C₂. La explicación del artículo se encuentra en el capítulo V. Metodología experimental (apartado 5.3.2). De acuerdo a la interpretación de Tam y Dai, la CAC o concentración de agregación crítica es la concentración donde la superficie está saturada por el tensoactivo, se inicia la formación de micelas y las cadenas de polímero empiezan a interactuar con el tensoactivo. La CMC_{MM} o concentración micelar crítica de micelas mixtas es la concentración en la cual el polímero empieza a envolver a las micelas y hay formación de micelas mixtas. La C₂ o concentración de saturación es la concentración en la cual el polímero se hincha con las micelas. La CMC_{ML} o concentración micelar crítica de micelas libres es la concentración en la cual las micelas libres de polímero se forman en presencia de micelas mixtas, estos arreglos moleculares se muestran esquemáticamente en la figura 6.4.

La CAC, la CMC_{MM}, la C₂ y el ΔH_{desmic} se obtuvieron a partir de los coeficientes de la ecuación de Boltzmann modificada, los cuales se presentan en las tablas 6.2, 6.3 y 6.4. A partir de la figura 6.2 y tomando en cuenta la definición de cada concentración y el artículo de S. Dai y K.C. Tam, se hace una propuesta de cómo se pueden relacionar cada uno de los coeficientes (A_1 , x_0 y A_2) con cada una de las concentraciones (CAC, CMC_{MM} y C₂) respectivamente. Esta propuesta se muestra en la figura 6.4. Cabe mencionar que la propuesta de relacionar la CMC con el punto de inflexión, ya se había hecho en trabajos anteriores como es el caso del artículo: "On the Characterization of Host-Guest Complexes: Surface Tension, Calorimetry, and Molecular Dynamics of Cyclodextrins with a Non-ionic Surfactant". J. Phys. Chem. B 111(2007) 4383–4392.¹

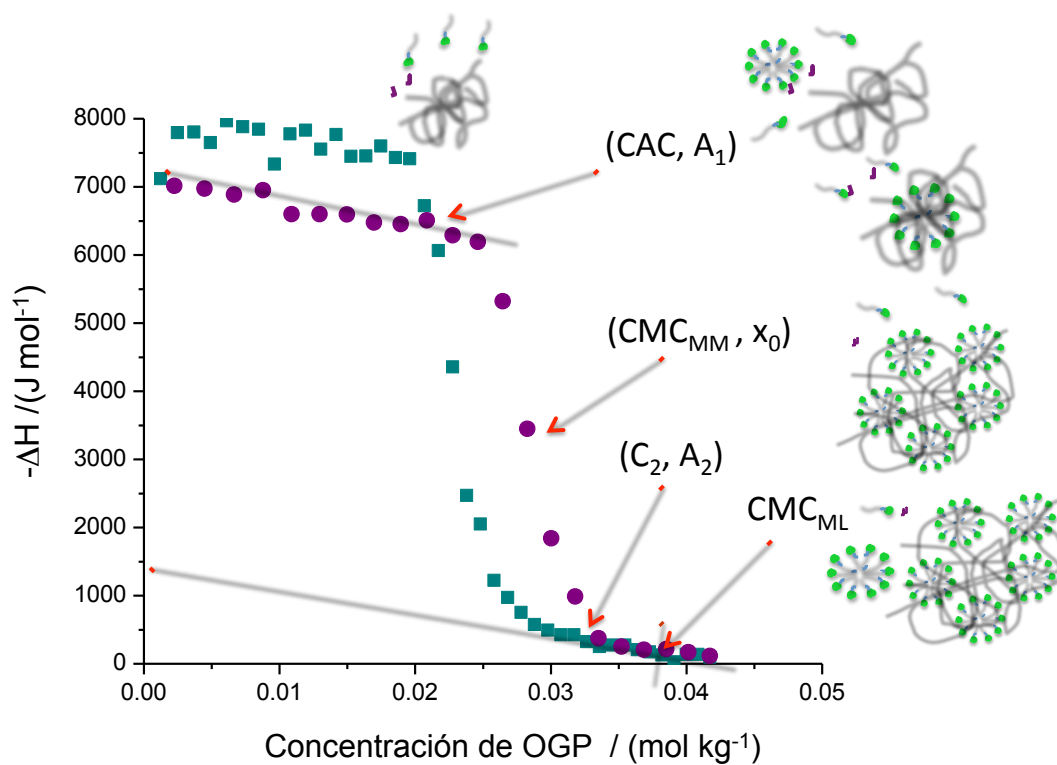


Fig. 6.4. Relación entre los coeficientes de la ecuación de Boltzmann modificada y las diferentes concentraciones CAC, CMC_{MM} , C_2 y CMC_{ML} para los sistemas (OGP+A) (●) y HEC+(OGP+A) [$(4.48 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$] (■)

Tabla 6.2

La concentración de agregación crítica (CAC), la concentración micelar crítica de micelas mixtas (CMC_{MM}) y la concentración de saturación (C₂) para el sistema HEC+(OGP+A) a diferentes concentraciones iniciales de HEC ([HEC]₀).

[HEC] ₀	CAC		CMC _{MM}		C ₂	
[HEC] ₀ × 10 ⁵ /mol kg ⁻¹	OGP × 10 ² /mol kg ⁻¹	^a HEC × 10 ⁵ /mol kg ⁻¹	OGP × 10 ² /mol kg ⁻¹	^a HEC × 10 ⁵ /mol kg ⁻¹	OGP × 10 ² /mol kg ⁻¹	^a HEC × 10 ⁵ /mol kg ⁻¹
0.0	2.1 ± 1.0	0.0	2.30 ± 0.01	0.0	3.0 ± 0.6	0.0
0.30 ± 0.03	2.0 ± 1.3	0.3	2.62 ± 0.01	0.3	3.1 ± 0.4	0.3
0.60 ± 0.03	2.2 ± 3.1	0.5	2.55 ± 0.01	0.5	2.9 ± 0.2	0.5
0.90 ± 0.03	2.1 ± 0.6	0.8	2.62 ± 0.01	0.5	3.0 ± 0.1	0.8
1.19 ± 0.03	2.4 ± 2.0	1.1	2.85 ± 0.01	1.2	3.4 ± 0.3	1.0
1.49 ± 0.03	2.2 ± 2.0	1.4	2.99 ± 0.01	1.3	3.8 ± 0.1	1.3
2.09 ± 0.03	2.2 ± 2.9	1.9	2.71 ± 0.01	1.9	3.3 ± 0.9	1.8
2.39 ± 0.03	2.2 ± 5.4	2.2	2.86 ± 0.01	2.1	3.5 ± 0.9	2.1
2.99 ± 0.03	2.1 ± 7.4	2.7	2.86 ± 0.01	2.6	3.2 ± 0.8	2.6
3.88 ± 0.03	2.2 ± 1.5	3.5	2.70 ± 0.01	3.5	3.4 ± 0.1	3.4
4.48 ± 0.03	2.3 ± 2.2	4.1	2.86 ± 0.01	4.0	3.4 ± 0.6	3.9
5.97 ± 0.03	2.0 ± 7.5	5.5	2.47 ± 0.01	5.4	3.2 ± 0.1	5.2
7.46 ± 0.03	2.6 ± 6.3	6.7	3.13 ± 0.01	6.5	3.7 ± 0.1	6.3

^a El cálculo de las incertidumbres para las concentraciones de HEC, implica la utilización de una interpolación lineal que trae como resultado la obtención de valores grandes de incertidumbres; el análisis mediante ANOVA se aplicó para validar el método utilizado^{4,5}.

Tabla 6.3

La concentración de agregación crítica (CAC), la concentración micelar crítica de micelas mixtas (CMC_{MM}) y la concentración de saturación (C₂) para el sistema HEC+(MET+OGP+A) a diferentes concentraciones iniciales de HEC ([HEC]₀)

[HEC] ₀	CAC			CMC _{MM}			C ₂		
[HEC] ₀ x10 ⁵ / mol kg ⁻¹	OGPx10 ² /mol kg ⁻¹	^a HECx10 ⁵ /mol kg ⁻¹	METx10 ³ /mol kg ⁻¹	OGPx10 ² /mol kg ⁻¹	^a HECx10 ⁵ /mol kg ⁻¹	METx10 ³ /mol kg ⁻¹	OGPx10 ² /mol kg ⁻¹	^a HECx10 ⁵ /mol kg ⁻¹	METx10 ³ /mol kg ⁻¹
0.0	-	-	-	1.29 ± 0.04	-	23 ± 1.0	-	-	-
0.0	-	-	-	2.90 ± 0.01	-	23 ± 1.0	-	-	-
0.30 ± 0.03	2.0 ± 1.5	0.3	1.9 ± 0.2	2.72 ± 0.01	0.3	0.2 ± 0.0	4.1 ± 1.1	0.3	0.2 ± 0.3
0.60 ± 0.03	2.3 ± 1.9	0.5	0.2 ± 0.2	2.91 ± 0.02	0.5	2.7 ± 0.3	3.7 ± 0.5	0.5	3.5 ± 0.3
0.90 ± 0.03	2.3 ± 4.4	0.8	2.1 ± 0.2	2.92 ± 0.01	0.8	2.7 ± 0.3	3.7 ± 0.1	0.8	3.5 ± 0.3
1.19 ± 0.03	2.3 ± 1.7	1.1	2.1 ± 0.2	2.90 ± 0.01	1.1	2.7 ± 0.3	3.7 ± 0.2	1.0	3.5 ± 0.3
1.49 ± 0.03	2.1 ± 2.6	1.4	2.0 ± 0.2	2.84 ± 0.01	1.3	2.6 ± 0.2	3.6 ± 0.1	1.3	3.4 ± 0.4
2.09 ± 0.03	1.8 ± 1.7	1.9	1.7 ± 0.2	2.96 ± 0.01	1.8	2.8 ± 0.3	3.8 ± 0.4	1.8	3.5 ± 0.3
2.39 ± 0.03	2.0 ± 4.4	2.2	1.9 ± 0.2	2.71 ± 0.01	2.1	2.5 ± 0.3	4.0 ± 0.2	2.0	3.8 ± 0.4
2.99 ± 0.03	2.3 ± 7.5	2.7	2.2 ± 0.2	2.88 ± 0.02	2.6	2.7 ± 0.2	3.9 ± 0.1	2.5	3.6 ± 0.3
3.88 ± 0.03	2.7 ± 1.6	3.5	2.8 ± 0.3	3.35 ± 0.02	3.4	3.1 ± 0.3	4.3 ± 5.9	3.2	4.0 ± 0.3
4.48 ± 0.03	2.2 ± 4.2	4.1	2.0 ± 0.2	2.97 ± 0.01	3.9	2.8 ± 0.3	3.9 ± 0.1	3.8	3.7 ± 0.3
5.97 ± 0.03	2.2 ± 0.7	5.4	2.4 ± 0.2	2.93 ± 0.01	5.3	2.7 ± 2.2	3.8 ± 0.1	5.1	3.6 ± 0.3
7.46 ± 0.03	2.1 ± 5.1	6.8	2.0 ± 0.2	2.93 ± 0.02	6.6	2.7 ± 2.2	3.7 ± 0.1	6.4	3.4 ± 2.7

^a El cálculo de las incertidumbres para las concentraciones de HEC, implica la utilización de una interpolación lineal que trae como resultado la obtención de valores grandes de incertidumbres; el análisis mediante ANOVA se aplicó para validar el método utilizado^{4,5}.

En la figura 6.5 se muestra la concentración de HEC vs la concentración de OGP en los sistemas HEC+(OGP+A) y HEC+(MET+OGP+A), indicando las concentraciones CAC, CMC_{MM} y C_2 , calculadas a partir de los termogramas correspondientes, también se pueden ver los cambios estructurales de cada uno de los sistemas, representando el diagrama correspondiente. La línea punteada muestra el comportamiento del sistema (OGP+A) (figuras abiertas) y del sistema MET+(OGP+A) (figuras sólidas). La adición de MET al sistema (OGP+A) produce un cambio a altas concentraciones de OGP en CAC, CMC_{MM} y C_2 , lo que sugiere que las moléculas de MET se introducen en las micelas de OGP. Este hecho está fundamentado en la aparición de una nueva señal en la determinación de tamaño de partícula con un radio hidrodinámico, $r = 190.8$ nm que se discute en detalle más adelante. Cuando se agrega una pequeña cantidad de HEC $(0.30 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg^{-1} al sistema (OGP+A), la CAC se ve ligeramente modificada a menores concentraciones, y la superficie se satura rápidamente; la CMC_{MM} se ve modificada a altas concentraciones debido a que la presencia de OGP produce micelas mixtas de (OGP:HEC) y la interacción entre (OGP:HEC) retarda esta formación. Este efecto se observa también en la C_2 . Posteriormente, se estudió el sistema MET+ (OGP + A), un comportamiento similar se observa en CAC y CMC_{MM} que sufren pequeños cambios, y en C_2 cambios mayores. A altas concentraciones de HEC, se observa un comportamiento similar en el sistema MET+(OGP+A), la CAC y la CMC_{MM} sufren pequeños cambios, mientras que la C_2 sufre cambios mayores.

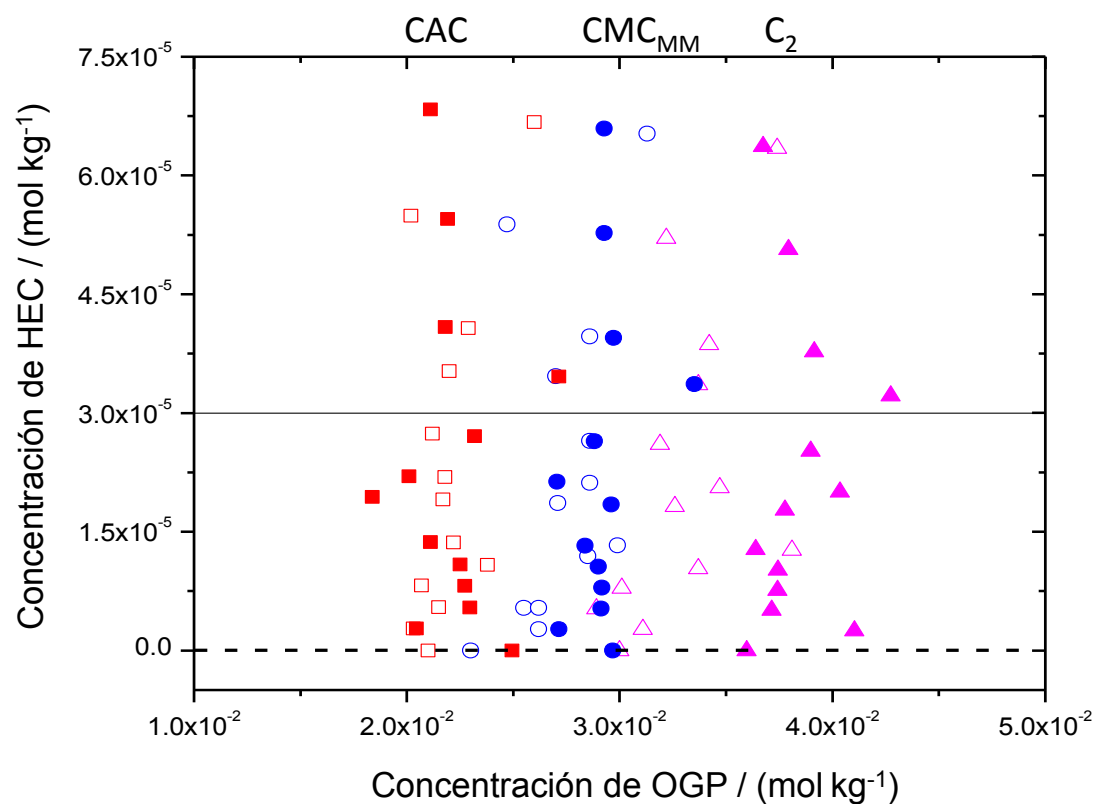


Fig. 6.5. Diagrama para los sistemas (OGP+A) (□ ○ △) (figuras abiertas con línea punteada); MET+(OGP+A) (■ ● ▲) (figuras sólidas con línea punteada); HEC+(OGP+A) (□ ○ △) (figuras abiertas) y HEC+(OGP+MET+A) (■ ● ▲) (figuras sólidas). CAC (□ ■), CMC_{MM} (○ ●) y C₂ (△ ▲).

Tabla 6.4

Concentración micelar crítica de micelas mixtas (CMC_{MM}) y las propiedades termodinámicas de desmicelización para los cinco sistemas. La tabla muestra las concentraciones iniciales de $[OGP]_0$, $[HEC]_0$ y $[MET]_0$ en el experimento de titulación.

Sistema	Concentración			Propiedades termodinámicas			
	$[OGP]_0 \times 10^2$ /mol kg ⁻¹	$[HEC]_0 \times 10^5$ /mol kg ⁻¹	$[MET]_0 \times 10^2$ /mol kg ⁻¹	$CMC \times 10^2$ /mol kg ⁻¹	$\Delta H^{\circ}_{desmic.}$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta G^{\circ}_{desmic.}$ /kJ mol ⁻¹	$T\Delta S^{\circ}_{desmic.}$ /kJ mol ⁻¹
(OGP+A)	25 ± 0.1	0	0	2.30 ± 0.01	-7.4 ± 0.1	19.3 ± 1.9	-26.7 ± 1.9
HEC+ (OGP+A)	25 ± 0.1	0.30 ± 0.03	0	2.62 ± 0.01	-5.9 ± 0.2	19.0 ± 1.7	-24.9 ± 1.7
	25 ± 0.1	0.60 ± 0.03	0	2.55 ± 0.01	-5.8 ± 0.2	19.1 ± 1.7	-24.8 ± 1.7
	25 ± 0.1	0.90 ± 0.03	0	2.62 ± 0.01	-6.1 ± 0.1	19.0 ± 1.6	-25.1 ± 1.6
	25 ± 0.1	1.19 ± 0.03	0	2.85 ± 0.01	-6.2 ± 0.1	18.8 ± 1.5	-25.0 ± 1.5
	25 ± 0.1	1.49 ± 0.03	0	2.99 ± 0.01	-5.7 ± 0.1	18.6 ± 1.5	-24.4 ± 1.5
	25 ± 0.1	2.09 ± 0.03	0	2.71 ± 0.01	-6.1 ± 0.1	18.9 ± 1.6	-25.0 ± 1.6
	25 ± 0.1	2.39 ± 0.03	0	2.86 ± 0.01	-6.5 ± 0.2	18.8 ± 1.6	-25.3 ± 1.6
	25 ± 0.1	2.99 ± 0.03	0	2.86 ± 0.01	-6.3 ± 0.1	19.0 ± 1.6	-25.4 ± 1.6
	25 ± 0.1	3.88 ± 0.03	0	2.70 ± 0.01	-6.0 ± 0.1	19.0 ± 1.6	-25.0 ± 1.6
	25 ± 0.1	4.48 ± 0.03	0	2.86 ± 0.01	-6.0 ± 0.1	18.8 ± 1.5	-24.8 ± 1.5
	25 ± 0.1	5.97 ± 0.03	0	2.47 ± 0.01	-5.1 ± 0.2	19.1 ± 1.8	-24.2 ± 1.8
	25 ± 0.1	7.46 ± 0.03	0	3.13 ± 0.01	-5.8 ± 0.1	18.5 ± 1.4	-24.3 ± 1.4
	MET+ (OGP+A)	25 ± 0.1	0	2.3 ± 0.1	1.29 ± 0.04	-1.4 ± 0.1	20.7 ± 3.9
25 ± 0.1		0	2.3 ± 0.1	2.90 ± 0.01	-5.2 ± 0.1	18.7 ± 1.6	-23.1 ± 1.6
HEC+ (MET+OGP+A)	25 ± 0.1	0.30 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.72 ± 0.01	-6.1 ± 0.1	18.9 ± 1.7	-25.0 ± 1.7
	25 ± 0.1	0.60 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.91 ± 0.02	-5.6 ± 0.2	18.7 ± 1.7	-24.3 ± 1.7
	25 ± 0.1	0.90 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.92 ± 0.01	-6.0 ± 0.1	18.7 ± 1.5	-24.8 ± 1.5
	25 ± 0.1	1.19 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.90 ± 0.01	-5.3 ± 0.1	18.7 ± 1.6	-24.0 ± 1.6
	25 ± 0.1	1.49 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.84 ± 0.01	-6.1 ± 0.1	18.8 ± 1.5	-24.9 ± 1.5
	25 ± 0.1	2.09 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.96 ± 0.01	-5.9 ± 0.1	18.7 ± 1.5	-24.5 ± 1.5
	25 ± 0.1	2.39 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.71 ± 0.01	-5.8 ± 0.1	18.9 ± 1.6	-24.7 ± 1.6
	25 ± 0.1	2.99 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.88 ± 0.02	-6.3 ± 0.2	18.7 ± 1.7	-25.0 ± 1.7
	25 ± 0.1	3.88 ± 0.03	2.3 ± 0.1	3.35 ± 0.02	-5.7 ± 0.2	18.9 ± 1.9	-24.6 ± 1.9
	25 ± 0.1	4.48 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.97 ± 0.01	-5.7 ± 0.1	18.7 ± 1.5	-24.4 ± 1.5
	25 ± 0.1	5.97 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.93 ± 0.01	-5.2 ± 0.1	18.8 ± 1.5	-24.1 ± 1.5
	25 ± 0.1	7.46 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.93 ± 0.02	-5.7 ± 0.2	18.9 ± 1.9	-24.6 ± 1.9
	(MET+HEC+A) +(OGP+A)	25 ± 0.1	7.46 ± 0.03	2.3 ± 0.1	SE OBSERVA SEPARACIÓN DE FASES		

En la tabla 6.4 se muestran las propiedades termodinámicas de desmicelización para los sistemas estudiados, de acuerdo a los resultados obtenidos se observa el siguiente comportamiento: el proceso de desmicelización es no espontáneo ($\Delta G > 0$), exotérmico ($\Delta H < 0$) y la entropía disminuye. Por el contrario si hablamos del proceso de micelización: ΔG es negativo es decir, la formación de las micelas es un proceso espontáneo, endotérmico y está guiado por la entropía ($T\Delta S > 0$ y $\Delta H > 0$).

El aumento de entropía se puede atribuir al efecto hidrofóbico, debido a que al organizarse las moléculas de tensoactivo, las moléculas de agua que en un principio rodean a la cadena hidrofóbica del tensoactivo, pasan a un estado de mayor desorden al formarse las micelas⁶.

El estudio de las propiedades termodinámicas en este trabajo fue de importancia fundamental para comprender el proceso de microencapsulación y poder encontrar las condiciones óptimas para diseñar la formulación farmacéutica más adecuada a las de acuerdo a las condiciones requeridas.

6.2 TENSIÓN SUPERFICIAL

6.2.1 Medidas de tensión superficial

En la tabla 6.5 se muestran los resultados de las mediciones de tensión superficial para el sistema (OGP+A), a partir de estos datos se construyeron las figuras 6.6, 6.7 y 6.8. En la figura 6.6 se relaciona la tensión superficial con la fracción mol del sistema (OGP+A). En esta figura se observa que se alcanza la estabilidad del sistema en la parte lineal de la gráfica donde la tensión superficial se mantiene constante. En la figura 6.7 se vuelve a observar la estabilidad del sistema pero ahora en los valores de presión superficial, a altas presiones. La figura 6.8 se obtuvo a partir de la figura 6.7, eliminando los datos que permanecen constantes (parte horizontal) y tomando los datos de la parte lineal (pendiente máxima), para hacer un ajuste lineal y posteriormente mediante la ecuación de absorción de Gibbs, obtener el valor de la CMC.

Tabla 6.5

Concentración molar, fracción molar, tensión superficial, logaritmo natural de la fracción molar y presión superficial para el sistema (OGP+A).

Concentración OGP / mol kg ⁻¹	x _{OGP}	σ / mN m ⁻¹	Ln x	π / mN m ⁻¹
0	0	71.69	-	0
0.00332	3.5x10 ⁻⁰⁶	62.91	-12.57	8.78
0.00420	5.7 x10 ⁻⁰⁶	61.93	-12.08	9.76
0.00503	8.4 x10 ⁻⁰⁶	61.11	-11.69	10.58
0.00653	1.4 x10 ⁻⁰⁵	60.55	-11.16	11.14
0.00980	3.4 x10 ⁻⁰⁵	58.87	-10.29	12.82
0.01146	4.8 x10 ⁻⁰⁵	57.63	-9.94	14.06
0.01361	6.7 x10 ⁻⁰⁵	56.43	-9.60	15.26
0.01631	1.1 x10 ⁻⁰⁴	54.61	-9.13	17.08
0.01881	1.5 x10 ⁻⁰⁴	52.92	-8.79	18.77
0.02293	2.5 x10 ⁻⁰⁴	51.40	-8.29	20.29
0.02727	4.0 x10 ⁻⁰⁴	50.21	-7.82	21.48
0.02957	5.1 x10 ⁻⁰⁴	48.65	-7.58	23.04
0.03332	7.4 x10 ⁻⁰⁴	47.45	-7.21	24.24
0.03943	1.3 x10 ⁻⁰³	46.30	-6.62	25.39
0.04416	2.1 x10 ⁻⁰³	46.14	-6.14	25.55
0.05118	5.1 x10 ⁻⁰³	45.47	-5.29	26.22
0.05530	1.1 x10 ⁻⁰²	45.23	-4.55	26.46

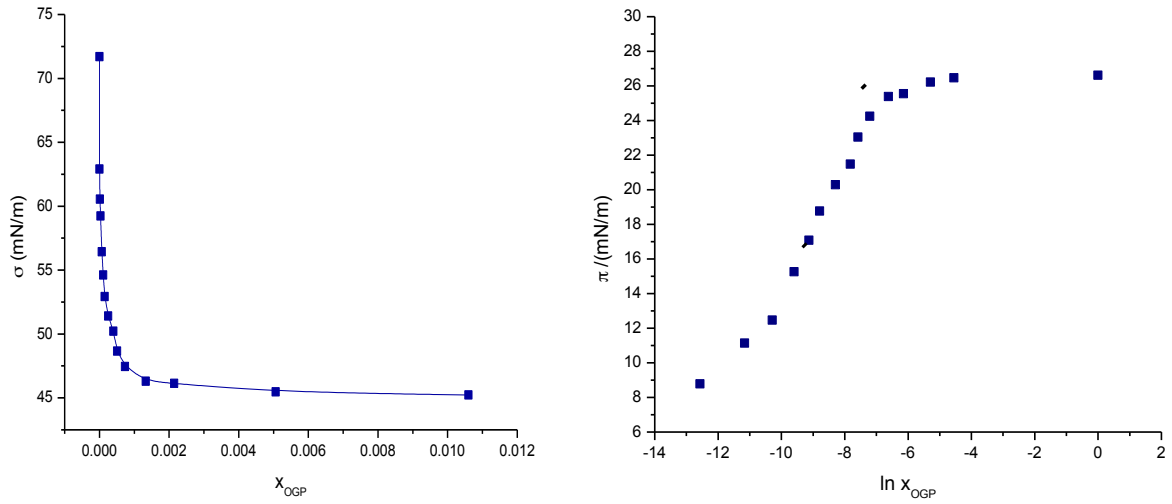


Fig. 6.6 y 6.7. Tensión superficial (σ) vs. fracción mol de (OGP+A) y presión superficial (π) vs. logaritmo de la fracción mol de (OGP+A)

6.2.2 Cálculo de la CMC a partir de la ecuación de absorción de Gibbs

La deducción de las siguientes ecuaciones y sus modificaciones se encuentran en el capítulo IV. Propiedades termodinámicas y de superficie.

Se usa la ecuación de absorción de Gibbs para hacer el cálculo de la CMC:

$$\pi = \left(\pi_{\max} - \Gamma_{\max} RT \ln x_{\text{cmc}} \right) + \Gamma_{\max} RT \ln x \quad (6.3)$$

La pendiente es el parámetro $\Gamma_{\max} RT$ y la ordenada al origen es $\pi_{\max} - \Gamma_{\max} RT \ln x_{\text{cmc}}$

La ecuación (6.3) permite determinar Γ_{\max} y x_{cmc} a través de las regiones lineales experimentales y la curva de tensión.

El valor obtenido para la CMC del sistema (OGP+A) es: $7.6 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$

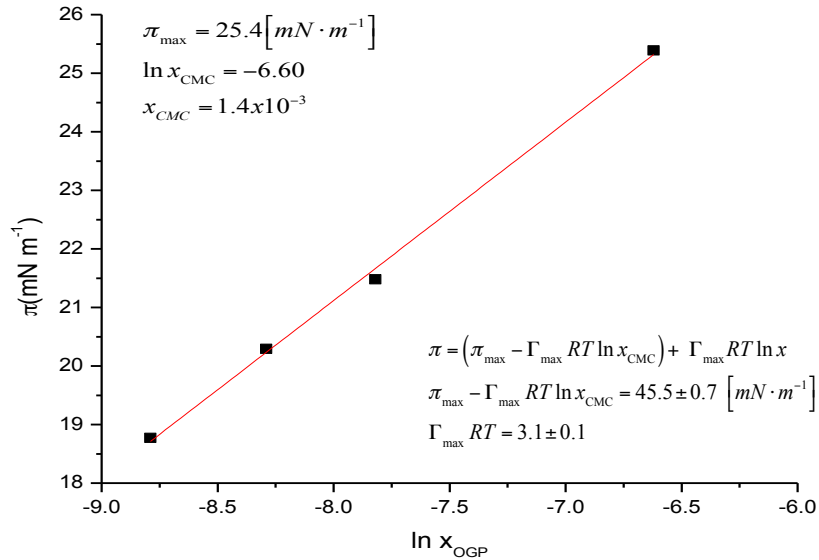


Fig. 6.8. Presión superficial (π) vs. logaritmo de la fracción mol de (OGP+A), tomando los datos de la parte lineal para calcular CMC

En la tabla 6.6 se muestran los resultados de las mediciones de tensión superficial para el sistema (HEC+A), a partir de estos datos se construyeron las figuras 6.9, 6.10 y 6.11. En la figura 6.9 se relaciona la tensión superficial con la fracción mol del sistema (HEC+A). En esta figura se observa un valor constante de la tensión superficial a bajas tensiones. En la figura 6.10 se observa un valor constante de la presión superficial a altas presiones. La figura 6.11 se obtuvo a partir de la figura 6.10, eliminando los datos que permanecen constantes (parte horizontal) y tomando los datos de la parte lineal (pendiente máxima), para hacer un ajuste lineal y posteriormente mediante la ecuación de absorción de Gibbs, obtener el valor de la CAC. El cálculo de la CAC se hizo de la misma forma que para la CMC, pero modificando la ecuación (6.3):

$$\pi = (\pi_{\max} - \Gamma_{\max} RT \ln x_{\text{CAC}}) + \Gamma_{\max} RT \ln x \tag{6.4}$$

El valor obtenido para la CAC del sistema (HEC+A) es: $3.4 \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$

Tabla 6.6

Concentración molar, fracción molar, tensión superficial, logaritmo natural de la fracción molar y presión superficial para el sistema (HEC+A).

Concentración HEC / mol kg ⁻¹	x _{HEC}	σ / mN m ⁻¹	Ln x	π / mN m ⁻¹
0	0	72.07	-	0
2.99x10 ⁻⁰⁹	1.88 x10 ⁻¹⁴	67.35	-31.60	4.72
2.99 x10 ⁻⁰⁸	1.81 x10 ⁻¹²	65.09	-27.04	6.98
2.99 x10 ⁻⁰⁷	1.86 x10 ⁻¹⁰	62.67	-22.41	9.40
1.49 x10 ⁻⁰⁶	5.36 x10 ⁻⁰⁹	62.36	-19.04	9.71
2.99 x10 ⁻⁰⁶	2.69 x10 ⁻⁰⁸	61.53	-17.43	10.54
4.48 x10 ⁻⁰⁶	8.06 x10 ⁻⁰⁸	60.42	-16.33	11.65
5.97 x10 ⁻⁰⁶	2.14 x10 ⁻⁰⁷	59.52	-15.36	12.55
6.57 x10 ⁻⁰⁶	3.27 x10 ⁻⁰⁷	59.20	-14.93	12.87
7.16 x10 ⁻⁰⁶	5.16 x10 ⁻⁰⁷	58.68	-14.48	13.39
7.76 x10 ⁻⁰⁶	8.97 x10 ⁻⁰⁷	58.61	-13.92	13.46
8.36 x10 ⁻⁰⁶	2.16 x10 ⁻⁰⁶	58.57	-13.05	13.50
8.96 x10 ⁻⁰⁶	1	58.53	0	13.54

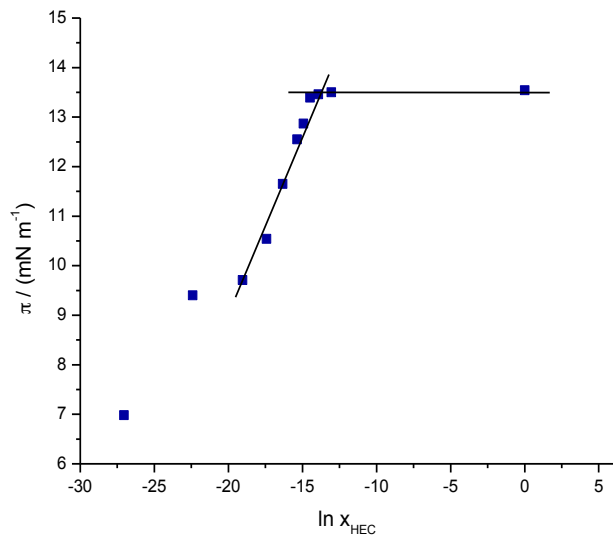
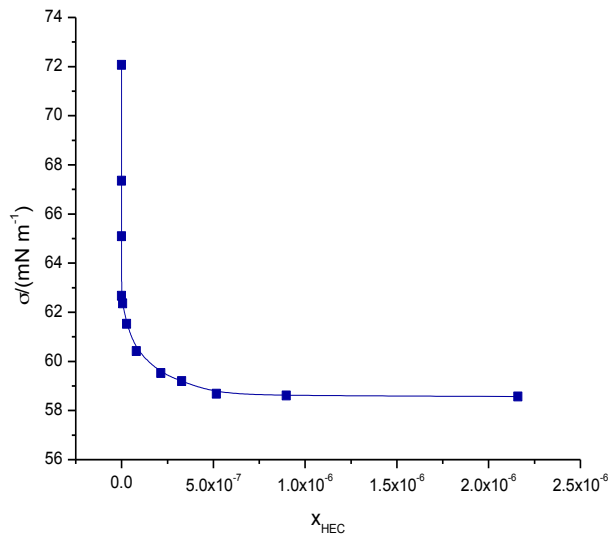


Fig. 6.9 y 6.10. Tensión superficial (σ) vs. fracción mol de (HEC+A) y presión superficial (π) vs. logaritmo de la fracción mol de (HEC+A)

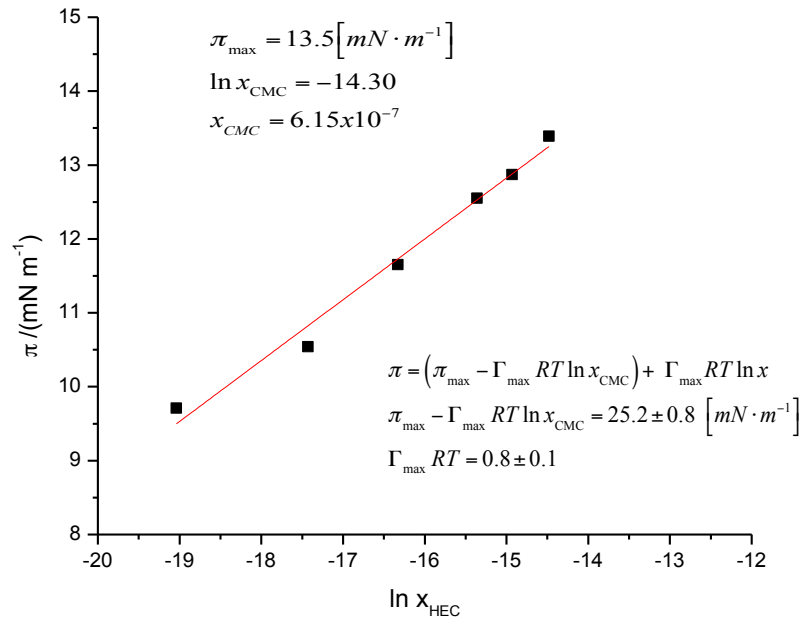


Fig. 6.11. Presión superficial (π) vs.logaritmo de la fracción mol de (HEC+A), tomando los datos de la parte lineal para calcular CAC.

El resultado obtenido para la CMC del sistema (OGP+A) es: $7.6 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$, este resultado varía con respecto al resultado obtenido mediante calorimetría de titulación isotérmica que es: $2.3 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$. Aunque la CMC es un intervalo y no un valor que para el OGP se encuentra entre $2 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$ y $3 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$, el resultado se sale del intervalo, esto se debe a que en el momento en que se hicieron las pruebas en el tensiómetro, el equipo no contaba con una celda de control de temperatura que más tarde se instaló al equipo, como resultado el sistema no se encontraba en equilibrio térmico y esto ocasionó una variación en el dato de la CMC.

6.2.3 Cálculo del coeficiente de actividad a partir de la ecuación de Volmer

Para hacer la determinación del coeficiente de actividad a dilución infinita (γ^∞) se usa la ecuación de Volmer.

$$\ln\left(\frac{\pi^*}{x}\right) = \frac{\pi_{CAC \text{ o } CMC}}{\Gamma_s RT} + (1 - \pi^*) + \ln \gamma^\infty \tag{6.5}$$

La ecuación anterior corresponde a la ecuación de la recta, siendo $\frac{\pi_{CAC}}{\Gamma_{max}RT}$ la pendiente y $\ln \gamma^\infty$ la ordenada al origen, a partir de la cual se obtiene el valor del coeficiente de actividad.

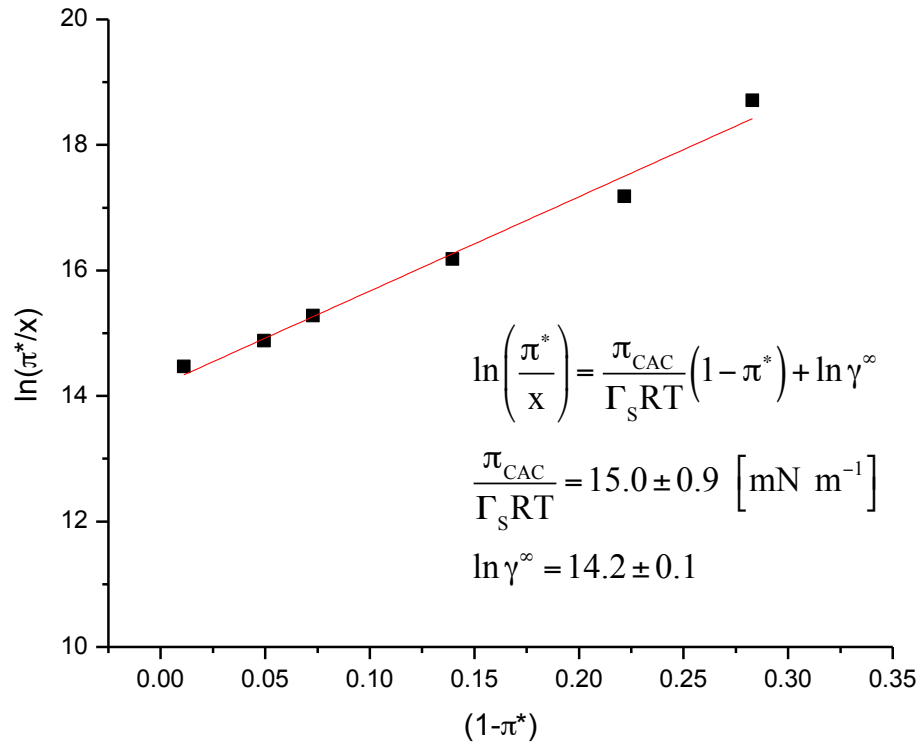


Fig. 6.12. Obtención del coeficiente de actividad a partir de la ecuación de Volmer para el sistema (HEC+A)

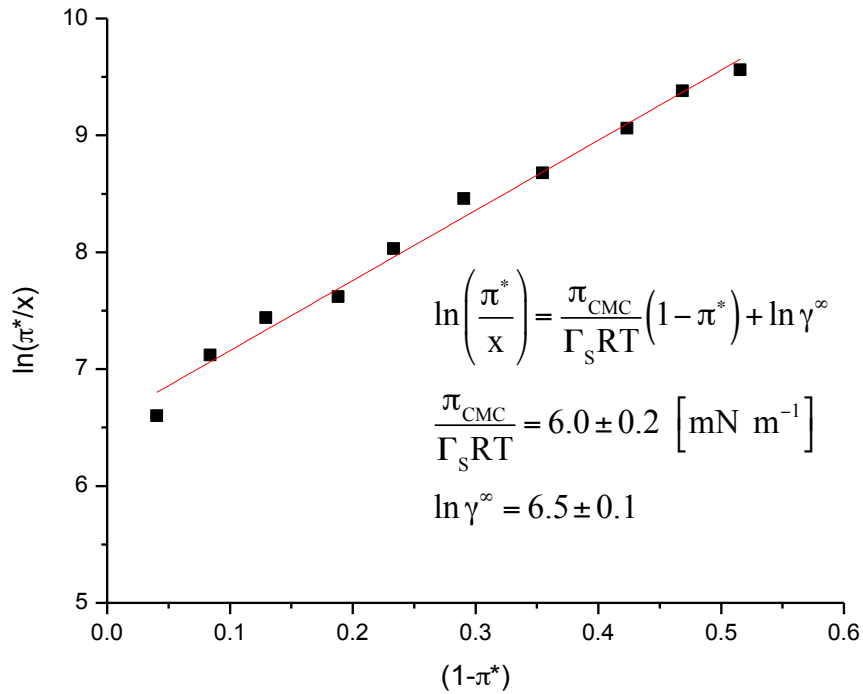


Fig. 6.13. Obtención del coeficiente de actividad a partir de la ecuación de Volmer para el sistema (OGP+A)

En las figuras 6.12 y 6.13 se muestran los resultados obtenidos a partir de la regresión lineal de los datos experimentales. Como ya se mencionó anteriormente (capítulo IV), la pendiente del ajuste lineal corresponde al factor de compresibilidad en la superficie $Z_m = \pi / \Gamma_S RT$, y la ordenada al origen es el logaritmo natural del coeficiente de actividad a dilución infinita ($\ln \gamma^\infty$). De acuerdo a lo explicado en el capítulo IV, existe una relación entre la concentración de agregación crítica con el coeficiente de actividad a dilución infinita: $-\ln x_{\text{CMC}} \text{ o } \text{CAC} = \ln \gamma^\infty$. Al comparar los valores de las figuras 6.11 y 6.12 para el sistema (HEC+A) se obtiene un valor de $-\ln x_{\text{CAC}} = 12.9$, mientras que el valor de $\ln \gamma^\infty$ es 14.2, siendo la diferencia pequeña; la variación puede deberse al uso de logaritmos que normalmente pueden causar un intervalo de error en este tipo de cálculos. Para el sistema (OGP+A) de las figuras 6.8 y 6.13, se obtiene el mismo valor: $-\ln x_{\text{CAC}} = 6.5 = \ln \gamma^\infty$

Las propiedades calculadas con la ecuación de adsorción de Gibbs concuerdan con las obtenidos por la ecuación de estado de Volmer, por lo que este modelo es aplicable para este sistema.

6.3 TAMAÑO DE PARTÍCULA

6.3.1 Medidas de tamaño de partícula

La determinación del tamaño de partícula se hizo por DLS. El tamaño de las partículas, el porcentaje de intensidad y el ancho de la distribución de partículas se muestran en la tabla 6.7. En todos los casos, la concentración de OGP fue de $(4.3 \pm 1.1) \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$ (casi el doble de su CMC), la concentración de HEC fue $(1.70 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ y la concentración de MET fue de $(2.3 \pm 0.1) \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$. Como se muestra en la figura 6.14, para el sistema (OGP+A) se detectaron dos distribuciones de partículas; la más pequeña (9.8 nm) se atribuye a pequeños agregados de OGP y la más grande (40.2 nm) a las micelas de OGP. El sistema (HEC+A) mostró tres distribuciones de partículas (2.87 nm, 104.6 nm y 2719 nm) asociados a pequeñas cadenas de polímeros, hebras y redes, respectivamente, siendo el último, el menos abundante, como se muestra en la figura 6.15. Cuando se añadió HEC al sistema (OGP+A), tres distribuciones de partícula aparecieron. Las redes poliméricas se desintegran formando micelas mixtas de (OGP:HEC) (145.2 nm) y las micelas de OGP disminuyeron su tamaño hasta 25.3 nm; las pequeñas cadenas de polímero permanecieron sin cambios (3.8 nm). Hay evidencia de que el MET se incluyó en la micela de OGP porque cuando se añadió al sistema (OGP+A), el tamaño de la micela aumentó de 40.2 nm a 190.8 nm. Cuando se añadió el MET al sistema (HEC+OGP+A) se formó una red de encapsulación más compleja con un radio promedio de 1.73 micras; las pequeñas micelas de OGP y las pequeñas cadenas de polímero en solución de agua permanecieron sin cambios, como se muestra esquemáticamente en la figura 6.16.

Tabla 6.7. Tamaños de partícula para los diferentes sistemas

Sistema	Picos	Tamaño r / nm	% intensidad	Ancho r / nm
(OGP+A)	1	9.8	46	2.4
	2	40.2	54	8.1
MET+(OGP+A)	1	9.5	32.7	2.4
	2	30.6	38.2	8.1
	3	190.8	22.5	41.3
HEC+(OGP+A)	1	3.8	43.6	1.4
	2	25.3	33.5	11.8
	3	145.2	14.7	61.7
HEC+(OGP+MET+A)	1	3.5	20.3	0.9
	2	22.0	22.4	6.9
	3	1726	47.2	539.5
(MET+HEC+A) + (OGP+A)	Se observa separación de fases			

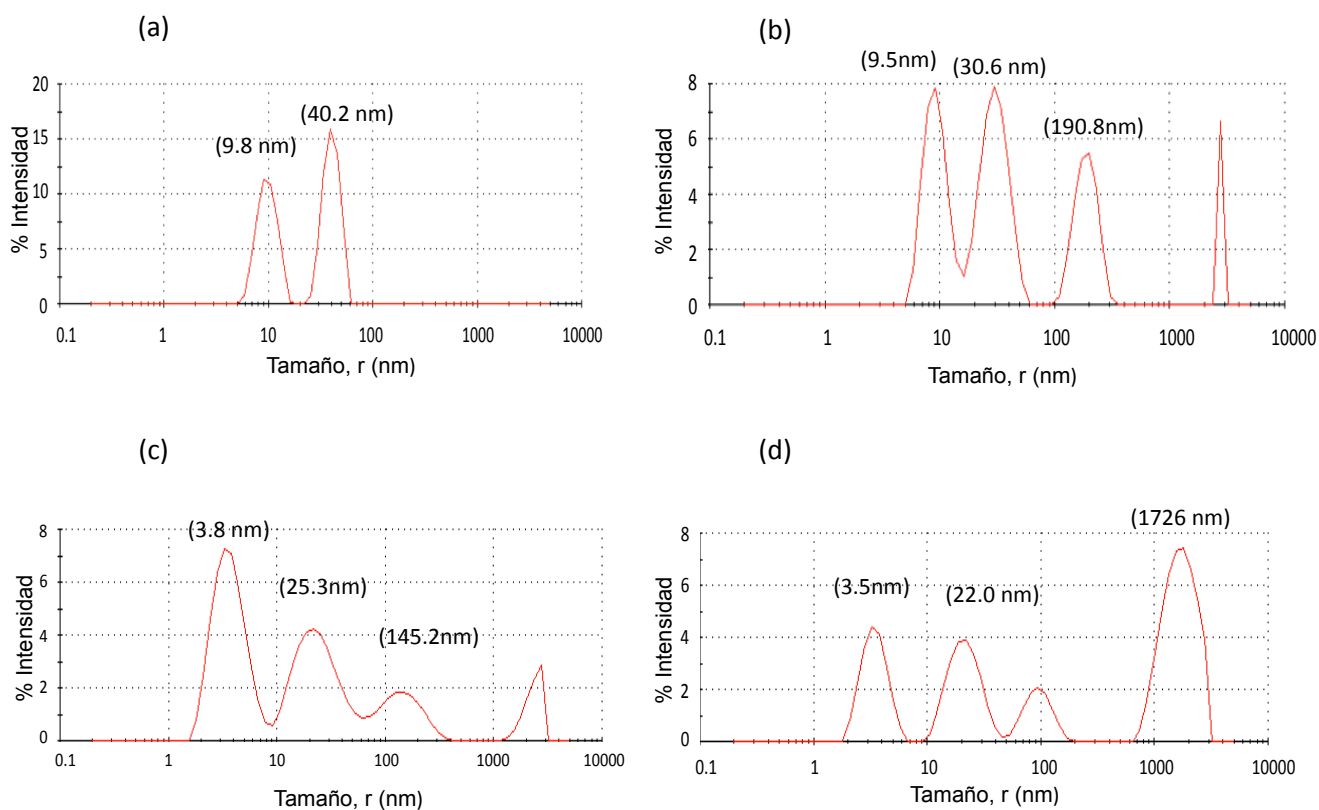


Fig. 6.14. Tamaño de partícula: sistemas (a) (OGP+A), (b) MET+(OGP+A), (c) HEC+(OGP+A), (d) HEC+(OGP+MET+A)

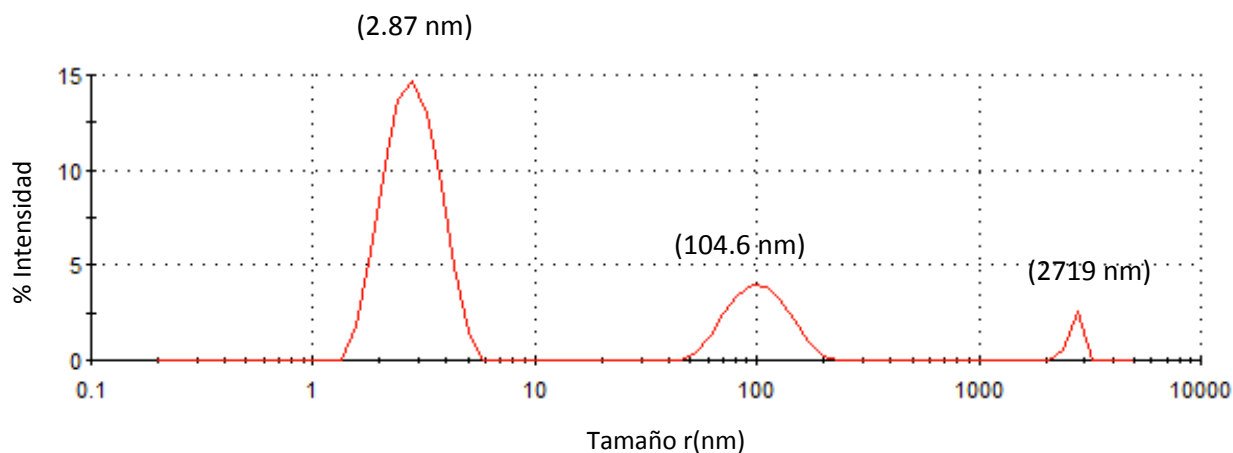


Fig. 6.15. Tamaño de partícula: sistema (HEC+A)

La figura 6.16 muestra los cinco diferentes experimentos realizados para lograr la microencapsulación del MET en el sistema (HEC+OGP+A) (ilustrado en la figura 6.16(d)). Para este procedimiento se agregó MET sólido a las micelas del sistema (OGP + A); al medir el tamaño de partícula, aparece una nueva distribución de 190.8 nm, lo que sugiere la formación de una nueva estructura donde el MET está incluido en el núcleo de la micela debido a su naturaleza hidrófoba; pequeños agregados y micelas permanecen sin cambios. La figura 6.16(c) muestra las interacciones entre el OGP y los grupos polares del HEC, la CMC aumentó en $(1.29 \pm 0.04) \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$. En la figura. 6.16(d), la presencia de HEC, que es un polímero hidrofílico, favorece la estabilidad del sistema MET+(OGP+A). La figura 6.16(e) representa el proceso alternativo de microencapsulación, en el que se intentó encapsular MET en HEC y después añadirlo al sistema (OGP+A), sin embargo, la microencapsulación en el HEC no se produjo y hubo separación de fases.

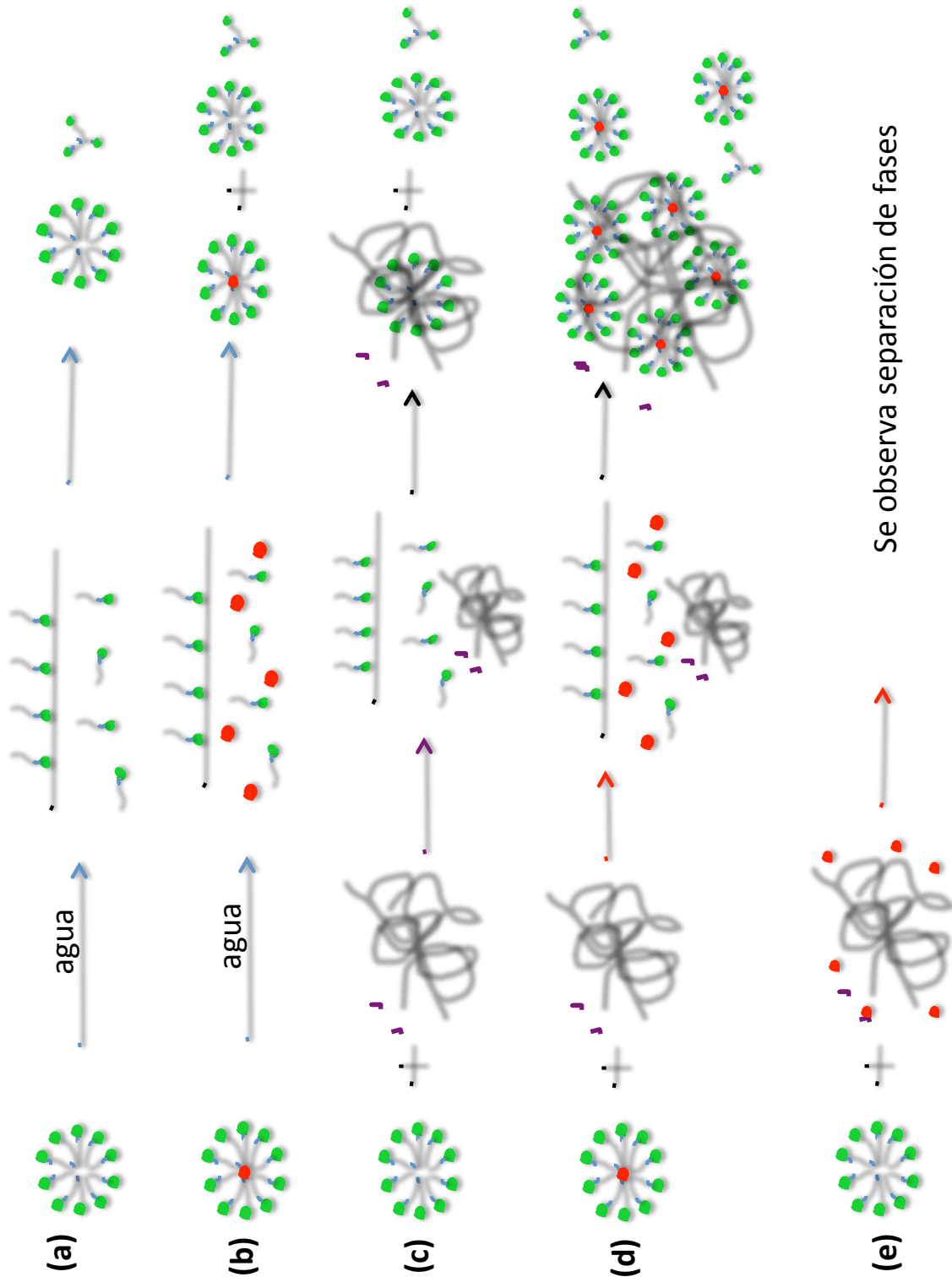


Fig. 6.16. Proceso de microencapsulación: sistemas (a) (OGP+A), (b) MET+(OGP+A), (c) HEC+(OGP+A), (d) HEC+(OGP+MET+A), (e) (HEC+MET)+(OGP+A)

6.4 REOLOGÍA

Como se mencionó en el capítulo 2, se examinó el comportamiento de flujo para velocidades de deformación de 0.1 a 100 rad s⁻¹ para determinar qué tipo de comportamiento seguían los sistemas aquí estudiados, se concluyó que se trataba de un fluido newtoniano y posteriormente se hicieron pruebas para encontrar la zona de viscoelasticidad lineal mediante un barrido de deformación en un intervalo de frecuencia angular de 0.1 a 100 rad s⁻¹. A partir de estas pruebas se determinaron los módulos G' (módulo elástico o de almacenamiento) y G'' (módulo viscoso o de pérdida). Los resultados obtenidos para los sistemas donde la concentración de OGP es igual a su CMC se presentan en las tablas 6.8 a 6.11; y los resultados obtenidos para los sistemas donde la concentración de OGP es igual a C₂, se presentan en las tablas 6.12 a 6.15. El análisis de estos resultados se realiza a través de las figuras 6.17 a 6.19 y 6.20 a 6.22 respectivamente.

6.4.1 Discusión de resultados en la CMC_{MM}

Comparando las figuras 6.17 y 6.20 en las cuales la concentración de HEC es la misma ($[0.60 \pm 0.03] \times 10^{-5}$ mol kg⁻¹), siendo la diferencia la presencia de fármaco en la 6.20, se observa que los módulos G' y G'' se igualan prácticamente a la misma frecuencia y la caída del módulo G'' es apreciablemente mayor al agregar el fármaco, es decir se abate mayormente la viscosidad. Al comparar las figuras 6.17, 6.18 y 6.19 se observa que el aumento en la concentración de HEC favorece el incremento de G' y G''; en todos los casos se observa un máximo de G'' que corresponde a la frecuencia en la que se igualan. La figura 6.19 representa el comportamiento del sistema presentado en la figura 6.17 al cual se le ha añadido el fármaco (MET); es evidente que la adición de MET aumenta el módulo G' y también abate a G'', lo cual es conveniente en una formulación farmacéutica. Un comportamiento similar se observa al comparar la figura 6.17 con la 6.20 y la figuras 6.18 con la 6.21; en estos pares de sistemas la concentración de HEC es la misma pero en la 6.20 y 6.21 se ha añadido el fármaco.

Del análisis de estas tres figuras se puede concluir que es más conveniente utilizar concentraciones intermedias de HEC para nanoencapsular un fármaco en el sistema HEC+(OGP+A), debido a que al ser más elástico puede aumentar la velocidad de liberación de éste. Esto se confirma al analizar el comportamiento de sistema HEC+(MET+OGP+A)

NOTA: Las tablas de datos están en el ANEXO II.

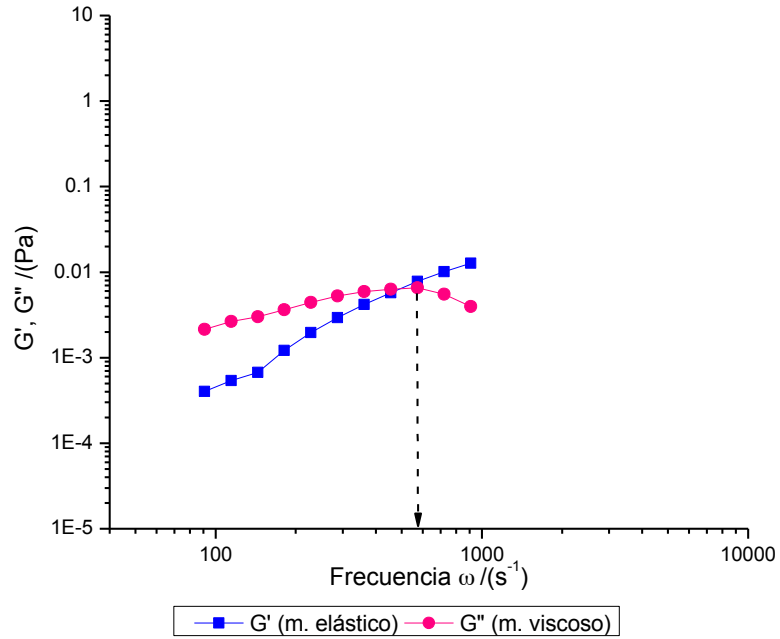


Fig. 6.17. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(0.60 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la CMC_{MM}

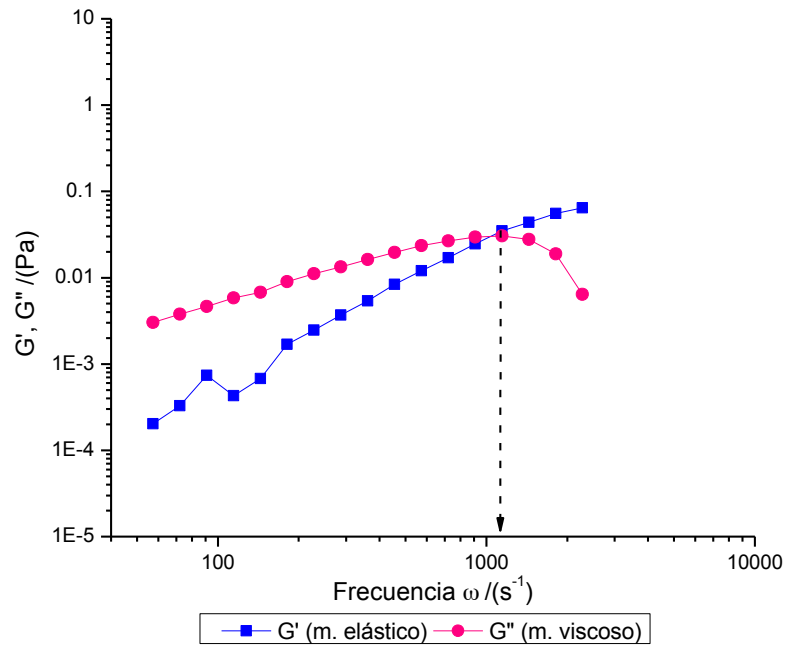


Fig. 6.18. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la CMC_{MM}

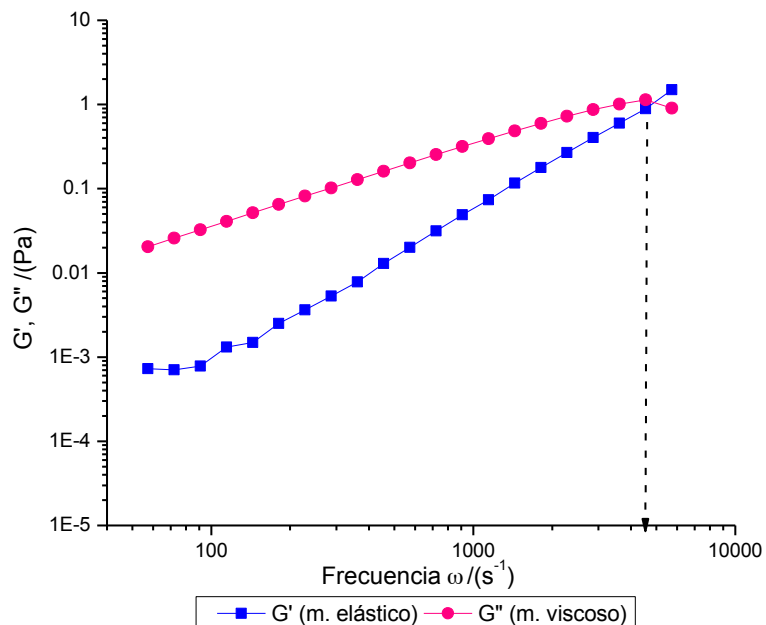


Fig. 6.19. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la CMC_{MM}

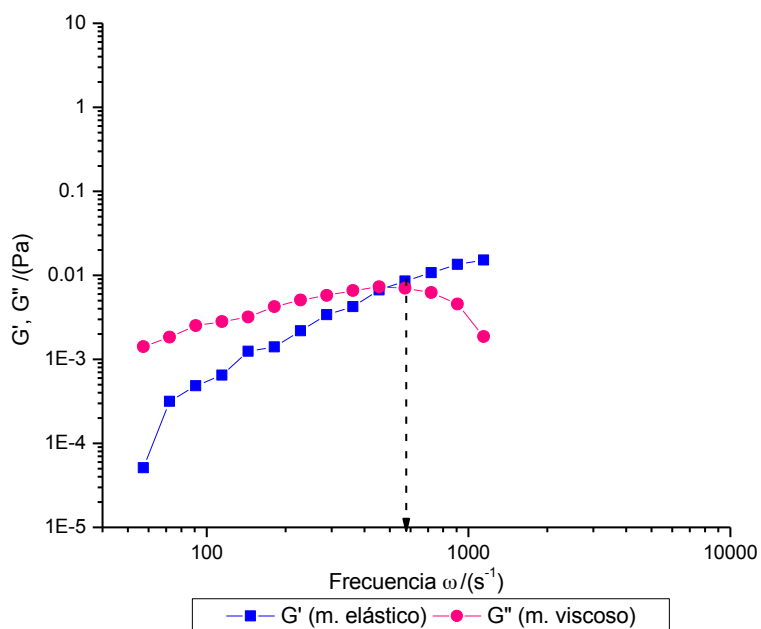


Fig. 6.20. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(0.60 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la CMC_{MM}

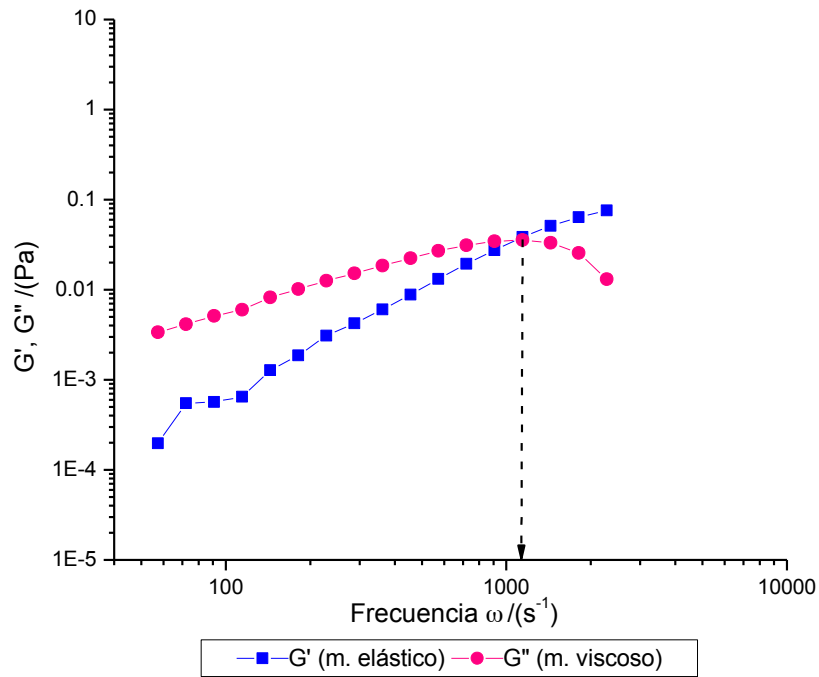


Fig. 6.21. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la CMC_{MM}

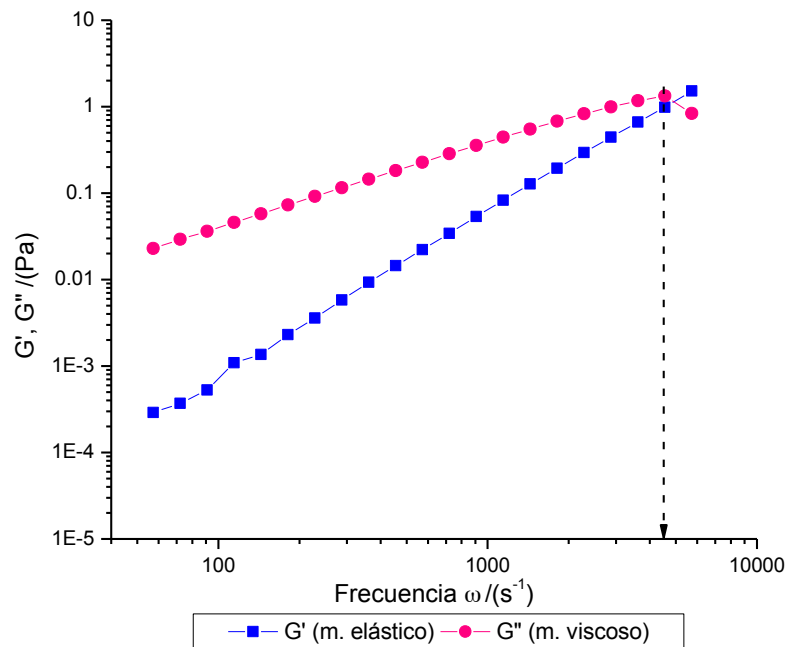


Fig. 6.22. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la CMC_{MM}

6.4.2 Discusión de resultados en la concentración de saturación

Un estudio reológico similar se realizó en el sistema HEC+(OGP+A); para la concentración C_2 a diferentes concentraciones de HEC, los resultados se muestran en las figuras 6.23 a 6.25, aquí se puede ver el comportamiento de este sistema sin fármaco, mientras que las figuras 6.26 a 6.28 muestran el comportamiento de los sistemas a las mismas concentraciones a las cuales se les ha añadido el fármaco. Se observa que G' y G'' se igualan a menores frecuencias en las figuras 6.23 y 6.24 comparadas con la 6.17 y 6.18. Comparando las figuras 6.17, 6.18 y 6.19 con las figuras 6.23, 6.24 y 6.25 se observa que G' aumenta al aumentar la concentración de HEC, en el caso de G'' se observa que a baja concentración de HEC hay una pequeña diferencia pero se igualan al aumentar la concentración de HEC. Las gráficas 6.25, 6.26 y 6.27 muestran el comportamiento de los sistemas a las mismas concentraciones que los sistemas mostrados en las figuras 6.23, 6.24 y 6.25 a las cuales se les ha añadido el fármaco (MET). Se observa que G' y G'' se igualan a mayores frecuencias cuando se ha añadido el fármaco. En estos sistemas al aumentar el fármaco aumenta el carácter elástico del sistema y lo mismo sucede con el carácter viscoso reflejado en los valores de G'' . No se observa una diferencia notable para la caída de G'' al agregar el fármaco.

NOTA: Las tablas de datos están en el ANEXO II.

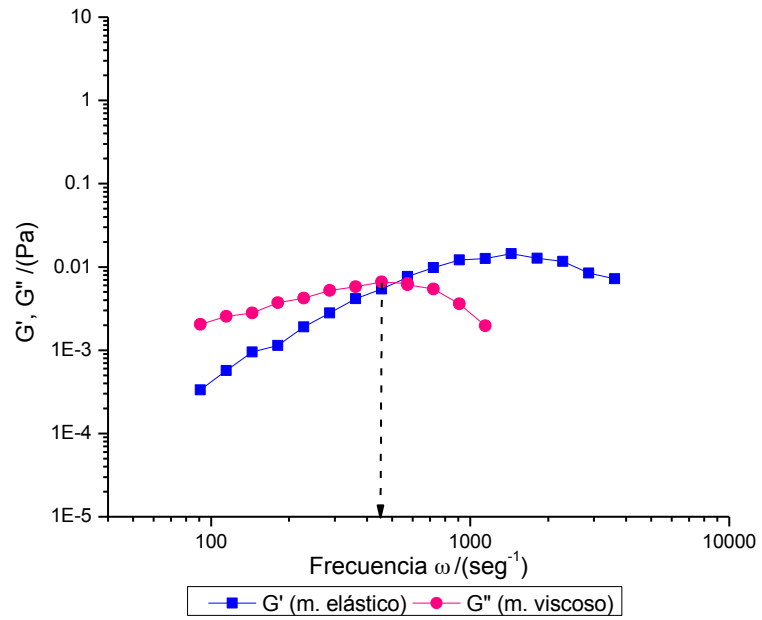


Fig. 6.23. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(0.60 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la C_2

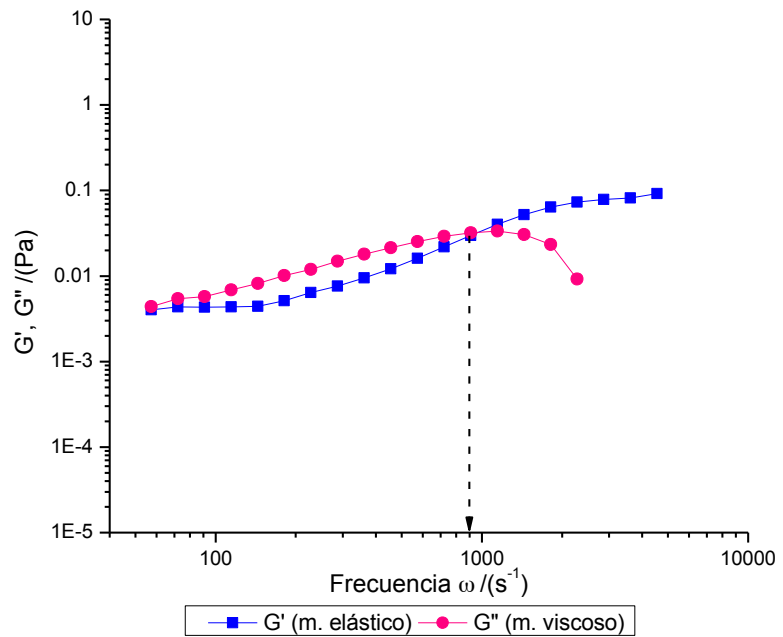


Fig. 6.24. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la C_2

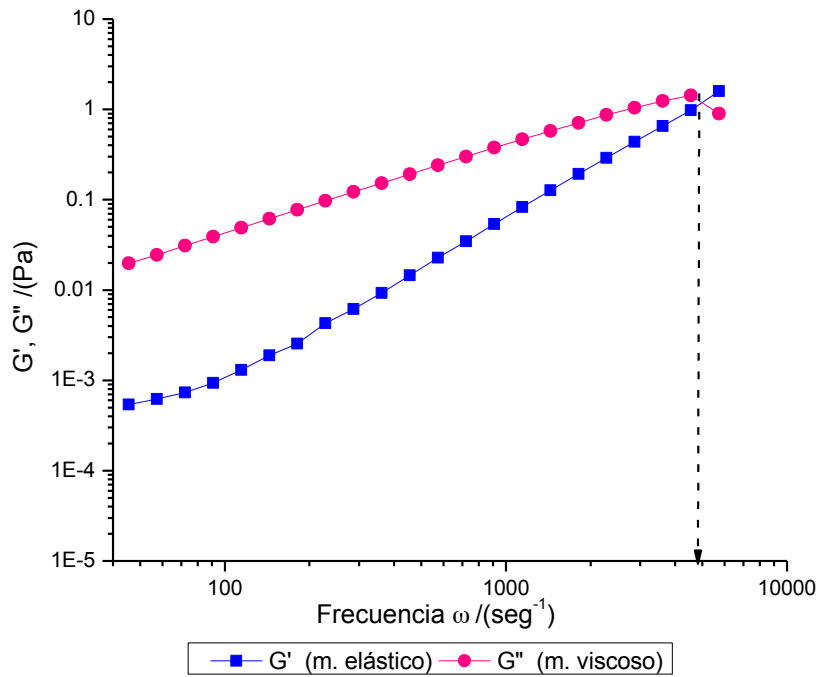


Fig. 6.25. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(OGP+A) para la concentración $(7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la C_2

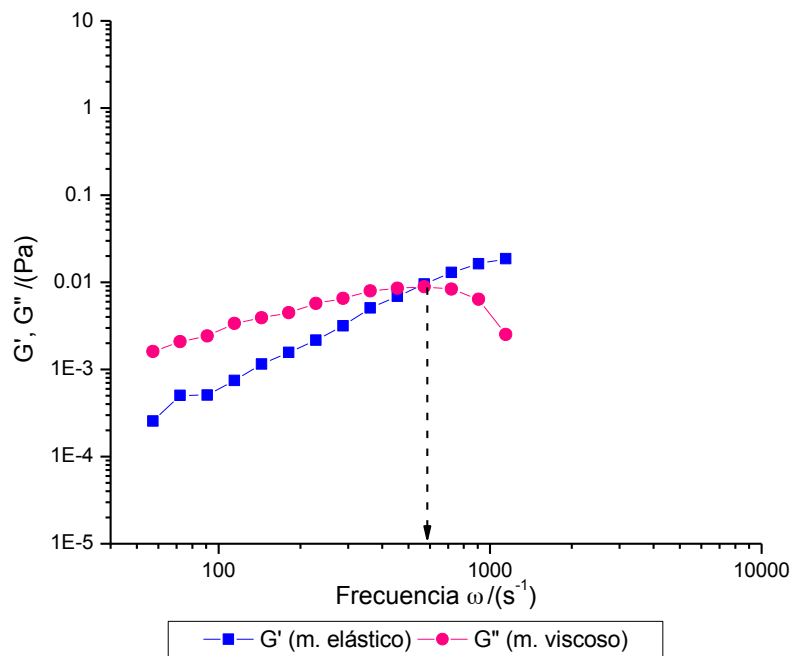


Fig. 6.26. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+A) para la concentración $(0.60 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la C_2

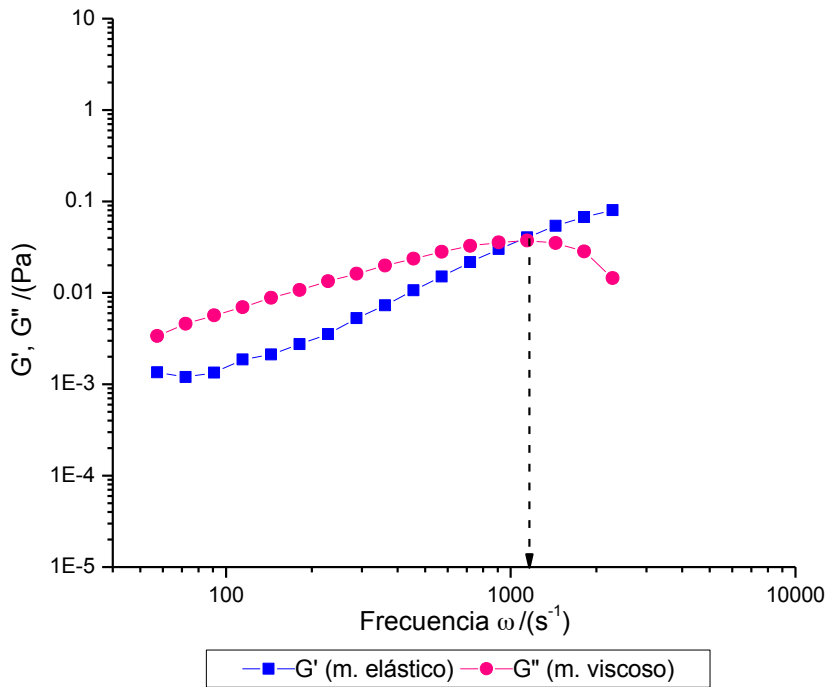


Fig. 6.27. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+ A) para la concentración $(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ en la C_2

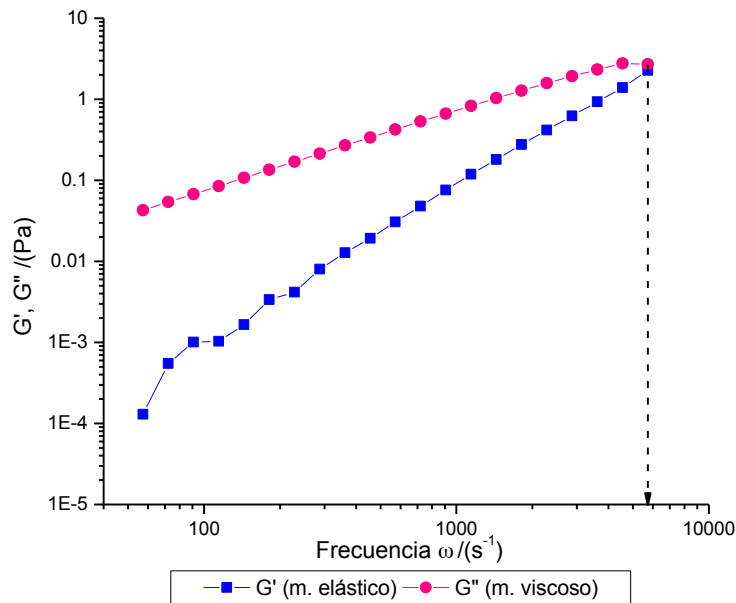


Fig. 6.28. Módulos G' y G'' vs la frecuencia para el sistema HEC+(MET+OGP+ A) para la concentración $(7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la C_2

6.4.3 Discusión de resultados de las figuras de los módulos G'' vs G'

En la figura 6.29 para la concentración de saturación C_2 se puede ver el comportamiento para los sistemas con y sin fármaco para las concentraciones $(0.60, 2.09 \text{ y } 7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC. Para la concentración $(0.60 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ se observa la menor elasticidad de las 3 concentraciones y para la concentración $(7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ se observa la mayor elasticidad, mientras que la curva de menor concentración presenta la menor viscosidad y la curva de mayor concentración presenta la mayor viscosidad. La concentración que corresponde a $(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ (la concentración intermedia), presenta un comportamiento tanto elástico como viscoso aceptable, debido a que se presenta una mayor elasticidad que la que presenta la menor concentración y una menor viscosidad con respecto a la concentración más alta, lo cual favorecerá a la liberación del fármaco permitiendo controlar la velocidad de liberación.

NOTA: Las tablas de datos están en el ANEXO II.

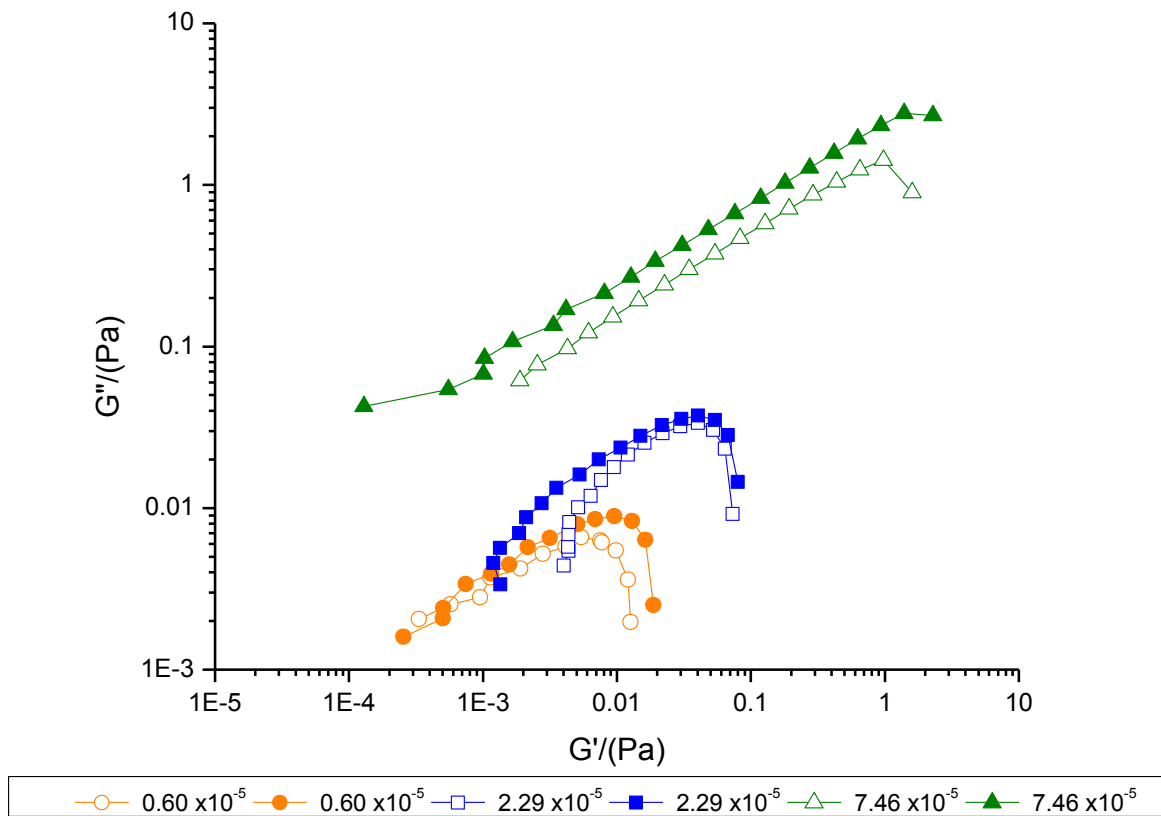


Fig. 6.29. Módulo G'' (módulo viscoso) vs el módulo G' (módulo elástico) para los sistemas HEC+(OGP+A) (○ □ △) y HEC+(OGP+MET+A) (● ■ ▲) para las concentraciones $(0.60, 2.09 \text{ y } 7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}$ de HEC en la C_2

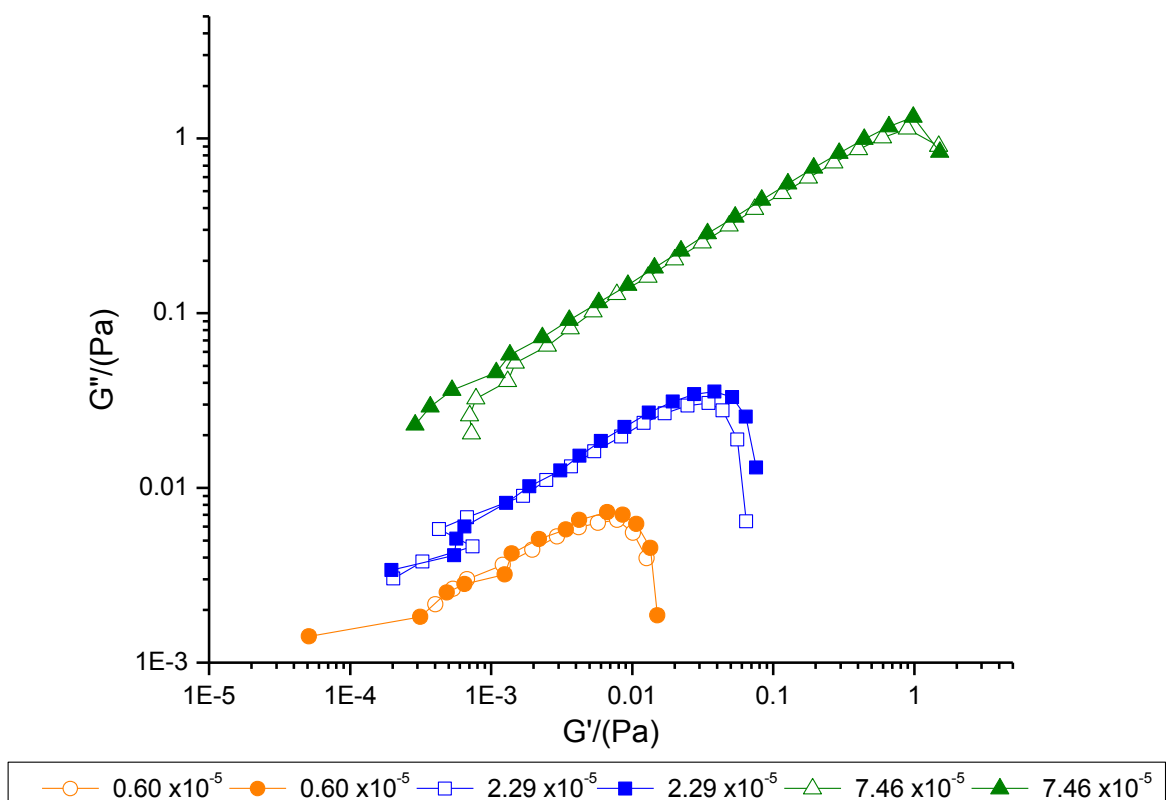


Fig. 6.30. Módulo G'' (módulo viscoso) vs el módulo G' (módulo elástico) para los sistemas HEC+(OGP+A) (○ □ △) y HEC+(OGP+MET+A) (● ■ ▲) para las concentraciones $(0.60, 2.09 \text{ y } 7.46 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ mol kg $^{-1}$ de HEC en la CMC_{MM}

6.5 ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE METRONIZADOL

Como complemento de los resultados obtenidos se llevó a cabo un estudio de liberación por difusión del fármaco, usando las siguientes concentraciones: $[(2.09 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ mol kg}^{-1}]$ de HEC, una concentración de OGP de $0.0286 \text{ mol kg}^{-1}$ y una concentración de MET de $(2.3 \pm 0.1) \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$. Este método se llevó a cabo mediante el uso de una celda de Franz (figura 6.31), que es una celda de difusión que cuenta con dos cámaras, una donante y una aceptora, separadas por una membrana artificial. En este estudio se usó una membrana de celulosa regenerada la cual se colocó en un recipiente con agua destilada durante 12 horas para quitar el exceso de glicerol. Tomando en cuenta las propiedades ácido-base, se espera que los compuestos ácidos se absorban en el estómago, y los compuestos básicos en el intestino delgado. Sin embargo, las diferentes sustancias tanto básicas como ácidas, se van a absorber a nivel de intestino delgado, porque independientemente del valor del pH que aquí se manifieste, esta zona presenta una mayor área de absorción en relación al estómago. Como medio, se preparó un buffer de pH 7.8 considerando que el intestino delgado tiene un pH entre 5 y 8 y que el sistema HEC+(MET+OGP+A) tiene un pH ácido de 5.1. El experimento se mantuvo a una temperatura constante de 330.15 K, que es aproximadamente la temperatura corporal.

Se tomaron 11 muestras, cada muestra se tomó cada hora, la última muestra se tomó a las 24 horas de iniciada la liberación. Posteriormente se analizaron las muestras en un espectrofotómetro UV y se obtuvo el espectro de absorción.

6.5.1. Discusión del estudio de liberación

En la figura 6.32 se muestra el espectro de absorción para el sistema HEC+(MET+OGP+A) a diferentes tiempos de difusión la curva en color gris representa la muestra tomada a las 24 horas de iniciada la difusión, como se puede ver es la única de todas las curvas de las 11 muestras que alcanza un máximo a 310 nm de longitud de onda. Se confirma que el fármaco está difundiendo a través de la membrana debido a que el aumento de la absorbancia está relacionado con el aumento de la

liberación. Pero se recomienda hacer las pruebas para diferentes concentraciones de HEC y para la concentración usada en este estudio se recomienda tomar muestras después de transcurridas 24 horas.



Fig. 6.31. Celda de Franz

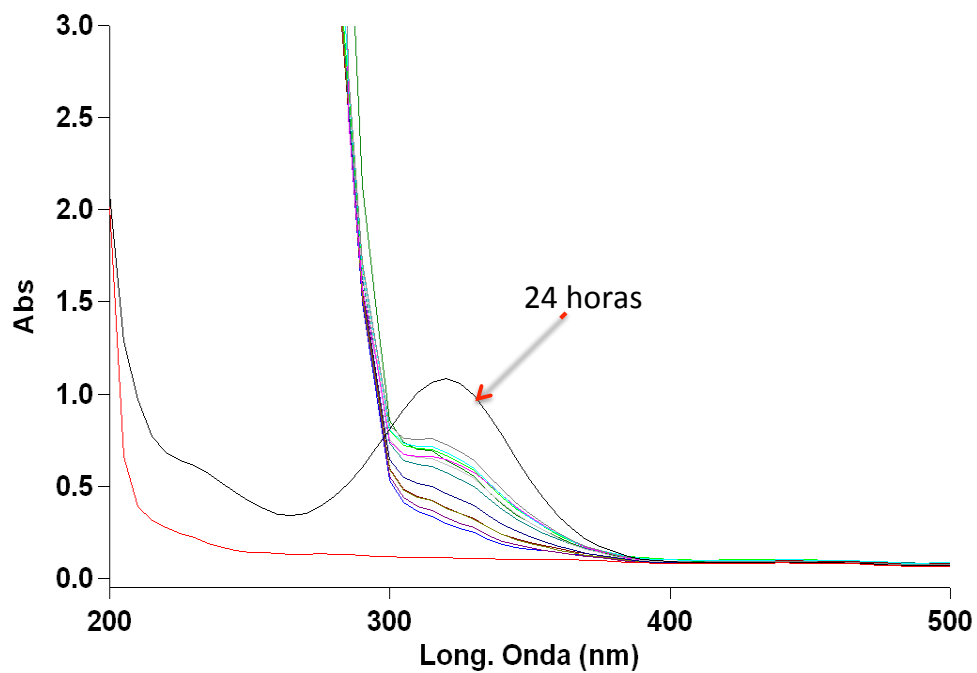


Fig. 6.32. Espectro de absorción sistema HEC+(MET+OGP+A) a diferentes tiempos de difusión

6.6 REFERENCIAS

- ✓ [1] Piñeiro, A; Banquy, X; Pérez-Casas, S; Tovar,E; García, A. “On the Characterization of Host–Guest Complexes: Surface Tension, Calorimetry, and Molecular Dynamics of Cyclodextrins with a Non-ionic Surfactant”. J. Phys. Chem. B 111(2007) 4383–4392.
- ✓ [2] VEGA RODRÍGUEZ, A. ”Desarrollo de un nuevo método para la determinación del número de agregación de micelas a partir de calorimetría de titulación isotérmica” Tesis de Maestría. Facultad de Química. UNAM, (2007).
- ✓ [3] DAI, S and Tam, K. C. “Isothermal Titration Calorimetry Studies of Binding Interactions between Polyethylene Glycol and Ionic Surfactants” J. Physical Chemistry B, (2001), 105, 10759-10763.
- ✓ [4] Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM 100), Evaluation of measurement data_Guide to the expression of uncertainty measurement,1st ed., Bureau International des Poids et Mésures (BIPM), Paris, (2008), 25–27.
- ✓ [5] Ellison, S.L.R.; Rosslein, M. Williams, A Eurachem/Citac Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, 2nd ed., (2000), 4–11.
- ✓ [6] COSTAS, M. “La fisicoquímica del efecto hidrofóbico”. Boletín de Educación bioquímica. 6 (4), 91-98 (1987).

CAPÍTULO VII.

CONCLUSIONES

En este trabajo, se estudió un sistema tensoactivo (OGP) - polímero (HEC) con la finalidad de probarlo con el metronidazol (MET) en una probable formulación farmacéutica. Este sistema puede ser usado con otro fármaco hidrofóbico. El OGP se usó como acarreador para mejorar la solubilidad del fármaco hidrofóbico, protegiéndolo de su degradación hidrolítica y reduciendo su toxicidad. El metronidazol fue el fármaco adecuado para utilizar en este estudio, debido a sus efectos adversos, los cuales pueden disminuir mediante el diseño de la forma farmacéutica presentada en este trabajo. La presencia de HEC que es un polímero hidrófilico favorece la estabilidad del sistema y es importante para llevar a cabo el proceso de microencapsulación, de acuerdo a la secuencia descrita en este artículo, de lo contrario, habrá separación de fases.

Las propiedades termodinámicas ΔH , ΔG y $T\Delta S$ de desmicelización de micelas mixtas y la CAC, CMC_{MM} y C_2 fueron determinados por calorimetría de titulación isotérmica. Se hizo la determinación de la CMC por los métodos de tensión superficial y por calorimetría de titulación isotérmica. El resultado obtenido mediante tensión superficial de la CMC para el sistema (OGP+A) es: $7.6 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$, este resultado varía con respecto al resultado obtenido mediante calorimetría de titulación isotérmica que es: $2.3 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$. Aunque la CMC es un intervalo y no un valor que para el OGP se encuentra entre $2 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$ y $3 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$, el resultado se sale del intervalo, esto se debe a que en el momento en que se hicieron las pruebas en el tensiómetro, el equipo no contaba con una celda de control de temperatura que más tarde se instaló al equipo, como resultado el sistema no se encontraba en equilibrio térmico y esto ocasionó una variación en el dato de la CMC. Debido a lo anterior y a que el método de calorimetría por titulación isotérmica es un método más rápido que el de tensiometría, se continuó haciendo las determinaciones de las concentraciones por calorimetría para los demás sistemas estudiados.

Al hacer el cálculo del coeficiente de actividad a dilución infinita para los sistemas (OGP+A) y (HEC+A) mediante la ecuación de Volmer, se observa que el resultado obtenido concuerda con las propiedades calculadas con la ecuación de adsorción de Gibbs, por lo que se comprueba que la ecuación de estado de Volmer es aplicable para el sistema estudiado en este trabajo.

La formación de las micelas de los sistemas (OGP+A), HEC+(OGP+A), MET+(OGP+A), y HEC+(OGP+MET+A) es espontánea endotérmica y guiada por la entropía, debido al efecto hidrofóbico. A bajas concentraciones de HEC, la CMC_{MM} aumenta porque se introducen anfífilos de las micelas rotas de OGP en las madejas de HEC, evitando la formación inmediata de nuevas micelas de OGP; por lo tanto, es necesario añadir más tensoactivo. Hay evidencia de que el metronidazol entró en la micela de OGP, debido a que cuando se añadió MET al sistema (OGP+A), el tamaño de la micela aumentó de 40.2 nm a 190.8 nm. De la misma forma, cuando se añadió MET al sistema HEC+(OGP+A) se obtuvo una forma de encapsulación más compleja con un radio promedio de 1.73 μm .

Las propiedades reológicas de los polímeros que se usan para elaborar medicamentos, pueden afectar la cinética de liberación del fármaco, al estar en contacto con los fluidos gastrointestinales. La viscosidad afecta el tiempo de liberación del fármaco. Por esta razón, es de gran importancia analizar el comportamiento viscoelástico de estos polímeros. A partir de la determinación de los módulos viscoso y elástico, fue posible observar que los sistemas estudiados permanecen sin cambios físicos ni químicos antes y después de encapsular el fármaco, es decir, el sistema HEC+(OGP+A) está cumpliendo su función de proteger al fármaco. De la misma manera, mediante el cálculo de la $\tan \delta$ es posible determinar el grado de viscoelasticidad del fluido, a partir de los resultados obtenidos, podemos ver que el fluido es más elástico a mayores concentraciones del polímero y más viscoso a más bajas concentraciones. Se recomienda utilizar una concentración intermedia para garantizar la liberación del fármaco, ya que a bajas concentraciones, es mayor su viscosidad lo que puede resultar en una muy rápida liberación y a concentraciones más elevadas, es mayor su elasticidad lo que haría más difícil la misma.

RECOMENDACIONES

Debido a que el área de estudio de este trabajo es amplia, tomando como base los estudios aquí presentados, se pueden realizar más investigaciones tanto en el área de la termodinámica, en el área de la reología y en el área de farmacia. A continuación se escriben algunas sugerencias para posteriores trabajos.

Debido a que el sistema formado por OGP y HEC resulta tener alta estabilidad, se sugiere que este mismo sistema sea probado con algún otro fármaco hidrofóbico que cumpla con la condición de tener un radio menor al de la molécula de OGP que es de 2.3 nm. Durante este trabajo de investigación se hizo la medición de varios radios de moléculas de los fármacos que se tienen en el laboratorio, se recomienda que el sistema se pruebe con ibuprofeno. Al hacer la prueba con otro fármaco se recomienda hacer las pruebas termodinámicas, superficiales, de tamaño de partícula y de reología para comprobar la estabilidad del sistema.

En la parte reológica se obtuvieron suficientes resultados para comprobar el comportamiento del sistema y la concentración adecuada del polímero para proteger al fármaco y llevar a cabo su liberación, pero se considera que aun faltaron algunas pruebas por hacer para este sistema, en algunas otras concentraciones y ver el comportamiento reológico del fluido en todas las concentraciones del diagrama (figura 6.5). También debo resaltar que no todos los cálculos realizados en la parte de reología fueron incluidos en esta tesis, pero que serán incluidos en un artículo de reología que se elaborará en breve.

Por último, se considera importante hacer más pruebas del sistema HEC+(MET+OGP+A) en la celda de Franz a diferentes concentraciones de HEC y a la misma concentración pero aumentando el tiempo de muestreo para probar la biodisponibilidad del fármaco, así como su velocidad de liberación en el intestino.



Contents lists available at ScienceDirect

J. Chem. Thermodynamics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jct

Study of interactions between octyl- β -D-glucopyranoside and the hydroxyethyl-cellulose biopolymer in aqueous solution



Ximena Villegas-Pañeda^{a,*}, Silvia Pérez-Casas^{a,*}, Efrén Hernández-Baltazar^b,
Angel.E. Chávez-Castellanos^c

^aLaboratorio de Biofísicoquímica, Departamento de Físicoquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F. 04510, Mexico

^bFacultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Mexico

^cDepartamento de Ingeniería Química, Conjunto E, Edificio de Ingeniería Química, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 March 2014

Received in revised form 27 June 2014

Accepted 28 June 2014

Available online 25 July 2014

Keywords:

(Surfactant + polymer) mixtures

Isothermal titration calorimetry

Octyl- β -D-glucopyranoside

Hydroxyethyl-cellulose

Thermodynamic parameters

Critical micelle concentration

ABSTRACT

(Surfactant + polymer) systems play an important role in drug delivery. They control the drug release rate by improving solubility, minimizing degradation, contributing to the reduction of toxicity and facilitating drug administration. Physicochemical properties of surfactant/polymer systems used in controlled drug release are affected by the composition of the mixture. The study of the physicochemical behavior of these mixtures allows the design of more suitable drug pharmaceutical formulation according to its chemical structure. In this paper, critical micelle concentration (CMC), saturation concentration (C_2), critical aggregation concentration (CAC) and thermodynamic parameters, such as enthalpy (ΔH), Gibbs free energy (ΔG) and the temperature multiplied by entropy ($T\Delta S$) for the demicellization process were determined by isothermal titration calorimetry (ITC), for octyl- β -D-glucopyranoside (OGP) and hydroxyethyl-cellulose (HEC) aqueous solutions in order to construct a phase diagram suitable for the study of the interactions in each region and to choose the appropriate system for drug delivery. The interpretation of the results is supported by the analysis of particle size measurements by dynamic light scattering (DLS).

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Basic research and pharmaceutical industry are bringing more attention in the study of the physicochemical properties of surfactant-polymer systems due to its importance in the design of advanced drug delivery systems [1]. Although physicochemical properties and the behavior of surfactants and polymers in solution and at the interfaces have already been studied, new outcomes have not been fully applied in drug delivery. In this paper, a sugar surfactant-cellulose polymer derivative system is studied and subsequently tested with metronidazole. Surfactants have been used as drug carriers improving the solubility of hydrophobic drugs, protecting them from hydrolytic degradation, reducing their toxicity, and improving their bioavailability [2]. Their properties promote beneficial effects related to release rate and selectivity in drug absorption [3]. In this work, *n*-octyl- β -D-glucopyranoside (OGP) was chosen as surfactant; OGP is a glucopyranoside formed by an alkyl chain and a D-glucose derivative, linked by a glycosidic

bond; a sugar derivative surfactant that has the advantage of being nontoxic, biodegradable and harmless to the skin; it has a 2.3 nm hydrodynamic radius [4]. The polymer chosen was hydroxyethyl-cellulose (HEC), a cellulose polysaccharide derivative, used mainly as a thickening agent, dietary fiber, anticaking agent, and emulsifier; it is more soluble in water than cellulose [5]. (Surfactant + polymer) mixtures were tested to microencapsulate metronidazole (MET), an antibiotic, amebicide, and antiprotozoal, with a 0.36 nm hydrodynamic radius. The ChemSketch 11.02 software from ACD/Labs was used to estimate the radius. MET is very effective to eliminate anaerobic bacteria and microorganisms in digestive apparatus; however, this drug presents adverse reactions due to the systemic administration, such as nausea, diarrhea, vomiting, headache, and dizziness [6].

2. Experimental

2.1. Materials

Materials of the highest purity available were used in the experimental work without further purification. Hydroxyethyl-cellulose (Natrosol) was provided by Hercules Inc.; *n*-octyl- β -D

* Corresponding authors. Tel.: +52 55 56223899x44400 (X. Villegas-Pañeda), +52 55 56223522 (S. Pérez-Casas).

E-mail addresses: ximena.vip@gmail.com (X. Villegas-Pañeda), silpeca@unam.mx (S. Pérez-Casas).

glucopyranoside was provided by Affymetrix Anatrace, and metronidazole was provided by Sigma. The basic chemical structures of all the materials studied, are shown in figure 1; while table 1 contains their names, notation, empirical formula and purity. All solutions were carefully prepared by weight (Mettler AT250, Switzerland) with an accuracy of ± 0.0002 g, using distilled and deionized water as solvent (Millipore, Rios-Di UV3).

2.2. Methods

2.2.1. Isothermal titration calorimetry

Calorimetry measurements were performed using Thermal Activity Monitor (TAM, Thermometric, Sweden) equipped with a 2210 Nanowatt Amplifier module with a precision less than ± 2 μ J and accuracy less than 4%. It uses a 4 mL Micro Reaction System and a Lund Syringe Pump with Control Box. Prior to the start and at the end of each experiment, an electric calibration of the calorimetric unit was carried out in order to adjust the power sensor in the cells. This calorimeter allows the subtraction of the enthalpy of dilution of the injected solution from the total enthalpy of the process by means of a simultaneous titration. This correction was made either simultaneously or separately, depending on the solubility of the chemicals in the solvent; in some cases both methods were employed in order to test the reproducibility. The injectors as well as the collection of titration data were controlled by a micro-computer [7]. Its stability over 24 h is better than ± 1 mK in the temperature range (20 to 150) °C. All the experiments were performed at atmospheric pressure at (77.70 ± 0.05) kPa and at $T = (298.118 \pm 0.004)$ K.

Aqueous solutions of HEC at different concentrations were titrated with an aqueous solution of $(25 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$ mol \cdot kg $^{-1}$ of OGP (considering the density of water as $1 \cdot 10^{-3}$ kg \cdot m $^{-3}$), approximately ten times its CMC, at $T = (298.118 \pm 0.004)$ K. For the systems containing the drug, the concentration of MET was $(2.3 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$ mol \cdot kg $^{-1}$; this solution was later used in the sample syringe to titrate aqueous HEC solutions at different concentrations. Five different types of systems were studied, as shown in table 2. Digitam 4.1 software from Thermometric was used to determine heats in each titration [8]; these heats were plotted vs. OGP concentration, as shown in figure 2, to construct the corresponding thermogram and analyse the results, as explained below.

Origin Pro 8.5 software from OriginLab corporation was used to construct the thermograms. For systems 1 and 2, 50 titrations of 25 μ L were made, while for systems 3 and 4, 30 titrations of 25 μ L were carried out. In all experiments OGP concentration was $(25 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$ mol \cdot kg $^{-1}$, however, in experiments number 2 and 4 the concentration of HEC was varied $[(0.30 - 7.46) \pm 0.03] \cdot 10^{-5}$ mol \cdot kg $^{-1}$; fifteen experiments at different HEC concentrations were made.

In the case of pressure and temperature, standard uncertainties (0.68 level of confidence) are given and for concentrations and thermodynamic parameters expanded uncertainties (0.95 level of confidence) were calculated following the international agreements [9,10]. These uncertainties are reported in the corresponding tables. The calculation of uncertainties of HEC concentrations implies a linear interpolation method that produces enormous values as explained in detail below; ANOVA analysis was applied to validate the method we used, the results support our procedure.

2.2.2. Particle size

Particle size measurements were performed at $T = (298.118 \pm 0.004)$ K using Nanosizer ZS (Malvern, Instruments) by dynamic light scattering (DLS) [11]. Measurements were made for the systems shown in table 2, with an accuracy and precision better than $\pm 2\%$ on NIST traceable latex standards.

3. Results and discussion

3.1. Isothermal titration calorimetry

Typical thermograms for the four types of experiments performed here are shown in figure 2.

Experiment number 1 is a repetition of the titration of the (OGP + W) system, in order to corroborate the CMC and the ΔH of demicellization ($\Delta H_{\text{demic.}}$) reported before [12]. The corresponding thermogram is shown in figure 2(a). The equation (1) for a sigmoid curve was fitted this equation is available in Origin Pro 8.5 software, under the name of Boltzmann equation. The inflection point of the sigmoid curve is interpreted as the CMC and $\Delta H_{\text{demic.}}$ is the difference between the constants A_1 and A_2 , this implies that the sigmoid curve is compound of two straight lines with slope equal to zero. Results are shown in table 3.

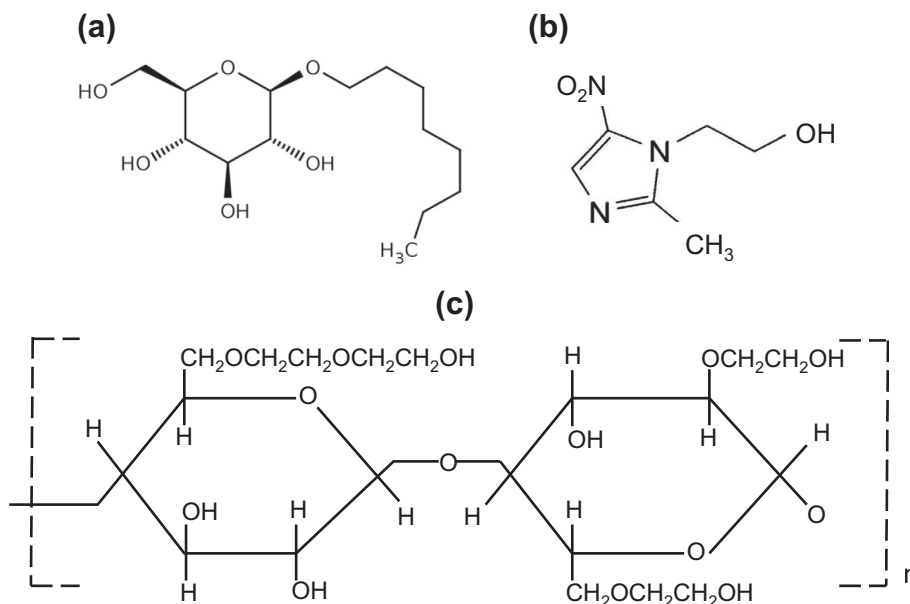


FIGURE 1. (a) Octyl β -D-glucopyranoside (OGP), (b) metronidazole (MET), (c) hydroxyethyl-cellulose (HEC).

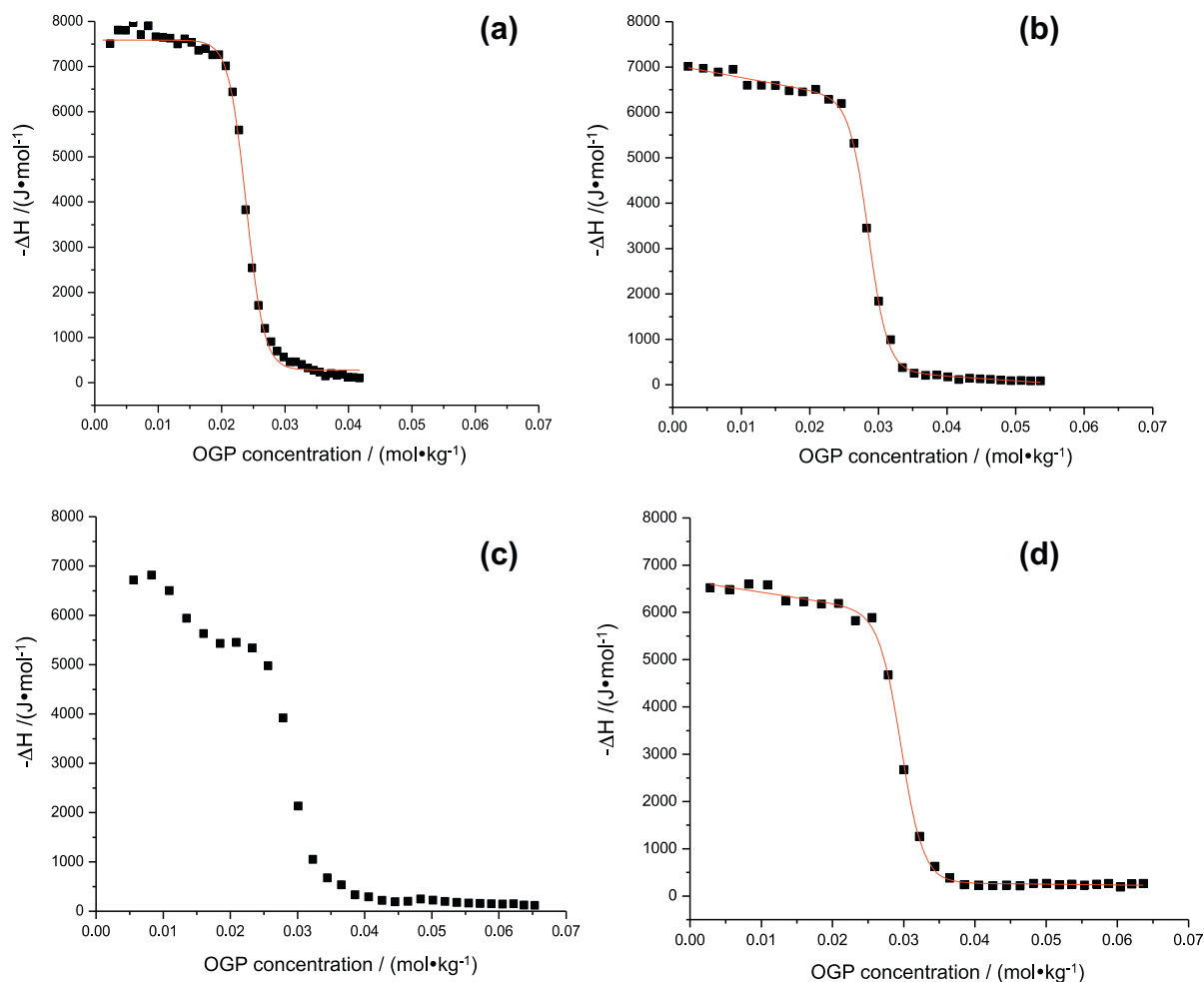
TABLE 1

Materials studied in this work, notation used, empirical formula and mass fraction purity.

Name	Notation	Empirical formula	$M/(g \cdot mol^{-1})$	Mass fraction purity
Octyl β -D-glucopyranoside	OGP	$C_{14}H_{28}O_6$	292.369 ± 0.003	>0.99
Hydroxyethyl-cellulose	HEC	$[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH(OH)CH_3)_x]_n$	$335329.3^a \pm 1.5$	>0.99
Metronidazole	MET	$C_6H_9N_3O_3$	171.154 ± 0.001	>0.99

^a Molar mass dispersion for the HEC was estimated by a Cannon capillary tube viscosimeter size # OB in our laboratory by M.B.X.**TABLE 2**Diverse mixtures studied here of octyl- β -D-glucopyranoside (OGP), hydroxyethyl-cellulose (HEC), metronidazole (MET) and water (W).

Experiment number	System	Cells		Syringes	
		Reference	Sample	Reference	Sample
1	(OGP + W)	W	W	W	(OGP + W)
2	HEC + (OGP + W)	(HEC + W)	(HEC + W)	W	(OGP + W)
3	MET + (OGP + W)	W	W	W	MET + (OGP + W)
4	HEC + (MET + OGP + W)	(HEC + W)	(HEC + W)	W	MET + (OGP + W)
5	(MET + HEC + W) + (OGP + W)	(HEC + MET)	(HEC + MET)	W	(OGP + W)

**FIGURE 2.** (a) Thermogram for the systems: (OGP + W); (b) HEC + (OGP + W); (c) MET + (OGP + water); (d) HEC + (OGP + MET + W). ΔH is given per mol of OGP.

$$Q = \frac{A_1 - A_2}{1 + \exp^{(x-x_0)/dx}} + A_2 \quad (1)$$

In experiments 2, 3, and 4 [HEC + (OGP + W); MET + (OGP + W); and HEC + (OGP + MET + W)] a change in the slope at low concentrations of OGP was observed, as shown in figure 2(b), 2(c), and 2(d), respectively; accordingly, it was necessary to modify the sigmoid

curve equation so that it could describe this behavior; this modification is equation (2). In the sigmoid curve modified equation A_{10} is the ΔH at zero concentration of OGP; this value decreases slowly with each titration, up to A_1 . There is a faster decrease of the slope between $(cmc - dx)$ and $(cmc + dx)$, including an inflection point interpreted as the CMC. After $(cmc + dx)$ the slope decreases slowly up to A_{20}

$$Q = \frac{\left(\frac{A_1 - A_{10}}{cmc - dx} x + A_{10}\right) - \left(\frac{A_2 - A_{20}}{cmc + dx} x + A_{20}\right)}{1 + \exp\left(\frac{|S_j - cmc|}{dx}\right)} + \left(\frac{A_2 - A_{20}}{cmc + dx} x + A_{20}\right), \quad (2)$$

where $\left(\frac{A_1 - A_{10}}{cmc - dx} x + A_{10}\right)$ represents the equation of each straight line with negative slope showed in the figure 3(a).

In experiment 5, phases separation was observed and no thermogram was obtained.

Critical aggregation concentration (CAC), critical micelle concentration of mixture micelles (CMC_{MM}), saturation concentration (C_2), critical micelle concentration of free micelles (CMC_{FM}) and $\Delta H_{demic.}$ were obtained from the parameters of the modified sigmoid equation; they are reported in tables 3–5 and correspond to the points shown in figure 3(b). The CAC is the concentration where the surface is saturated by the surfactant, micelles formation starts and the polymer chains begin to interact with the surfactant. The CMC_{MM} is the concentration where the polymer starts enveloping the micelles, there is mixed micelles formation. The C_2 is the concentration where the polymer swells with the micelles, and the CMC_{FM} is the concentration where free micelles are formed in presence of mixed micelles, these molecular arrangements are schematically shown in figure 3(b). [13,14]. CMC_{FM} concentration is located at the point where both thermograms in figure 3(b) get the same ΔH value. The values for CMC_{FM} are not possible to estimate precisely and accurately due to the dispersion of data in this region. The calculation of HEC concentration to construct the phase diagram involves the determination of the parameters A_1 and A_2 where the slope of the curve changes abruptly, therefore there is a very big data dispersion, that joined to the big value of the molar mass of HEC, produces an enormous uncertainty on the determination of HEC concentration, around ten times its estimated value using a linear interpolation method. ANOVA analysis was applied to validate the method we used, the results support our procedure, these uncertainties are available as supplementary material.

Enthalpy is an essential energetic parameter whose determination is required for understanding the detailed physicochemical features of an interacting process. Enthalpy changes for the different processes were obtained from calorimetric data [15,16], as shown in figure 3(a). For the first region, the OGP molecules saturate the surface and OGP micelles appear, the enthalpy change corresponds to this saturation process, denoted as enthalpy of saturated surface (ΔH_{SS}), and is calculated as the difference between A_{10} and A_1 . The polymer chains are interacting with the OGP. Further addition of OGP produces the micelle formation

threaded into the polymer and mixed micelles are formed, the enthalpy change for this process is denoted as enthalpy of mixed micelles formation (ΔH_{MM}), and is calculated as the difference between A_1 and A_2 . This ΔH_{MM} correspond to the demicellization process due to the experiment design and is reported on table 5 as $\Delta H_{demic.}$ OGP micelles and small aggregates are also present. If the addition of OGP continues, not only mixed micelles, but also OGP free micelles are formed, enthalpy change for this process is denoted as enthalpy of free micelles formation (ΔH_{FM}), and is calculated as the difference between A_{20} and A_2 . ΔH_{SS} and ΔH_{FM} are so small that it is not possible to estimate them precisely and accurately.

Figure 4 shows HEC concentration vs OGP concentration in HEC + (OGP + W) and HEC + (MET + OGP + W) systems, indicating the CAC, the CMC_{MM} , and the C_2 , calculated from the corresponding thermogram. It shows the structural changes suffered by each system, and then it is possible to say that this figure represents their phase diagrams. The dotted line shows the behavior of (OGP + W) system (open symbols) and the MET + (OGP + W) systems (solid symbols). The addition of MET to the (OGP + W) system produces a shift to higher concentrations of OGP in CAC, CMC_{MM} , and C_2 , suggesting the incorporation of MET molecules into the OGP micelles, this fact is supported by the appearance of a new peak in the particle size determination with $r = 190.8$ nm, discussed in detail below. When a small amount of HEC was added ($0.30 \pm 0.03 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) to (OGP + W) system, CAC is slightly shifted to smaller concentration, and the surface is saturated quickly; CMC_{MM} is shifted to bigger concentrations, because the presence of OGP produced mixed micelles of (OGP:HEC), and the interactions between (OGP:HEC), retard this formation. This effect is also observed in C_2 . The MET + (OGP + W) system was studied later, again small shifts are observed on CAC and CMC_{MM} , being the C_2 , the largest one. At higher concentrations of HEC in the system MET + (OGP + W), similar behavior is observed, i.e., CAC and CMC_{MM} suffer small shifts while C_2 suffers larger shifts.

In general, when MET is added, it is incorporated into the OGP micelles, stabilizing it, and when HEC is added these micelles are trapped, forming more complex systems with MET in the core of the OGP micelle which is enveloped with a second layer made by HEC, giving microspheres ($1.73 \mu\text{m}$) which could be applied in sustained release of therapeutics and scaffolds for cell delivery in tissue engineering [17]. These (OGP:HEC) mixed micelles could be used with other drugs. At small concentrations of HEC, (below $3 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ as shown in figure 4 with a solid line) the experimental points show wide dispersion, this may be due to the

TABLE 3

The critical aggregation concentration (CAC), the critical micelle concentration of mixture OF micelles (CMC_{MM}) and the saturation concentration (C_2), for the HEC + (OGP + W) system at different initial concentrations of the polymer ($[HEC]_0$).

$[HEC]_0$	CAC		CMC_{MM}		C_2		
	$10^5 [HEC]_0 / \text{mol g}^{-1}$	$10^2 \text{ OGP} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^5 \text{ HEC}^c / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^2 \text{ OGP} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^5 \text{ HEC}^c / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^2 \text{ OGP} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^5 \text{ HEC}^c / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$
0.0		2.1 ± 1.0	0.0	2.30 ± 0.01	0.0	3.0 ± 0.6	0.0
0.30 ± 0.03		2.0 ± 1.3	0.3	2.62 ± 0.01	0.3	3.1 ± 0.4	0.3
0.60 ± 0.03		2.2 ± 3.1	0.5	2.55 ± 0.01	0.5	2.9 ± 0.2	0.5
0.90 ± 0.03		2.1 ± 0.6	0.8	2.62 ± 0.01	0.5	3.0 ± 0.1	0.8
1.19 ± 0.03		2.4 ± 2.0	1.1	2.85 ± 0.01	1.2	3.4 ± 0.3	1.0
1.49 ± 0.03		2.2 ± 2.0	1.4	2.99 ± 0.01	1.3	3.8 ± 0.1	1.3
2.09 ± 0.03		2.2 ± 2.9	1.9	2.71 ± 0.01	1.9	3.3 ± 0.9	1.8
2.39 ± 0.03		2.2 ± 5.4	2.2	2.86 ± 0.01	2.1	3.5 ± 0.9	2.1
2.99 ± 0.03		2.1 ± 7.4	2.7	2.86 ± 0.01	2.6	3.2 ± 0.8	2.6
3.88 ± 0.03		2.2 ± 1.5	3.5	2.70 ± 0.01	3.5	3.4 ± 0.1	3.4
4.48 ± 0.03		2.3 ± 2.2	4.1	2.86 ± 0.01	4.0	3.4 ± 0.6	3.9
5.97 ± 0.03		2.0 ± 7.5	5.5	2.47 ± 0.01	5.4	3.2 ± 0.1	5.2
7.46 ± 0.03		2.6 ± 6.3	6.7	3.13 ± 0.01	6.5	3.7 ± 0.1	6.3

^a The calculation of uncertainties of HEC concentrations implies a linear interpolation method that produces enormous values as explained in the text; ANOVA analysis was applied to validate the method we used, the results support our procedure.

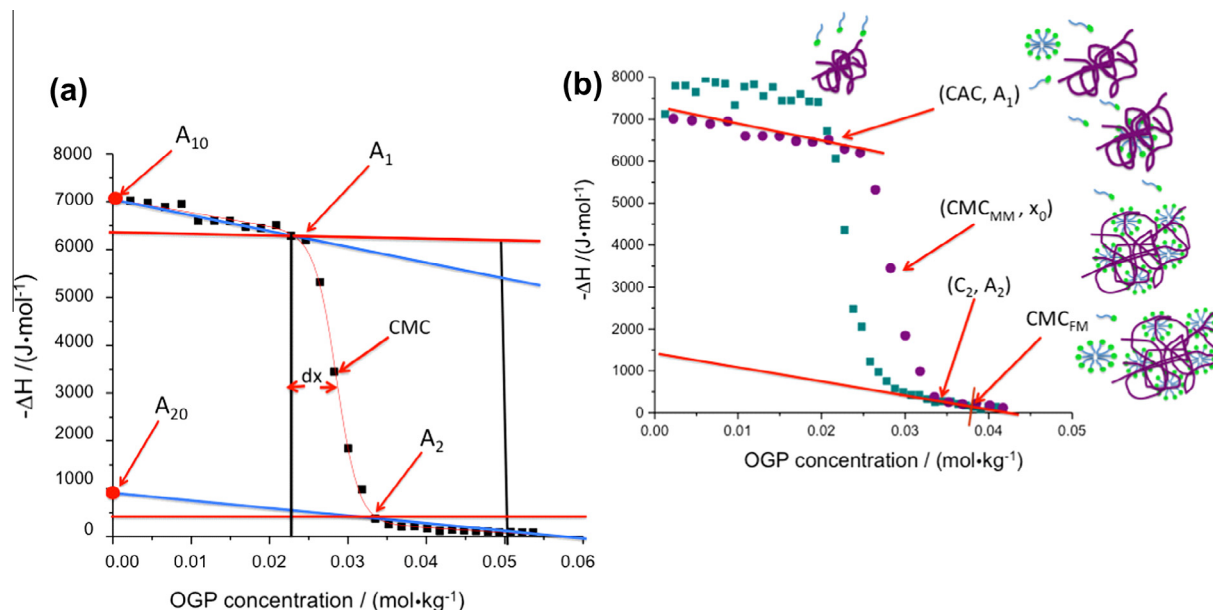


FIGURE 3. (a) Parameters A_1, A_{10}, A_2, A_{20} obtained from the modified sigmoid equation, (b) identification of CAC, CMC_{MM} , and C_2 from modified sigmoid equation fitting. The systems (OGP + W) (■) and HEC + (OGP + W) [$(4.48 \pm 0.03) \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$] (●) systems. ΔH is given per mol of OGP.

TABLE 4

The critical aggregation concentration (CAC), the critical micelle concentration of mixture micelles (CMC_{MM}) and the saturation concentration (C_2) for HEC + (MET + OGP + W) system at different initial concentrations of the polymer ($[HEC]_0$).

[HEC] ₀	CAC			CMC_{MM}			C_2		
$10^5 [HEC]_0 / \text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$	$10^2 \text{ OGP} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^5 \text{ HEC}^a / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^3 \text{ MET} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^2 \text{ OGP} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^5 \text{ HEC}^a / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^3 \text{ MET} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^2 \text{ OGP} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^5 \text{ HEC}^a / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^3 \text{ MET} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$
0.0				1.29 ± 0.04		23 ± 1.0			
0.0				2.90 ± 0.01		23 ± 1.0			
0.30 ± 0.03	2.0 ± 1.5	0.3	1.9 ± 0.2	2.72 ± 0.01	0.3	0.2 ± 0.0	4.1 ± 1.1	0.3	0.2 ± 0.3
0.60 ± 0.03	2.3 ± 1.9	0.5	0.2 ± 0.2	2.91 ± 0.02	0.5	2.7 ± 0.3	3.7 ± 0.5	0.5	3.5 ± 0.3
0.90 ± 0.03	2.3 ± 4.4	0.8	2.1 ± 0.2	2.92 ± 0.01	0.8	2.7 ± 0.3	3.7 ± 0.1	0.8	3.5 ± 0.3
1.19 ± 0.03	2.3 ± 1.7	1.1	2.1 ± 0.2	2.90 ± 0.01	1.1	2.7 ± 0.3	3.7 ± 0.2	1.0	3.5 ± 0.3
1.49 ± 0.03	2.1 ± 2.6	1.4	2.0 ± 0.2	2.84 ± 0.01	1.3	2.6 ± 0.2	3.6 ± 0.1	1.3	3.4 ± 0.4
2.09 ± 0.03	1.8 ± 1.7	1.9	1.7 ± 0.2	2.96 ± 0.01	1.8	2.8 ± 0.3	3.8 ± 0.4	1.8	3.5 ± 0.3
2.39 ± 0.03	2.0 ± 4.4	2.2	1.9 ± 0.2	2.71 ± 0.01	2.1	2.5 ± 0.3	4.0 ± 0.2	2.0	3.8 ± 0.4
2.99 ± 0.03	2.3 ± 7.5	2.7	2.2 ± 0.2	2.88 ± 0.02	2.6	2.7 ± 0.2	3.9 ± 0.1	2.5	3.6 ± 0.3
3.88 ± 0.03	2.7 ± 1.6	3.5	2.8 ± 0.3	3.35 ± 0.02	3.4	3.1 ± 0.3	4.3 ± 5.9	3.2	4.0 ± 0.3
4.48 ± 0.03	2.2 ± 4.2	4.1	2.0 ± 0.2	2.97 ± 0.01	3.9	2.8 ± 0.3	3.9 ± 0.1	3.8	3.7 ± 0.3
5.97 ± 0.03	2.2 ± 0.7	5.4	2.4 ± 0.2	2.93 ± 0.01	5.3	2.7 ± 2.2	3.8 ± 0.1	5.1	3.6 ± 0.3
7.46 ± 0.03	2.1 ± 5.1	6.8	2.0 ± 0.2	2.93 ± 0.02	6.6	2.7 ± 2.2	3.7 ± 0.1	6.4	3.4 ± 2.7

^a The calculation of uncertainties of HEC concentrations implies a linear interpolation method that produces enormous values as explained in the text; ANOVA analysis was applied to validate the method we used, the results support our procedure.

rheological properties of the system. Actually, this suggests a viscoelastic behavior transition. To test this hypothesis, linear viscoelasticity measurements could be made.

3.2. Particle size

Particle size determination was made by DLS [11]. The size particle, the intensity percent and the width of the particles distribution are shown in table 6. In all cases, OGP concentration was $(4.3 \pm 1.1) \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ (almost twice its CMC), the concentration of HEC was $(1.70 \pm 0.03) \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ and the concentration of MET was $(2.3 \pm 0.1) \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$. In the case of the (OGP + W) system two particle distributions were detected; the smaller one (9.8 nm) is attributed to small OGP aggregates and the bigger one (40.2 nm) to OGP micelles. The (HEC + W) system showed three particle distributions (2.87, 104.6, and 2719) nm associated to small polymer chains, threads and nets, respectively,

being the later the less abundant. When HEC was added to the (OGP + W) system, three particle distributions appeared. Polymer nets were disintegrated forming (OGP:HEC) mixed micelles (145.2 nm) and the OGP micelles diminished their size up to 25.3 nm; small polymer chains remained (3.8 nm). There is evidence that MET was included into the OGP micelle because when MET was added to the (OGP + W) system, the micelle size increased from 40.2 nm to 190.8 nm. When MET was added to the (HEC + OGP + W) system a more complex encapsulation net was formed with an average radius of 1.73 μm ; OGP micelles and small polymer chains in water solution remained, as shown schematically in figure 5. This figure shows the five different experiments performed to achieve the microencapsulation of MET into the (HEC + OGP + W) system (illustrated in figure 5(d)). For this procedure solid MET is added to (OGP + W) micelles; in the particle size experiment a new distribution of 190.8 nm appears suggesting the formation of a new structure where MET is included into the

TABLE 5

The critical micelle concentration (CMC) and the demicellization thermodynamic properties for the five different systems. The table shows the initial concentrations of $[OGP]_0$, $[HEC]_0$ and $[MET]_0$ in the titration experiment.

System	Concentration			Thermodynamic properties				
	$10^2 [OGP]_0 / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^5 [HEC]_0 / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^2 [MET]_0 / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$10^2 \text{ CMC} / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$\Delta_{\text{demic}}H^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{demic}}G^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$T\Delta_{\text{demic}}S^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	
(OGP + W)	25 ± 0.1	0	0	2.30 ± 0.01	-7.4 ± 0.1	19.3 ± 1.9	-26.7 ± 1.9	
HEC + (OGP + W)	25 ± 0.1	0.30 ± 0.03	0	2.62 ± 0.01	-5.9 ± 0.2	19.0 ± 1.7	-24.9 ± 1.7	
	25 ± 0.1	0.60 ± 0.03	0	2.55 ± 0.01	-5.8 ± 0.2	19.1 ± 1.7	-24.8 ± 1.7	
	25 ± 0.1	0.90 ± 0.03	0	2.62 ± 0.01	-6.1 ± 0.1	19.0 ± 1.6	-25.1 ± 1.6	
	25 ± 0.1	1.19 ± 0.03	0	2.85 ± 0.01	-6.2 ± 0.1	18.8 ± 1.5	-25.0 ± 1.5	
	25 ± 0.1	1.49 ± 0.03	0	2.99 ± 0.01	-5.7 ± 0.1	18.6 ± 1.5	-24.4 ± 1.5	
	25 ± 0.1	2.09 ± 0.03	0	2.71 ± 0.01	-6.1 ± 0.1	18.9 ± 1.6	-25.0 ± 1.6	
	25 ± 0.1	2.39 ± 0.03	0	2.86 ± 0.01	-6.5 ± 0.2	18.8 ± 1.6	-25.3 ± 1.6	
	25 ± 0.1	2.99 ± 0.03	0	2.86 ± 0.01	-6.3 ± 0.1	19.0 ± 1.6	-25.4 ± 1.6	
	25 ± 0.1	3.88 ± 0.03	0	2.70 ± 0.01	-6.0 ± 0.1	19.0 ± 1.6	-25.0 ± 1.6	
	25 ± 0.1	4.48 ± 0.03	0	2.86 ± 0.01	-6.0 ± 0.1	18.8 ± 1.5	-24.8 ± 1.5	
	25 ± 0.1	5.97 ± 0.03	0	2.47 ± 0.01	-5.1 ± 0.2	19.1 ± 1.8	-24.2 ± 1.8	
	25 ± 0.1	7.46 ± 0.03	0	3.13 ± 0.01	-5.8 ± 0.1	18.5 ± 1.4	-24.3 ± 1.4	
	MET + (OGP + W)	25 ± 0.1	0	2.3 ± 0.1	1.29 ± 0.04	-1.4 ± 0.1	20.7 ± 3.9	-22.1 ± 3.9
		25 ± 0.1			2.90 ± 0.01	-5.2 ± 0.1	18.7 ± 1.6	-23.1 ± 1.6
HEC + (MET + OGP + W)	25 ± 0.1	0.30 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.72 ± 0.01	-6.1 ± 0.1	18.9 ± 1.7	-25.0 ± 1.7	
	25 ± 0.1	0.60 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.91 ± 0.02	-5.6 ± 0.2	18.7 ± 1.7	-24.3 ± 1.7	
	25 ± 0.1	0.90 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.92 ± 0.01	-6.0 ± 0.1	18.7 ± 1.5	-24.8 ± 1.5	
	25 ± 0.1	1.19 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.90 ± 0.01	-5.3 ± 0.1	18.7 ± 1.6	-24.0 ± 1.6	
	25 ± 0.1	1.49 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.84 ± 0.01	-6.1 ± 0.1	18.8 ± 1.5	-24.9 ± 1.5	
	25 ± 0.1	2.09 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.96 ± 0.01	-5.9 ± 0.1	18.7 ± 1.5	-24.5 ± 1.5	
	25 ± 0.1	2.39 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.71 ± 0.01	-5.8 ± 0.1	18.9 ± 1.6	-24.7 ± 1.6	
	25 ± 0.1	2.99 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.88 ± 0.02	-6.3 ± 0.2	18.7 ± 1.7	-25.0 ± 1.7	
	25 ± 0.1	3.88 ± 0.03	2.3 ± 0.1	3.35 ± 0.02	-5.7 ± 0.2	18.9 ± 1.9	-24.6 ± 1.9	
	25 ± 0.1	4.48 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.97 ± 0.01	-5.7 ± 0.1	18.7 ± 1.5	-24.4 ± 1.5	
	25 ± 0.1	5.97 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.93 ± 0.01	-5.2 ± 0.1	18.8 ± 1.5	-24.1 ± 1.5	
	25 ± 0.1	7.46 ± 0.03	2.3 ± 0.1	2.93 ± 0.02	-5.7 ± 0.2	18.9 ± 1.9	-24.6 ± 1.9	
	(MET + HEC + W) + (OGP + W)	25 ± 0.1	7.46 ± 0.03	2.3 ± 0.1	Phase separation was observed			

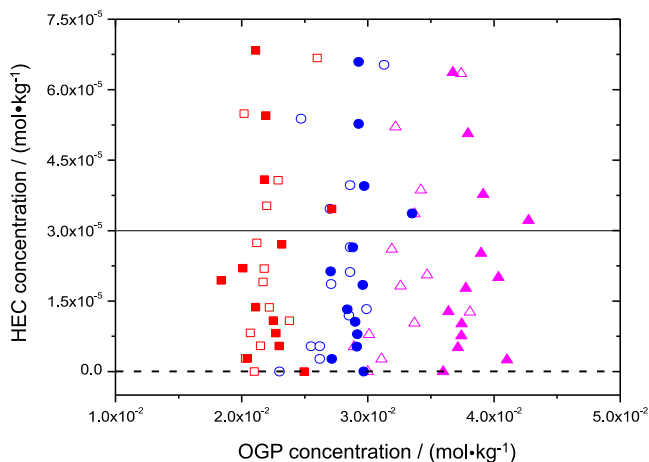


FIGURE 4. Phase diagram for the systems (OGP + W) (□ ○ △); MET + (OGP + W) (■ ● ▲); HEC + (OGP + W) (□ ○ △) and HEC + (OGP + MET + W) (■ ● ▲). CAC (□ ■), CMC_{MM} (○ ●), C2 (△ ▲). ΔH is given per mol of OGP.

core of the micelle due to its hydrophobic nature; small aggregates and micelles still remain. When the solution of MET + (OGP + W) is injected into water, the thermogram presented in figure 2(c) is obtained. This thermogram shows two inflection points, the first one at $(1.29 \pm 0.04) \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ with $\Delta H = -1.4 \pm 0.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ is attributed to the demicellization of the (MET + OGP + W) micelle system, and the second one at $(2.90 \pm 0.01) \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ with $\Delta H = 5.2 \pm 0.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, is associated to the demicellization of the remaining (OGP + W) micelle in the system. It is observed that the CMC of (OGP + W) shows a small increment of $1.61 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$, when MET is

TABLE 6

Particle radius (r), % intensity and width radius dispersity (w_r) for the different systems studied here.

System	Peaks	Size r/nm	% intensity	w_r/nm
(OGP + W)	1	9.8	46	2.4
	2	40.2	54	8.1
MET + (OGP + W)	1	9.5	32.7	2.4
	2	30.6	38.2	8.1
HEC + (OGP + W)	3	190.8	22.5	41.3
	1	3.8	43.6	1.4
	2	25.3	33.5	11.8
HEC + (OGP + MET + W)	3	145.2	14.7	61.7
	1	3.5	20.3	0.9
	2	22.0	22.4	6.9
(MET + HEC + W) + (OGP + W)	3	1726	47.2	539.5
(MET + HEC + W) + (OGP + W)	Phase separation was observed			

added [18]. The results of ΔG , ΔH and $T\Delta S$ obtained from this thermogram [19], point out that the interactions in the (MET + OGP + W) micelles are weaker and less stable than (OGP + W) micelles, despite this weakness, the system serves as a center of agglomeration with a CMC equal to $1.29 \cdot 10^{-2} \pm 0.04 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$; therefore aggregates are destroyed at smaller concentration $[(1.29 \pm 0.04) \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ vs } (2.90 \pm 0.01) \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}]$. figure 5(c) shows the interactions between the OGP and HEC polar groups, the CMC is increased in $(1.29 \pm 0.04) \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$. In figure 5(d), the presence of HEC, which is a hydrophilic polymer, favors the stability for the MET + (OGP + W) system. Fig 5(e) represents the microencapsulation alternative process, which was intended to encapsulate MET directly in HEC, and then added the (OGP + W) system; nonetheless it was found that the microencapsulation in HEC did not occur and there was phase separation.

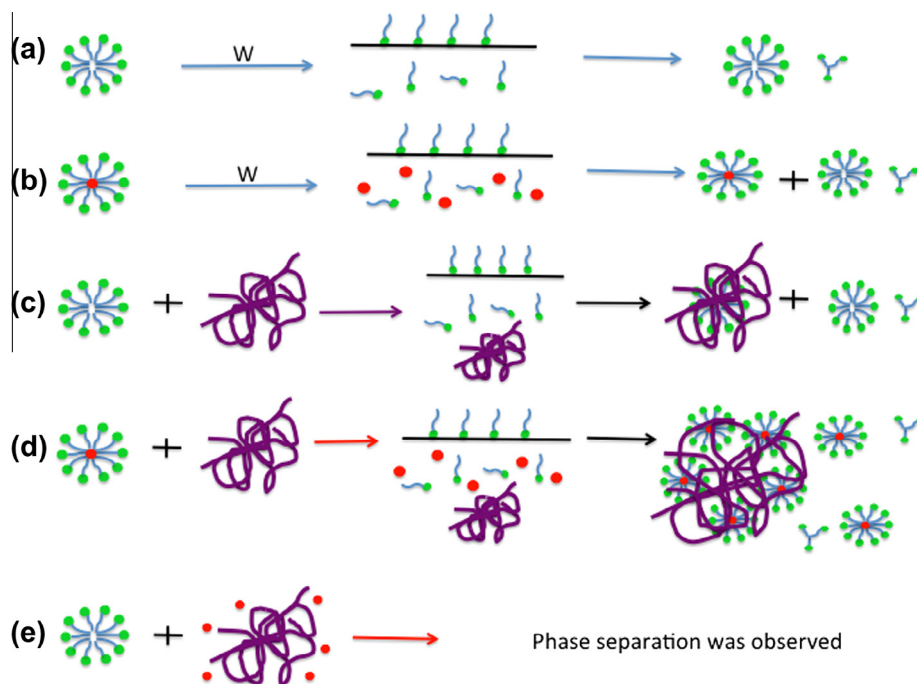


FIGURE 5. Microencapsulation process: (a) (OGP + W); (b) MET + (OGP + W); (c) HEC + (OGP + W); (d) HEC + (OGP + MET + W); (e) (HEC + MET) + (OGP + W).

4. Conclusions

In this work, a surfactant-cellulose polymer system was studied in order to test it with metronidazole in a pharmaceutical formulation. This system could be used with another hydrophobic drug. OGP has been used as drug carrier improving the solubility of the hydrophobic drug, protecting it from hydrolytic degradation and reducing its toxicity. Metronidazole was the suitable drug to use in this study, due to its adverse effects, which may be decreased by designing the pharmaceutical form presented in this paper. The presence of HEC, a hydrophilic polymer, favors stability of the system, it is important to perform the microencapsulation process in the sequence described in this paper, otherwise, there is phase separation.

The thermodynamic parameters ΔH , ΔG and ΔS of demicellization for the mixed micelles, and the CAC, CMC_{MM} , and C_2 were determined by isothermal titration calorimetry. The formation of the micelles for the systems (OGP + W), HEC + (OGP + W), MET + (OGP + W), and HEC + (OGP + MET + W) is spontaneous, and entropy driven. At low concentrations of HEC, the CMC_{MM} increases because amphiphiles of OGP's broken micelles are introduced into the HEC skeins, avoiding the immediate formation of new OGP micelles; in consequence, it is necessary to add more surfactant.

There is evidence that MET was included into the OGP micelle because when MET was added to the (OGP + W) system, the micelle size increased to 150.6 nm. A more complex encapsulation net was formed with an average radius of 1.73 μm , when MET was added to the (HEC + OGP + W) system.

Acknowledgements

This work was financially supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT, registration number: 210956) and also by Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA, PAPIIT IN-118511). We are grateful to Dra. Ma. Josefa

Bernad Bernad for her lab support, to Xelhua Marcos Benitez for the determination of the HEC average molar mass, to G. Omar Hernandez Segura for his support in determination of uncertainties and to Mireille E. Bravo G. for her support in the text revision.

References

- [1] J.C.T. Kwak (Ed.), *Polymer-Surfactant Systems*, Vol. 77, Marcel Dekker, Basel, New York, USA, Switzerland, 1998, pp. 1–6.
- [2] C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J.M. Lanao, *J. Controlled Release* 154 (2011) 2–19.
- [3] M. Malmsten, *Surfactants and Polymers in Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc., Basel, New York, USA, Switzerland, 2002, pp. 3–4.
- [4] B. Lorber, J.B. Bishop, L.J. DeLucas, *Biochim. Biophys. Acta* 1023 (1990) 254–265.
- [5] T. Rogers, in: R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, UK and Washington DC, USA, 2009, pp. 311–314.
- [6] J.G. Hardman, L.E. Limbird, A.G. Gilman (Eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, vol. 2, McGraw-Hill, Mexico, 1996, pp. 1058–1060.
- [7] E. Alvarez-Lopez, S. Perez-Casas, *J. Chem. Thermodyn.* 67 (2013) 197–202.
- [8] J.P. Grolhier, J.M. del Río, *J. Chem. Thermodyn.* 55 (2012) 193–202.
- [9] Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM 100), *Evaluation of measurement data—Guide to the expression of uncertainty measurement*, 1st ed., Bureau International des Poids et Mesures (BIPM), Paris, 2008, pp. 25–27.
- [10] S.L.R. Ellison, M. Rosslein, A. Williams, *Eurachem/Citac Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*, 2nd ed., 2000, p. 4–11.
- [11] J. Moore, E. Cerasoli, *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, Academic Press, Oxfordshire, UK, Washington DC, USA, 2010, pp. 2077–2088.
- [12] A. Piñero, X. Banquy, S. Pérez-Casas, E. Tovar, A. García, *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) 4383–4392.
- [13] S. Dai, K.C. Tam, *J. Phys. Chem. B* 105 (2001) 10759–10763.
- [14] G. Wang, G. Olofsson, *J. Phys. Chem. B* 102 (1998) 9276–9283.
- [15] N. Sardar, M. Kamil, M. Kabir-ud-Din, S. Ali, *J. Chem. Eng. Data* 55 (2010) 4990–4994.
- [16] S.P. Moulik, D. Mitra, *J. Colloid Interface Sci.* 337 (2009) 569–578.
- [17] C. Ha, J.A. Gardella, *Chem. Rev.* 105 (2005) 4205–4232.
- [18] N.M. van Os, G.J. Daane, G. Haandrikman, *J. Colloid Interface Sci.* 141 (1991) 199–217.
- [19] G. Wang, G. Olofsson, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 5588–5596.

ANEXO II

TABLAS DE REOLOGÍA

Tabla 6.8. Mediciones G' (módulo elástico). Sistema HEC+(OGP+A) en la CMC

Frecuencia / s ⁻¹	Concentraciones de HEC / mol kg ⁻¹					
	0.60 x 10 ⁻⁵	1.19 x 10 ⁻⁵	1.49 x 10 ⁻⁵	2.09 x 10 ⁻⁵	5.97 x 10 ⁻⁵	7.46 x 10 ⁻⁵
	G' / Pa					
	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ²	x10 ²
57.30	0.40	0.36	0.15	0.20	0.01	0.07
72.13	0.54	0.24	0.14	0.33	0.03	0.07
90.81	0.68	0.70	0.45	0.74	0.06	0.08
114.32	1.21	0.55	0.51	0.43	0.07	0.13
143.92	1.96	0.93	0.84	0.68	0.11	0.15
181.19	2.94	1.63	1.46	1.69	0.17	0.25
228.10	4.18	2.21	2.58	2.47	0.30	0.36
287.16	5.72	3.33	3.60	3.68	0.43	0.53
361.51	7.82	4.81	4.87	5.40	0.68	0.78
455.12	1.01	6.89	7.57	0.37	1.12	1.30
572.96	12.7	9.95	10.20	12.10	1.70	2.00
721.31		13.30	14.70	17.00	2.72	3.15
908.08		17.10	19.80	24.70	4.23	4.88
1143.20		21.60	26.30	34.80	6.54	7.39
1439.21		23.80	31.50	43.70	9.86	11.60
1811.85				55.60	15.00	17.80
2280.99				64.40	22.60	26.90
2871.60					33.50	40.40
3615.12					49.00	59.90
4551.17					70.70	89.20
5729.58					117.00	149.00

Tabla 6.9. Mediciones G'' (módulo viscoso). Sistema HEC+(OGP+A) en la CMC

Frecuencia / s ⁻¹	Concentraciones de HEC / mol kg ⁻¹					
	0.60 x 10 ⁻⁵	1.19 x 10 ⁻⁵	1.49 x 10 ⁻⁵	2.09 x 10 ⁻⁵	5.97 x 10 ⁻⁵	7.46 x 10 ⁻⁵
	G'' / Pa					
	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ²	x10 ²
57.30	2.15	1.80	2.13	3.03	1.39	2.04
72.13	2.64	2.13	2.32	3.79	1.80	2.59
90.81	3.00	2.92	3.11	4.63	2.25	3.25
114.32	3.63	3.29	4.03	5.81	2.83	4.07
143.92	4.43	4.36	5.09	6.78	3.55	5.19
181.19	5.26	5.50	6.17	90.10	4.49	6.49
228.10	5.94	6.67	7.48	11.10	5.63	8.16
287.16	6.30	7.92	9.34	13.30	7.07	10.20
361.51	6.55	9.12	11.20	16.20	8.88	12.80
455.12	5.53	1.06	13.30	19.60	11.10	16.10
572.96	3.95	1.16	14.60	23.50	13.90	20.30
721.31		1.17	15.80	26.80	17.50	25.30
908.08		10.90	15.80	29.50	21.70	31.60
1143.20		7.91	13.90	30.60	26.70	39.30
1439.21		3.40	8.98	27.70	32.80	48.60
1811.85				18.90	39.70	59.50
2280.99				6.43	47.30	72.50
2871.60					55.00	86.60
3615.12					61.40	101.00
4551.17					65.20	114.00
5729.58					38.00	90.30

Tabla 6.10. Mediciones G' (módulo elástico). Sistema HEC+(MET+OGP+A) en la CMC

Frecuencia / s ⁻¹	Concentraciones de HEC / mol kg ⁻¹					
	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵
	G' / Pa					
	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ²
57.30	0.05	1.26	0.23	0.20	0.56	0.03
72.13	0.31	1.19	0.48	0.55	0.67	0.04
90.81	0.48	1.71	0.44	0.57	1.18	0.05
114.32	0.65	1.63	0.61	0.65	0.90	0.11
143.92	1.25	2.14	1.33	1.28	1.45	0.13
181.19	1.40	2.42	1.48	1.87	2.47	0.23
228.10	2.18	3.43	2.28	3.10	3.47	0.36
287.16	3.39	4.30	3.57	4.25	6.16	0.58
361.51	4.22	6.61	5.16	6.02	8.61	0.93
455.12	6.67	8.39	7.61	8.82	14.60	1.44
572.96	8.57	11.9	12.3	13.10	21.70	2.22
721.31	10.70	15.8	17.4	19.50	32.50	3.43
908.08	13.50	20.2	23.4	27.50	50.00	5.37
1143.20	15.10	25.4	30.0	38.40	75.30	8.28
1439.21		29.3	37.80	51.20	113.00	12.70
1811.85			43.60	63.90	169.00	19.30
2280.99				75.70	251.00	29.40
2871.59					370.00	44.30
3615.12					537.00	66.10
4551.17					767.00	98.60
5729.58						152.00

Tabla 6.11. Mediciones G'' (módulo viscoso). Sistema HEC+(MET+OGP+A) en la CMC

Frecuencia / s ⁻¹	Concentraciones de HEC / mol kg ⁻¹					
	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵
	G'' / Pa					
	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ²	x10 ²
57.30	1.41	2.33	2.75	3.38	1.58	2.30
72.13	1.83	2.75	3.03	4.12	1.96	2.92
90.81	2.52	3.73	3.39	5.11	2.45	3.63
114.32	2.81	4.37	4.59	6.01	3.07	4.58
143.92	3.19	5.07	5.72	8.18	3.90	5.77
181.19	4.22	6.43	7.31	10.20	4.90	7.28
228.10	5.09	7.77	8.90	12.60	6.08	9.14
287.16	5.78	9.06	8010.	15.20	7.67	11.50
361.51	6.56	10.80	13.20	18.60	9.54	14.50
455.12	7.27	12.30	15.20	22.30	12.00	18.20
572.96	7.00	13.30	17.80	27.00	15.00	22.70
721.31	6.21	13.60	19.20	31.20	18.70	28.60
908.08	4.53	12.40	19.70	34.40	23.30	35.60
1143.20	1.86	10.80	18.80	35.60	28.70	44.40
1439.21		4.23	13.70	33.10	34.90	55.00
1811.85			4.93	25.50	42.40	67.70
2280.99				13.10	50.50	82.50
2871.59					58.30	99.20
3615.12					65.10	117.00
4551.17					68.10	133.00
5729.58						83.70

Tabla 6.12. Mediciones G' (módulo elástico). Sistema HEC+(OGP+A) en la C₂

Frecuencia / s ⁻¹	Concentraciones de HEC / mol kg ⁻¹					
	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵
	G' / Pa					
	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ²	x10 ²
45.51	-	-	-	-	-	0.05
57.30	-	-	-	4.02	-	0.06
72.13	-	-	-	4.37	0.02	0.07
90.81	0.33	-	0.35	4.33	0.06	0.09
114.32	0.57	1.22	0.54	4.36	0.06	0.13
143.92	0.95	1.61	0.90	4.42	0.13	0.19
181.19	1.14	2.17	1.66	5.15	0.17	0.25
228.10	1.90	2.79	2.30	6.39	0.32	0.43
287.16	2.79	3.50	3.10	7.61	0.48	0.61
361.51	4.14	5.14	4.89	9.48	0.71	0.93
455.12	5.42	7.49	7.23	12.10	1.11	1.46
572.96	7.52	10.30	10.40	16.10	1.81	2.27
721.31	7.69	10.40	14.40	21.90	2.85	3.46
908.08	9.84	13.90	19.80	29.80	4.42	5.40
1143.20	12.10	18.00	25.60	40.30	6.93	8.29
1439.21	12.70	22.30	32.20	52.20	10.60	12.70
1811.85	14.40	25.90	36.40	64.20	16.10	19.30
2280.99	12.70	27.10	37.60	73.20	24.20	29.10
2871.60	11.70	26.10	35.20	78.40	36.40	43.70
3615.12	8.47	22.20	30.90	81.50	53.90	65.20
4551.17	7.20	17.60		91.80	78.50	97.50
5729.58					125.00	160.00

Tabla 6.13. Mediciones G'' (módulo viscoso). Sistema HEC+(OGP+A) en la C_2

Frecuencia / s^{-1}	Concentraciones de HEC / $mol\ kg^{-1}$					
	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}
	G'' / Pa					
	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^2$	$\times 10^2$
45.51	-	-	-	-	-	1.97
57.30	-	-	-	4.40	-	2.45
72.13	-	-	-	5.42	2.09	3.09
90.81	2.05	-	3.32	5.74	2.62	3.89
114.32	2.54	3.82	4.21	6.87	3.31	4.91
143.92	2.80	4.77	5.29	8.18	4.18	6.14
181.19	3.71	5.76	6.42	10.10	5.24	7.73
228.10	4.21	6.91	8.01	11.90	6.56	9.69
287.16	5.20	8.01	9.72	14.90	8.29	12.20
361.51	5.78	9.67	11.30	17.90	10.40	15.30
455.12	6.60	11.00	13.30	21.40	13.10	19.20
572.96	6.30	12.00	15.20	25.30	16.40	24.10
721.31	6.12	12.00	16.50	29.00	20.50	30.10
908.08	5.45	12.10	16.70	32.00	25.40	37.60
1143.20	3.61	12.10	14.80	33.60	31.60	46.70
1439.21	1.97	9.80	9.74	30.40	38.90	57.70
1811.85	-1.80	4.65	2.68	23.30	47.30	71.00
2280.99	-6.20	-2.30	-6.10	9.17	57.00	86.70
2871.60	-8.70	-9.50	-16.80	-7.00	66.90	105.00
3615.12	-10.80	-16.10	-25.00	-28.50	76.50	124.00
4551.17	-10.90	-20.00		-48.30	82.60	142.00
5729.58					63.90	89.80

Tabla 6.14. Mediciones G' (módulo elástico). Sistema HEC+(MET+OGP+A) en la C₂

Frecuencia / s ⁻¹	Concentraciones de HEC / mol kg ⁻¹					
	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵	0.60 x 10 ⁻⁵
	G' / Pa					
	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ³	x10 ²	x10 ²
57.30	0.25	-	-	1.35	0.04	0.01
72.13	0.50	1.20	0.2730	1.20	0.01	0.05
90.81	0.51	1.42	0.48	1.34	0.06	0.10
114.32	0.75	1.88	0.73	1.87	0.06	0.10
143.92	1.15	2.01	0.95	2.11	0.13	0.17
181.19	1.57	2.91	1.95	2.75	0.21	0.34
228.10	2.16	3.33	2.48	3.53	0.32	0.42
287.16	3.16	4.81	3.53	5.26	0.46	0.80
361.51	5.06	6.77	5.56	7.32	0.82	1.27
455.12	6.89	9.74	8.19	10.60	1.20	1.93
572.96	9.57	12.80	12.20	15.00	1.97	3.07
721.31	13.00	17.10	17.50	21.70	3.01	4.82
908.08	16.30	21.40	23.90	30.30	4.72	7.58
1143.20	18.70	27.20	31.10	40.40	7.19	11.90
1439.21		33.10	38.40	54.10	10.90	18.00
1811.85			45.00	67.30	16.70	27.50
2280.99				79.90	25.00	41.80
2871.60					37.20	62.50
3615.12					55.40	93.30
4551.17					79.20	139.00
5729.58					146.00	228.00

Tabla 6.15 Mediciones G'' (módulo elástico). Sistema HEC+(MET+OGP+A) en la C_2

Frecuencia / s^{-1}	Concentraciones de HEC / $mol\ kg^{-1}$					
	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}	0.60×10^{-5}
	G'' / Pa					
	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^2$	$\times 10^2$
57.30	1.60	-	-	3.36E-03	1.67	4.27
72.13	2.08	2.98	3.15	4.57E-03	2.06	5.41
90.81	2.41	3.75	3.88	5.65E-03	2.63	6.77
114.32	3.38	4.04	4.78	6.98E-03	3.32	8.48
143.92	3.92	5.79	6.26	8.78E-03	4.18	10.70
181.19	4.47	6.81	7.54	1.07E-02	5.24	13.50
228.10	5.72	7.78	9.23	1.33E-02	6.57	16.90
287.16	6.53	9.93	11.30	1.61E-02	8.28	21.40
361.51	7.93	10.90	13.40	1.99E-02	10.40	26.90
455.12	8.55	13.50	16.40	2.36E-02	13.10	33.70
572.96	8.89	14.80	18.20	2.80E-02	16.30	42.30
721.31	8.31	15.10	20.20	3.26E-02	20.40	53.10
908.08	6.37	14.0	21.00	3.57E-02	25.40	66.40
1143.20	2.51	9.92	19.30	3.73E-02	31.30	82.90
1439.21		6.45	14.00	3.50E-02	38.40	103.00
1811.85			5.88	2.83E-02	46.90	128.00
2280.99				1.45E-02	56.20	158.00
2871.60					65.80	193.00
3615.12					75.30	233.00
4551.17					80.20	277.00
5729.58					34.40	270.00