



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

***ESTUDIO DE LA DISPERSIÓN DE RESINAS
ACRILICAS DEL TIPO A Y B EN MEDIOS
CON ESTABILIZANTES.***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

ARMANDO SUÁREZ BUENDÍA

ASESOR DE TESIS: Dr. DAVID QUINTANAR GUERRERO

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Estudio de la dispersión de resinas acrílicas del tipo A y B en medios con estabilizantes.

Que presenta el pasante: Armando Suárez Buendía

Con número de cuenta: 096565676 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica.

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 23 de Marzo de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	Dr. David Quintanar Guerrero	
1er. SUPLENTE	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero	
2do. SUPLENTE	Dra. Eva María Molina Trinidad	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*

DEDICATORIAS:

Con afecto y dedicación:

A mis padres: Estela Buendía Bracamontes y Armando Suárez Molina.

A mis hermanos (as): Verónica, Sandra, Miriam y Erick.

A mis hijos: Alan Suárez Erreguin y Aline Suárez Erreguin.

A mi esposa: Ma. Elena Erreguin Maldonado

A mis sobrinos: A todos y cada uno de ellos, esperando que esta experiencia pronto la puedan vivir ustedes también.

A mis profesores: A todos y cada uno de ellos que aportaron y compartieron su conocimiento en el transcurso de mi formación profesional.

A mis compañeros (as) de generación QFB 23.

†A Don Miguel: Por haberme apoyado con su rica comida de la cafetería.

Cuando estás inspirado por algún gran propósito, por algún extraordinario proyecto, los pensamientos rompen las barreras; la mente trasciende sus limitaciones, la conciencia se expande en todas direcciones y te encuentras en un nuevo mundo maravilloso. Las fuerzas, las facultades y los talentos dormidos cobran vida. En ese momento te das cuenta de que eres mucho más grande de lo que jamás hubieras soñado. Patañjali

Índices

Índice	Contenido	Pag.
Índice general		I-III
Índice de figuras		IV-V
Índice de tablas		VI-VII
Antecedentes		VIII - IX
I.	Disolución.	
I.1.	Definición de disolución.	1
I.2.	Factores que afectan la velocidad de disolución.	1-2
I.3.	Métodos para la determinación de la velocidad de disolución.	2-3
I.4.	Condiciones “sink” y “no sink”.	3
II.	Polímeros.	
II.1.	Definición.	4
II.1.2.	Clasificación.	4
II.1.3.	Cristalinidad.	4-5
II.2.	Solubilidad.	5-6
II.3.	Conformación de polímeros en solución.	6-7
III.	Agentes activos de superficie.	
III.1.	Definición.	7
III.2.	Clasificación.	7-8
III.3.	Concentración Micelar Crítica (CMC).	8-9
III.4.	Utilidad de los surfactantes en la solubilización de sustancias.	9

Índices

IV.	Polímeros estabilizantes.	9
V.	Resinas acrílicas.	
V.1.	Descripción general.	10
V.2.	Tipos de Eudragits [®] .	10
V.3.	Proceso de polimerización de los Eudragits [®] .	11-14
V.4.	Propiedades fisicoquímicas de los Eudragits [®] .	14
V.5.	Nomenclatura de los Eudragits [®] .	14
V.6.	Temperatura de transición vítrea de los Eudragits [®] .	14-15
V.6.1.	Temperatura mínima de formación de película.	15
V.7.	Tipos de Eudragits [®] .	16
V.7.1.	Propiedades del Eudragit [®] E.	16-17
V.7.2.	Propiedades de los Eudragits [®] L-55, L y S.	17-18
V.7.3.	Propiedades del Eudragit [®] FS 30 D.	19-20
V.7.4.	Propiedades de los Eudragits [®] RL y RS	20-22
V.7.5.	Propiedades del Eudragit [®] NE 30 D y NE 40 D.	22
V.7.6.	Factores que modifican la permeabilidad de los Eudragits [®] .	22-24
V.7.7.	Efecto de la temperatura en la permeabilidad en la permeabilidad de la película.	24-25
V.8.	Aplicaciones de los Eudragits [®] en formulaciones farmacéuticas.	25-26
VI.	Conceptos del ion-par.	
VI.1.	Definición del ion-par.	27
VI.1.2.	Formas del ion-par.	27-28
VI.1.3.	Solvatación del ion-par.	28

Indices

VI.1.4.	Extracción del ion-par.	28-29
VII.	Objetivos.	
VII.1	Objetivo general.	30
VII.2	Objetivos particulares.	30
VIII.	Materiales y Métodos.	
VIII.1.	Materiales y reactivos.	31
VIII.2.	Métodos	32-39
VIII.2.1.	Curva de calibración	32-33
VII.2.2.	Pruebas de dispersión para Eudragits [®] RL 100 y Eudragits [®] RS 100 en presencia de diferentes surfactantes.	33-34
VIII.2.3.	Pruebas de dispersión para Eudragits [®] RL y Eudragits [®] RS a diferentes concentraciones de surfactantes.	34-37
VIII.2.4.	Determinación de la constante de disolución intrínseca para los Eudragits [®] RL y RS.	37-38
VIII.2.5.	Evaluación de la talla de partícula para los Eudragits [®] RL y RS.	38-39
IX.	Resultados y análisis de resultados.	40-60
X.	Conclusiones.	61
XI.	Bibliografía.	62-64

Índice de figuras.

Figura	Contenido.	Pag.
1	Aparato de Wood para el estudio de disolución intrínseca con área de exposición constante.	3
2	Representación esquemática de la estructura de un polímero.	5
3	Proceso de polimerización en emulsión.	11
4	Tipos de Eudragits [®] obtenidos por emulsión.	12
5	Proceso de polimerización en masa.	13
6	Tipos de Eudragits [®] obtenidos por polimerización en masa.	13
7	Rango de disolución para Eudragit [®] E a diferentes valores de pH.	17
8	Rango de disolución para Eudragit [®] L y S a diferentes valores de pH.	18
9	Efecto de la cantidad de Eudragit [®] FS 30 D en la liberación.	19
10	Efecto del pH en la liberación de mesalazina utilizando FS 30 D.	20
11	Porcentajes de liberación en tabletas recubiertas con ERL y/o ERS y con diferentes mezclas de estos polímeros.	21
12	Influencia del plastificante utilizado en la disolución de pellets de fenilpropanolamina recubiertos con ERS.	23
13	Influencia en el tiempo de secado en la disolución de pellets de teofilina recubiertos con una mezcla de Eudragit [®] RL/RS.	25
14	Representación esquemática de las reacciones involucradas en la extracción del ion-par en un sistema de dos fases.	29
15	Diagrama descriptivo de la formación del ion-par Eudragit [®] mas Naranja de Metilo para la elaboración de las curvas de calibración.	33

Indices

16	Diagrama descriptivo de las pruebas de dispersión para los ERL y ERS a diferentes concentraciones de surfactante a temperatura ambiente y 37 °C.	37
17	Representación de la interacción entre el Eudragit [®] RL o RS con el Naranja de Metilo	40
18	Representación esquemática de los diferentes procesos químicos que existen en ambas fases.	40
19	Espectro de absorbancia del complejo Eudragit [®] RS y naranja de metilo.	41
20	Espectro de absorbancia del complejo Eudragit [®] RL y naranja de metilo.	42
21	Curva de calibración para Eudragit [®] RS.	44
22	Curva de calibración para Eudragit [®] RL.	44
23	Representación esquemática de la interacción del surfactante con el Eudragit [®] .	49
24	Representación de la interacción Eudragit [®] con el agua.	50
25	Representación de la repulsión electrostática de las cadenas de Eudragit [®] .	50
26	Representación esquemática de la fase de transición (gel) en el Eudragit [®] .	51
27	Prueba de dispersión para el ERL a diferentes concentraciones de surfactante a 37 °C.	55
28	Prueba de dispersión para el ERL a diferentes concentraciones de surfactante a temperatura ambiente.	56
29	Prueba de dispersión para ERS a diferentes concentraciones de surfactante a 37 °C.	57
30	Cinética de dispersión ERL en un medio surfactado al 5% p/v a 37 °C.	58
31	Cinética de dispersión ERS en un medio surfactado al 5% p/v a 37 °C.	59

Índice de tablas.

Tabla	Contenido	Pag.
1	Nombres científicos de los Eudragits [®] de acuerdo a la IUPAC.	10
2	Resultados obtenidos por polimerización en masa y en emulsión.	14
3	Nomenclatura de los Eudragits [®] .	14
4	Valores de las Tg de los Eudragits [®] .	15
5	Valores de las TMF de los Eudragits [®] .	15
6	Liberación de glucosa a partir de un comprimido recubierto con Eudragit [®] E a diferentes valores de pH.	17
7	Efecto de diferentes plastificantes sobre la TMF del Eudragit [®] RL y RS.	23
8	Influencia del plastificante sobre la permeabilidad del Eudragit [®] RS.	24
9	Resumen de propiedades y usos farmacéuticos de los poli metacrilatos disponibles comercialmente.	26
10	Descripción de la preparación de las soluciones para la elaboración de la curva de calibración.	32
11	Volúmenes tomados en las pruebas de dispersión para cuantificar la cantidad de los Eudragits [®] dispersados.	35
12	Volúmenes tomados después de la resuspensión del sólido con cloroformo para su cuantificación.	36
13	Cantidades de ERL y ERS para el estudio de disolución.	38
14	Evaluación de la no-interferencia del complejo ion-par con los surfactantes utilizados.	43
15	Parámetros obtenidos para la evaluación del intercepto.	45

Indices

16 Prueba de dispersión para ERS para elegir los surfactantes que se utilizaran durante el estudio.	46
17 Prueba de dispersión para ERL para elegir los surfactantes que se utilizaran durante el estudio.	47
18 Talla de partícula para las dispersiones de ERL o ERS en las diferentes soluciones de surfactante al 5% p/v.	48
19 Valores de las presiones internas obtenidas en las dispersiones de los Eudragits®.	52
20 Prueba de dispersión para el ERL y ERS a diferentes concentraciones de surfactante.	54
21 Valores de la k de disolución intrínseca para el Eudragits® RL y RS en una solución surfactada al 5% p/v.	59

Antecedentes:

En reuniones del grupo “Nano” en la universidad de Ginebra se discutieron los resultados de los métodos de preparación de las nanopartículas con Eudragit[®] preparados con los diferentes surfactantes. Se encontró que se obtenía un efecto Tyndall característico de las dispersiones coloidales pero que después de un cierto tiempo de almacenamiento, la dispersión se observaba semitransparente y la talla de partícula no coincidía con la talla de partícula después de su preparación. A partir de estos resultados se decidió evaluar la probable solubilización/dispersión del Eudragit[®] en presencia de surfactantes.

Las resinas acrílicas pertenecen a la familia de los poli metacrilatos (PMMA) son copolímeros sintéticos de tipo catiónico y aniónico de dimetilaminoetilmetacrilato, ácido metacrílico y ésteres del ácido metacrílico en varias proporciones. Los polimetacrilatos son usados principalmente como agentes de recubrimiento. El Eudragit[®] E funciona como un protector, que es soluble en fluido gástrico. Los Eudragits[®] L, S y FS funcionan como agentes de recubrimiento entérico, ya que son resistentes al fluido gástrico. Los Eudragits[®] RL, RS y NE 30 D son usados para el diseño de sistemas de liberación controlada, son copolímeros de metacrilato de amonio, sintetizados con ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico con diferentes contenidos de grupos de amonio. Los grupos de amino cuaternarios están presentes como sales y determinan la permeabilidad de estos copolímeros. El Eudragit[®] RL tiene un contenido de grupos cuaternarios de amonio del 10% y el Eudragit[®] RS un 5% por lo que exhiben distintas permeabilidades en agua independientemente del pH. Estos tipos de Eudragits[®] son insolubles en agua y presentan hinchamiento. Los Eudragits[®] RL y RS se encuentran disponibles en soluciones al 12.5% en propanol/acetona (60:40) listas para su uso.

Antecedentes

Los Eudragits[®] RL-100 y RS-100 se comercializan como polvo seco con un contenido de polímero mayor al 97%. Los Eudragits[®] RL-PO y RS-PO son las presentaciones micronizadas del Eudragit[®] RL y RS con un contenido de polímero mayor al 97%. Los Eudragits[®] RL 30 D y RS 30 D son dispersiones acuosas con un contenido del polímero del 30% (p/v).

El uso de surfactantes en formulaciones farmacéuticas ha sido muy variado, entre ellos se destacan los siguientes: agentes estabilizadores, agentes emulsificantes y agentes solubilizantes. Este último uso ha tenido la aplicación de solubilizar moléculas insolubles en agua, generalmente por arriba de la Concentración Micelar Crítica (CMC), en este sentido las moléculas del surfactante pueden existir en varios estados de agregación, la naturaleza del agregado y sus propiedades dependerán de la concentración del surfactante en el sistema y su capacidad de agregación.

Considerando las observaciones comentadas y tomando en cuenta la insolubilidad acuosa del Eudragit[®] RL y RS, el propósito de este trabajo es evaluar la probable disolución de estos polímeros en presencia de surfactantes a fin de proponer su uso para la manufactura de dispersiones acuosas. Considerando que el surfactante quedará integrado al sistema polimérico, es también, propuesto en este estudio la potencial aplicación de estos sistemas como modificadores de la permeabilidad del polímero y por ende de la liberación de activos en formas farmacéuticas recubiertas o basadas en este tipo de dispersiones.

MARCO TEORICO:

I . Disolución.

I.1. Definición de disolución.

La *disolución* puede ser definida como el proceso por el cual un compuesto químico o fármaco sólido, pasa al seno de un solvente, formándose una solución homogénea. En general comprende dos procesos; la interacción del sólido con el solvente y el movimiento del compuesto a la solución por medio de algún tipo de transporte de masa,⁽¹⁾ tales como:

a) *Difusión molecular o convección*, que es el proceso por el cual la disolución se realiza en forma pasiva (no hay agitación).

b) *Convección forzada*, que es la difusión hacia el medio de disolución acelerada por la agitación.

I.2. Factores que afectan la velocidad de disolución.

Existen diversos factores que afectan la velocidad de disolución de un sólido, éstos pueden ser enmarcados en dos categorías:

a) *Factores intrínsecos*.- Los cuales son propios del sólido a disolver, e incluyen sus propiedades fisicoquímicas (solubilidad, pKa, coeficiente de partición, porosidad, grado de cristalinidad, tamaño, forma y distribución del tamaño de partícula), el área superficial expuesta al medio de disolución y la difusividad cuando la disolución esta controlada por el transporte de masa.⁽¹⁾

b) *Factores extrínsecos*.- Los cuales son propios de las condiciones de fabricación. Los relativos al método de disolución son: la composición del medio (pH, viscosidad, densidad, presencia de adsorbentes, tensión superficial, sales u otros compuestos como los surfactantes), temperatura del medio de disolución, gases disueltos, velocidad de agitación,

geometría del aparato por ejemplo (fondo redondo o plano), vibración externa y régimen de flujo (laminar o turbulento).⁽¹⁾

I.3. Métodos para la determinación de la velocidad de disolución.

Estos métodos se pueden clasificar dependiendo de los cambios de área de exposición durante el proceso de disolución:

a) *Superficie no constante.*- En este método de estudio no se mantiene la superficie expuesta, se utiliza en la determinación de la velocidad de disolución aparente. Es el método más difundido en los estudios y el control de la cinética de disolución de sustancias sólidas.⁽¹⁾

b) *Superficie constante.*- Este método se ocupa para determinar la velocidad de disolución intrínseca, la cual puede servir para el estudio de nuevos compuestos que están siendo considerados como fármacos, en etapas de preformulación. La determinación de la velocidad de disolución intrínseca puede también ser útil para estudiar el efecto de los excipientes de una formulación sobre la velocidad de disolución.⁽¹⁾ El dispositivo generalmente empleado es el bien conocido aparato de Wood⁽²⁾ (Fig. 1). Para este método la expresión matemática tradicional para explicar el proceso de disolución fue propuesta por *Noyes-Whitney*⁽¹⁾ (1897) y modificada por Underwood y Cadwallader (1978):

$$dm/dt = kS (C_{SAT} - C_{SOL}) \quad \text{Ec. (1)}$$

Donde

dm/dt = la velocidad de disolución del sólido en el líquido

k = la constante de disolución

S = el área expuesta del sólido

C_{SAT} = la concentración de solubilidad

C_{SOL} = la concentración a un tiempo dado.

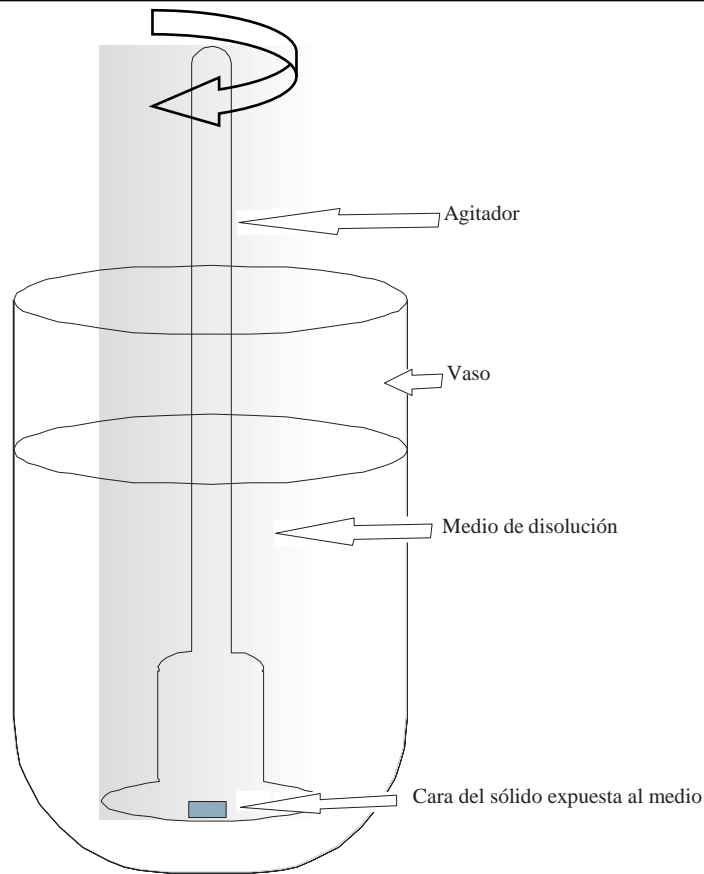


Fig. 1 Aparato de Wood para el estudio de disolución intrínseca con área de exposición constante (Modificado de ref. 2).

I.4. Condiciones “sink y no sink”.

Los estudios de disolución se pueden realizar bajo dos modalidades:

- a) Condiciones sink.* Se tienen condiciones *sink* cuando se mantiene una concentración constante del soluto, dicha concentración debe ser menor al 15% de la solubilidad.⁽¹⁾
- b) Condiciones no sink.* La concentración del soluto aumenta en función del tiempo, llegando a un punto del proceso en el cual la concentración del soluto es mayor al 15 % de la solubilidad, bajo estas condiciones la presencia del soluto en el medio retarda la velocidad de disolución del activo.⁽¹⁾

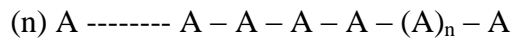
II. Polímeros.

II.1. Definición.

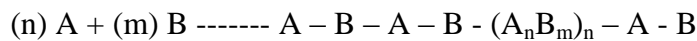
Un polímero (del griego *poly*, muchos; *mero*, parte o segmento) es una sustancia cuyas moléculas se producen por la unión de enlaces covalentes de cientos de moléculas pequeñas denominadas monómeros que forman grandes cadenas de las formas más diversas.⁽³⁾

II.1.2. Los polímeros se pueden clasificar en:

Homopolímeros.- Cuya estructura consiste de la misma unidad monomérica.⁽³⁾



Copolímeros.- Los cuales presentan en su estructura dos o más unidades monoméricas.⁽³⁾



II.1.3. Cristalinidad.

Todos los materiales sólidos pueden clasificarse de acuerdo a su estructura molecular en *cristalinos* y *amorfos*. En los polímeros se distinguen regiones de dos clases: *las cristalinas*, en la que las cadenas se apilan varias veces formando agrupaciones ordenadas dentro del polímero llamados “cristalitos,” contrastando con regiones amorfas, en la que las cadenas no presentan ningún orden⁽³⁾ (Fig. 2). Cuando el polímero no presenta cristalitos se denomina amorfo y presenta una temperatura a la cual pasa de un estado vítreo a un estado visco elástico (cauchico), denominada temperatura de transición vítrea (Tg).

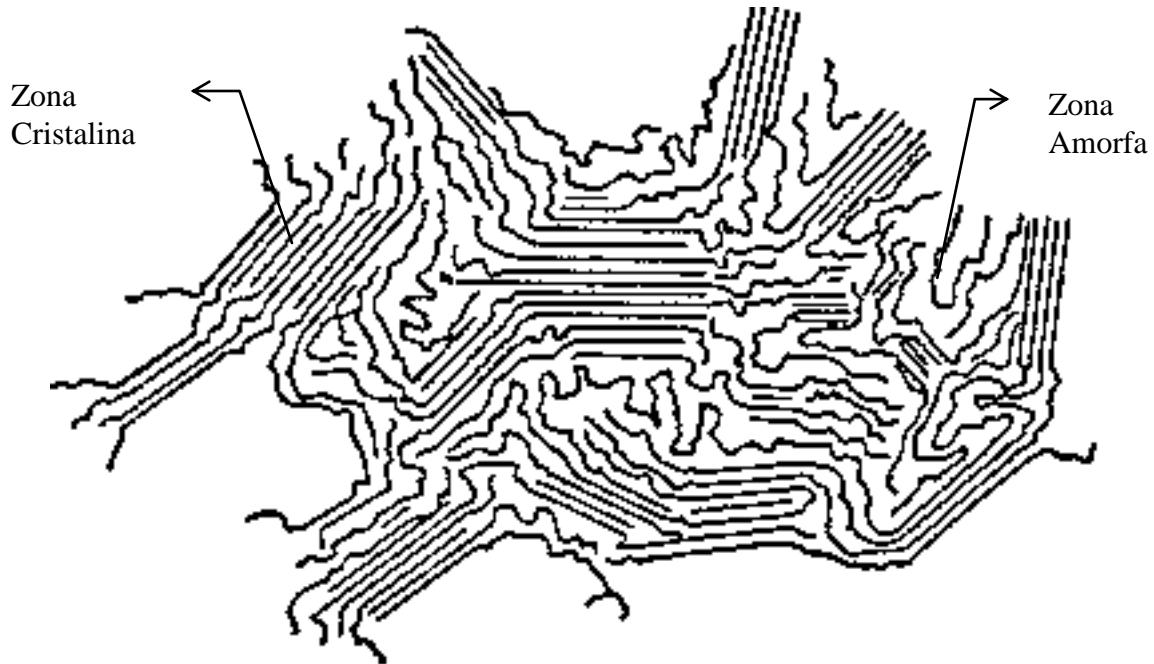


Fig. 2 Representación esquemática de la estructura de un polímero ^(Modificado de ref. 12).

II.2. Solubilidad.

La solubilidad de los polímeros, es decir, su interacción con disolventes, es la forma más común de evaluar su polaridad. Cuando se estudian moléculas pequeñas, principalmente de líquidos se puede medir la *densidad de energía cohesiva* (DEC) de los líquidos, ⁽³⁾ la cual se expresa como:

$$DEC = \Delta H_v / \Delta V_{mol}. \quad \text{Ec. (2)}$$

Donde ΔH_v es el calor molar de vaporización, ΔV_{mol} es el volumen de un mol del líquido. Esta cantidad depende de la magnitud de las fuerzas de atracción intermoleculares, que se oponen a la vaporización.

En el caso de los polímeros, la densidad de energía cohesiva se mide indirectamente, puesto que no se les puede vaporizar. Se aprovecha la circunstancia de que los líquidos sólo

disuelven sustancias con polaridad muy similar a la de ellos. La raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva, es el denominado *parámetro de solubilidad* (δ):

$$\delta = \sqrt{\text{DEC}} \quad \text{Ec. (3)}$$

Este parámetro expresa la afinidad entre las sustancias. Solamente hay solubilización si la diferencia entre los δ toma valores menores de una o dos unidades.⁽⁴⁾

II.3. Conformación de polímeros en solución.

Las moléculas del polímero en solución asumen una conformación de un “rollo al azar”. Esto significa que los polímeros ni se extienden, ni se comprimen totalmente.

a) Comportamiento de polímeros en un buen solvente.

Los polímeros que están en un “buen solvente” en soluciones diluidas, exhiben un comportamiento, resultado de las interacciones con las moléculas del solvente.⁽⁴⁾ Dos modelos han sido propuestos para explicar esta conformación:

- i) El primero, llamado modelo de segregación, asume que los heterocontactos y los diferentes componentes del polímero se comportan como cadenas de homopolímeros.⁽⁴⁾
- ii) El segundo, es el modelo de la estructura que establece que debido al azar y tomando en cuenta algunas superposiciones entre los diferentes bloques se crean heterocontactos entre los diferentes segmentos.⁽⁴⁾

b) Comportamiento de polímeros en un mal solvente.

Dentro de un mal solvente, los polímeros permanecen insolubles presentando solamente un hinchamiento limitado. El hinchamiento limitado es explicado por el entrecruzamiento del polímero provocado por los enlaces (puentes) que impiden la dispersión de las cadenas del polímero al solvente.⁽⁴⁾ En algunos casos no se presenta hinchamiento del polímero el cual permanece insoluble en el solvente.

III. Agentes activos de superficie.

III.1 Definición.

A lo largo del extenso espectro de temas relacionados con las superficies y coloides, hay uno que se refiere a las especies químicas que tienen una propensión especial a localizarse (adsorberse) en la interfase, o para formar agregados coloidales (estructuras de asociación) en solución a concentraciones molares muy bajas. A tales materiales se les ha dado el nombre general de agentes activos de superficie y más específicamente para algunos autores los han denominado surfactantes.⁽⁶⁾

III.2. Clasificación de surfactantes.

La clasificación se fundamenta en la disociación electrolítica y como se presenta la carga del ión:

a) Surfactantes iónicos: Son los que se disocian en agua y se subclasifican en:

- i) *Surfactantes aniónicos:* Se les da este nombre por que el extremo polar de la molécula es un anión. Están constituidos por una cadena alquílica lineal o ramificada que consta generalmente de 10 a 14 átomos de carbono.⁽⁵⁾

- ii) *Surfactantes catiónicos:* En este caso su extremo polar es un catión siendo compuestos cuaternarios de amonio, o una amina en medio ácido.⁽⁵⁾

b) Surfactantes no iónicos: Los surfactantes no iónicos son los que se disuelven, pero no se disocian en agua. Esta clase de surfactantes posee propiedades hidrófilas que dependen de los grupos polifuncionales que forman enlaces de hidrógeno. Los surfactantes no iónicos son el resultado de la agregación de una o varias moléculas de óxido de etileno a un alcohol graso o al fenol.⁽⁵⁾

c) Surfactantes anfotéricos: Los surfactantes anfotéricos como su nombre lo indica, actúan dependiendo del medio en que se encuentren, en medio básico son aniónicos y en medio ácido son catiónicos.⁽⁵⁾

III.3. Concentración Micelar Crítica (CMC).

Las propiedades de una solución que contiene un surfactante serán disminuidas en intervalos de concentración pequeños. Las medidas de las propiedades al interior de la solución tales como la conductividad eléctrica, dispersión de la luz, tensión superficial, entre otras, son función de la concentración del surfactante revelando curvas que exhiben una repentina discontinuidad a una concentración. El repentino cambio en la propiedad medida es interpretado como una transformación significativa en la naturaleza de las especies del soluto que afectan la cantidad medida. Los resultados de los estudios de las propiedades del surfactante en solución, se interpretan de forma clásica en términos de una asociación esférica de las moléculas de surfactante denominada "micela". Dicha formación de micelas se presenta a una concentración determinada, conocida como Concentración Micelar Crítica, la cual explica el porque, al llegar a esta concentración, un aumento de la cantidad disuelta no produce una disminución de la tensión superficial. Debemos concluir

entonces, que a pesar de agregar más moléculas de surfactante que aparentemente se disuelve sin ninguna dificultad, estas moléculas no demuestran ninguna actividad sobre las propiedades tales como conductividad eléctrica, dispersión de la luz, al igual que la tensión superficial, tal pareciera como si las moléculas del surfactante que se agregan estuvieran “ausentes” o inactivas.⁽⁶⁾

III.4. Utilidad de los surfactantes en la solubilización de sustancias.

Los surfactantes han sido utilizados para solubilizar moléculas de interés farmacéutico, insolubles en agua. La solubilización por surfactantes es definida como *la disolución espontánea de una sustancia en estado sólido, líquido o gas por la interacción reversible con los agregados del surfactante para formar una solución isotrópica, termodinámicamente estable*. La captación de la molécula del soluto en soluciones isotrópicas del surfactante es medida por los agregados del surfactante los cuales pueden existir en varios estados por ejemplo micelas cilíndricas, cubos, etc. La naturaleza del agregado y sus propiedades dependen de la concentración del surfactante en el sistema y de su capacidad para formar cierto tipo de agregado.⁽⁷⁾

IV. Polímeros estabilizantes.

El efecto más aprovechado de los polímeros no iónicos en la estabilidad de coloides, es la llamada estabilización estérica, en la cual las moléculas del polímero son adsorbidas o atraídas a la superficie de la partícula coloidal formando una especie de resorte, el cual da un efecto estérico de repulsión entre las partículas. Es posible que el efecto sea sinergizado por la formación de multicapas del estabilizantes y por efectos electrostáticos cuando el estabilizante presenta carga.⁽⁴⁾

V. Resinas acrílicas

V.1 Descripción general:

Las resinas acrílicas ó *poli (metil metacrilato)* son copólimeros termoplásticos amorfos, transparentes e incoloros, duros, rígidos pero quebradizos. Tienen una buena resistencia a la abrasión, a los rayos UV y una excelente claridad. Pero una resistencia débil a la temperatura y a los solventes.⁽⁸⁾

V.2. Tipos de Eudragit®

Los polimetacrilatos tipo Eudragits® son copólimeros sintéticos del tipo catiónico, aniónico y no iónico, de dimetilaminoetilmetacrilato, trimetilaminoetilmetacrilato, ácido metacrílico y ésteres del ácido metacrílico en varias proporciones. Existe varios tipos de Eudragits® para el recubrimiento de película con distintas estructuras químicas y físicas. Estos están comercialmente disponibles bajo la marca comercial “Eudragit®” y pueden ser obtenidos como sólidos, dispersiones acuosas y en soluciones orgánicas.⁽⁸⁾ Los nombres científicos de los Eudragits.® se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Nombres científicos de los Eudragits® de acuerdo a la IUPAC.

Tipo Eudragit®	Nombre
E	Poli(butilmetacrilato-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1 150,000
L	Poli(ácido metacrílico-co-metil metacrilato) 1:1 135,000
L-55	Poli(ácido metacrílico-co-etil acrilato) 1:1 250,000
S	Poli(ácido metacrílico-co-metil metacrilato) 1:2 135,000
RL	Poli(etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilaminoetilmetacrilatocloruro) 1:2:0.2 150,000
RS	Poli(etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilaminoetilmetacrilatocloruro) 1:2:0.1 150,000
NE	Poli(etil acrilato-co-metil metacrilato) 2:1 800,000
FS	Poli(metil acrilato-co-metil metacrilato-co-ácido metacrílico) 7:3:1 400,000
Plastoid®	Poli(butil metacrilato, metil metacrilato) 3:1 150,000

V.3. Proceso de polimerización de los Eudragits®.

La figura 3 resume la polimerización en emulsión⁽⁹⁾, la cual es una polimerización heterogénea en medio líquido, que requiere una serie de aditivos con funciones específicas, como surfactantes, amortiguadores, coloides protectores, reguladores de polimerización y activadores. En una polimerización en emulsión, el surfactante es disuelto en agua hasta alcanzar la CMC, con el objeto de formar micelas de tamaño entre 1 nm y 1 μm. El interior de la micela provee el lugar necesario para la polimerización. Posteriormente se agrega un monómero y un iniciador de radicales soluble en agua y toda la mezcla se agita. La polimerización en emulsión siempre se realiza por medio de radicales libres. El producto de una polimerización en emulsión recibe el nombre de látex.

Una vez que se ponen todo en el reactor, el monómero puede encontrarse en tres lugares distintos. Para empezar, puede estar formando grandes gotas que flotan sin rumbo en el agua. En segundo lugar, alguna porción podría estar disuelta en el agua, que es poco probable. Por último, el monómero puede encontrarse en el interior de las micelas.

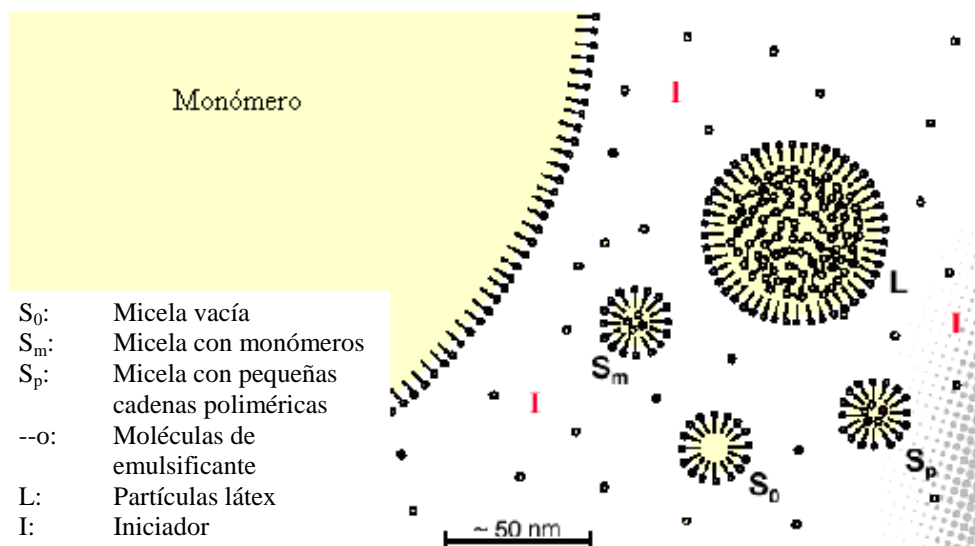


Fig. 3. Proceso de polimerización en emulsión (De ref. 10).

Marco teórico

El inicio tiene lugar cuando un fragmento de iniciador migra hacia una micela y reacciona con una molécula del monómero. Prosiguiendo con la polimerización, el monómero migra desde las grandes gotas que forma hacia las micelas. En promedio existe un radical por micela. Debido a esto no existe mucha competencia por el monómero entre las cadenas en crecimiento, por lo tanto estas crecen con pesos moleculares casi idénticos y la polidispersidad es cercana a uno. En las polimerizaciones en emulsión, prácticamente todo el monómero es consumido, lo cual quiere decir que el látex puede ser usado sin purificar. La figura 4 muestra los Eudragits[®] obtenidos por polimerización en emulsión.

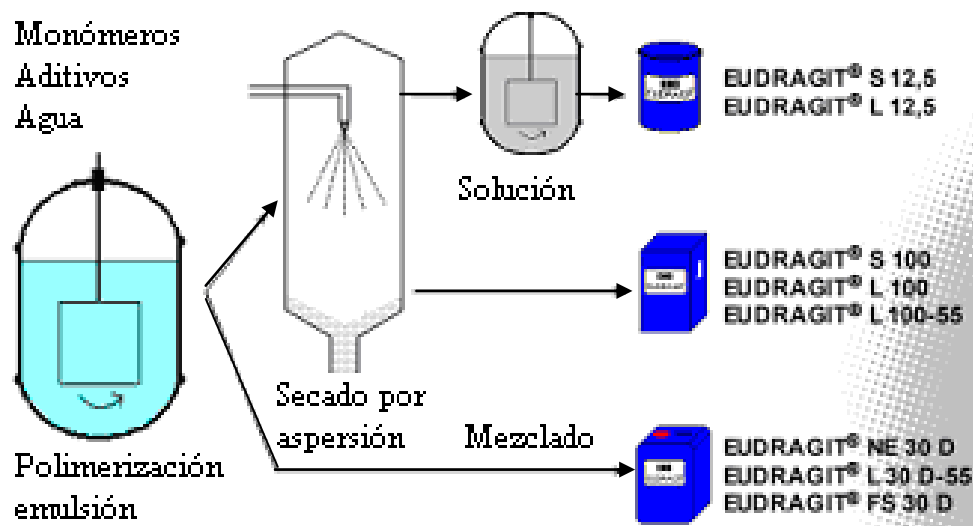


Fig. 4. Tipos de Eudragits[®] obtenidos por emulsión (De ref. 10).

La polimerización en masa⁽¹⁰⁾ es una técnica simple y homogénea, donde sólo el monómero y el iniciador están presentes en el sistema. La polimerización es iniciada térmicamente o por radiación. Esta reacción es altamente exotérmica, por lo que presenta dificultades en el control de la temperatura y agitación del medio, que rápidamente se vuelve viscoso desde un inicio de la polimerización. En las figuras 5 y 6 se muestran los Eudragits[®] obtenidos por este proceso.

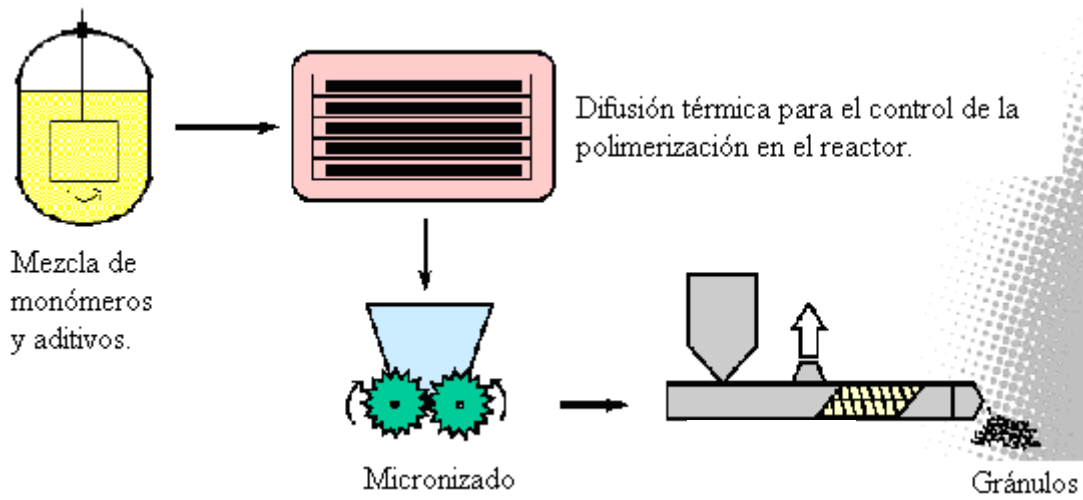


Fig. 5. Proceso de polimerización en masa (De ref. 10).

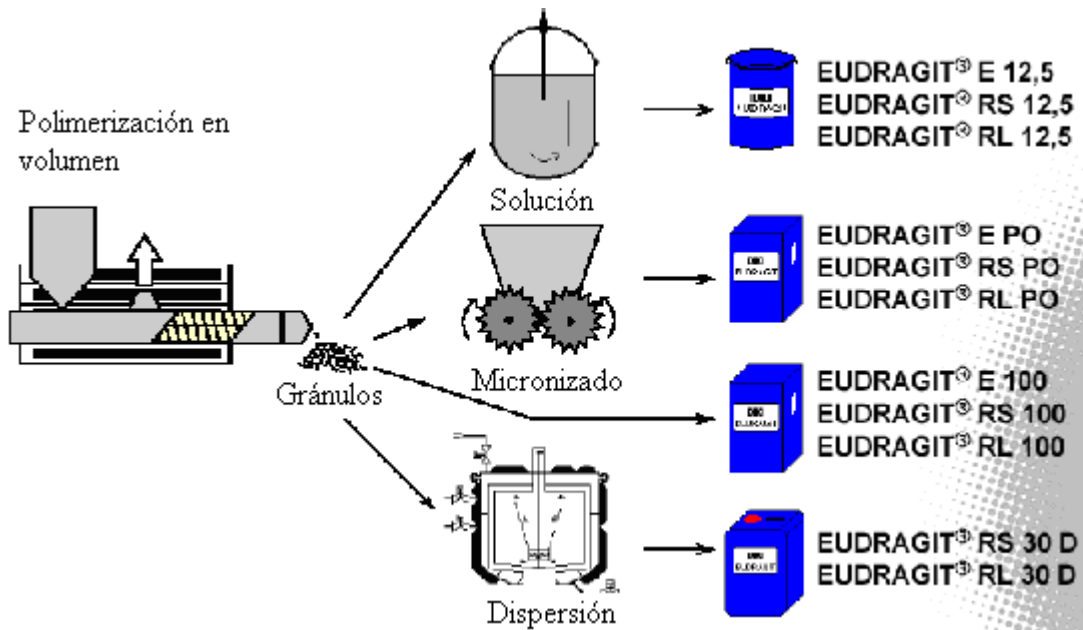


Fig. 6. Tipos de Eudragits® obtenidos por polimerización en masa (De ref. 10).

En la tabla 2 se muestra el comparativo en el tamaño de partícula para el proceso de polimerización en emulsión y en masa.

Marco teórico

Tabla 2. Resultados obtenidos por polimerización en masa y en emulsión.

Resina	Tamaño de partícula (micras)	Peso molecular g/mol	Aplicaciones
Masa	45-400	24000-80000	Calandreo-Extrusión-Moldeo
Emulsión	1-20	38000-85000	Plastisoles

V.4. Propiedades fisicoquímicas de los Eudragits®.⁽¹¹⁾

Los Eudragits® son sintetizados por polimerización vía radicales libres. La funcionalidad del Eudragit® está determinada por el tipo y cantidad del monómero utilizado. La Tg está principalmente influenciada por el co-monómero y es responsable de las propiedades mecánicas de la película. El efecto quebradizo de la película puede ser modificado con la adición de un plastificante, el cual también modifica fuertemente la temperatura mínima de formación de película.

V.5. Nomenclatura de los Eudragits®.

La nomenclatura de los Eudragits® se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Nomenclatura de los Eudragits®.

Tipo	Presentación	Descripción
RL	100	Gránulos
RL	PO	Polvo micronizado
RL	12.5	Solución orgánica al 12.5 % (p/v)
RL	30 D	Dispersión acuosa al 30% (p/v)

V.6. Temperatura de Transición Vítre (Tg) de los Eudragits®.

La Tg se describe como la transición de un polímero en estado cristalino donde las cadenas están arregladas, pasando a un estado visco elástico donde la rotación y la translación de las

cadenas poliméricas son posibles. ⁽¹¹⁾ En la tabla 4 se muestran algunos resultados de los Tg de los Eudragits[®].

Tabla. 4. Valores de las Tg de los Eudragits.[®]

Tipo de Eudragit[®]	Tg (°C)
E 100 / E PO	≈ 50
L 100	> 150
L 100-55 / L 30 D-55	≈ 110
S 100	≈ 160
FS 30 D	≈ 48
RL 100 / RL PO	≈ 55
RS 100 / RS PO	≈ 50
NE 30 D	≈ -8

Los Eudragits[®] con alta Tg necesitan de la adición de un plastificante para obtener películas no quebradizas. La función del plastificante es disminuir la temperatura mínima de formación de película. ⁽¹¹⁾

V.6.1. Temperatura mínima de formación de película, TMF (Minimum Film-forming Temperature).

La TMF es la temperatura mínima a la cual se logra formar una película uniforme sobre un sustrato a partir de una dispersión polimérica. ⁽¹¹⁾ La tabla 5 muestra las TMF's para los diferentes tipos de Eudragits[®].

Tabla 5. Valores de las TMF de los Eudragit[®] (De ref. 11).

Tipo de Eudragit[®]	TMF (°C)
L 30 D-55	≈ 25
FS 30 D	≈ 14
RL 30 D	≈ 40
RS 30 D	≈ 45
NE 30 D	≈ 5

V.7. Tipos de Eudragits®.

El valor farmacéutico de los Eudragits® radica en su gama de solubilidades dependiendo del pH del medio. Las excepciones son el Eudragit® RL y el Eudragit® RS que son insolubles a cualquier pH y solamente solubles en solventes orgánicos. Los tipos de Eudragit® son: A (Eudragit® L), B (Eudragit® S), C (Eudragit® L 30 D-55) y los dos polímeros adicionales, del tipo A (Eudragit® RL) y tipo B (Eudragit® RS).⁽¹²⁾

V.7.1. Propiedades del Eudragit® E.

El Eudragit® E es un copolímero sintético de dimetilaminoetilmetacrilato-metilmacrilato-butilmacrilato en una proporción de 2:1:1.⁽¹³⁾ La secuencia de las cadenas de carbono dan estabilidad al polímero. Los grupos de aminas terciarias están enlazados con otros esteres, cabe destacar que estas aminas son ligeramente básicas. En soluciones ácidas éstas son capaces de formar sales y dar polímeros catiónicos solubles en agua. Por consiguiente la película de Eudragit® E se disuelve fácilmente en jugo gástrico. En soluciones neutras o alcalinas este polímero es insoluble.⁽¹²⁾

El intervalo de disolución de Eudragit® E a diferentes valores de pH se muestra en la figura 4. A valores de pH menores de 5, la película de Eudragit® E es soluble, por encima de pH 5 la película es insoluble pero se vuelve permeable rápidamente.

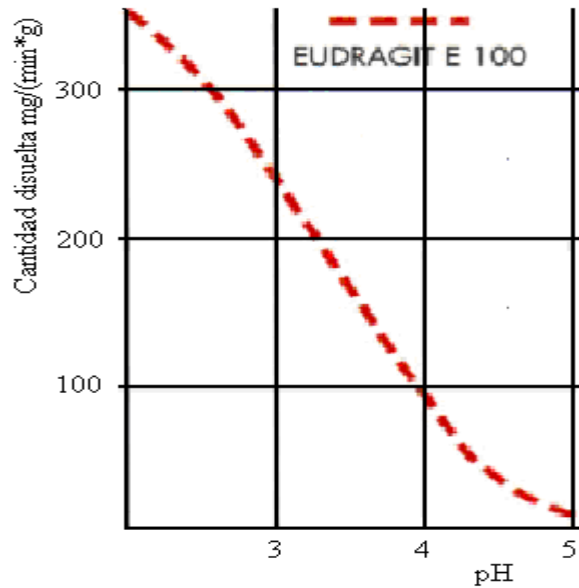


Fig. 7. El intervalo de disolución para Eudragit® E a diferentes valores de pH (De ref. 14).

La permeabilidad de las películas de Eudragit® E en soluciones neutras y alcalinas se presentan en la tabla 6 para comprimidos de glucosa.

Tabla 6. Liberación de glucosa a partir de un comprimido recubierto con Eudragit® E a diferentes valores de pH (De Ref. 14).

pH	Tiempo de desintegración (min.) (Glucosa liberada > 90%)
7.0	30
6.5	11
6.0	7
Menor 5.5	5

V.7.2. Propiedades del Eudragit® L-55, Eudragit® L y Eudragit® S.

Los Eudragits® L 55, L y S son copolímeros aniónicos de ácido metacrílico y metil metacrilato. La proporción del grupo ácido con respecto al grupo ester es de 1:1 para el Eudragit® L y 1:2 para el Eudragit® S y el Eudragit® L 55, ambos contienen ácido metacrílico y etil acrilato en proporción 1:1. Los grupos carboxílicos que son ligeramente

Marco teórico

ácidos son capaces de formar sales, pudiéndose disolver en soluciones acuosas neutras o ligeramente básicas. En medios acuosos ácidos el Eudragit[®] L-55, Eudragit[®] L, Eudragit[®] S y Eudragit[®] FS, son insolubles y por ende gastroresistentes.⁽¹⁴⁾ Pero su solubilidad puede modificarse variando el pH. El Eudragit[®] L 100-55 o L 30 D-55 se disuelve a pH mayores de 5.5, para liberación de activos en el duodeno. El Eudragit[®] L 100 y L 12.5 se disuelve a pH mayores de 6.0, para la liberación de activos en el jejunio. Mezclas de Eudragit[®] L y S se disuelven a pH mayores de 6.0 (Fig. 8). El Eudragit[®] S 100 y S 12.5 se disuelven a pH mayores de 7.0, mientras que el Eudragit[®] FS se disuelve a pH mayores de 7.2 utilizándose para la liberación de activos en el colon.

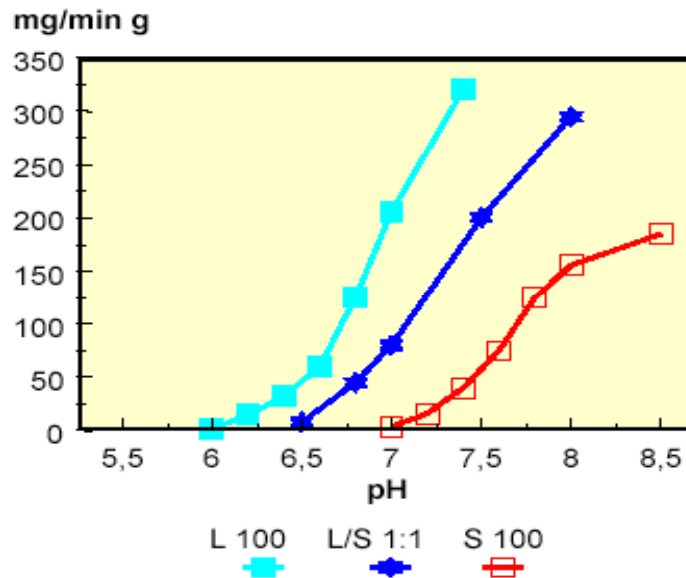


Fig. 8. Intervalo de disolución para Eudragit[®] L y S a diferentes valores de pH^(De ref. 14).

El Eudragit[®] L tiene un gran contenido de ácido metacrílico lo que lo hace soluble a pH mayores de 6.0. Generalmente estos valores de pH se encuentran en el duodeno. El Eudragit[®] S tiene un bajo contenido de ácido metacrílico lo que lo hace soluble a pH menores de 7.0. Las curvas de disoluciones de las mezclas de Eudragit[®] L y S muestran valores intermedios de solubilidad a distintos valores de pH.⁽¹⁴⁾

V.7.3. Propiedades del Eudragit® FS 30 D. (15)

El Eudragit® FS 30 D es un copolímero sintético aniónico de metilacrilato-metilmetacrilato-ácido metacrílico en una proporción 7:3:1. Su presentación es como dispersión acuosa al 30 % p/v, con un contenido de 0.3 % de lauril sulfato de sodio y 1.2 % de Tween 80, es insoluble en agua pero puede modificarse variando el pH siendo entre 7.0-7.5. Se utiliza principalmente para sistemas de liberación en el colon.

En la figura 9 se analiza el efecto de la cantidad Eudragit® FS en combinación con una mezcla de Eudragit® RL/RS a un pH de 7.5, la liberación del 80 % del activo es a las 12 horas independientemente de la cantidad de Eudragit® FS que se utilice para liberación. Explicándose este efecto de la siguiente manera, que la liberación del activo a partir del Eudragit® FS no depende de la cantidad de este sino del pH del medio y es provocada por los grupos carboxílicos presentes en el Eudragit® FS.

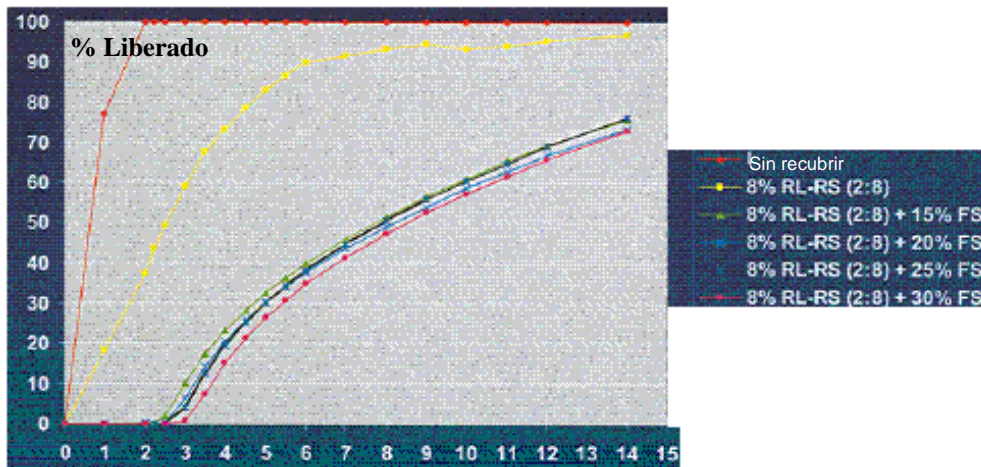


Fig. 9. Efecto de la cantidad de Eudragit® FS. Las condiciones fueron 2 hr en HCl 0.1 N seguido de un buffer de fosfatos pH 7.5 (De ref. 15).

En la figura 10 se observa el efecto del pH en la liberación de mesalazina, a pH 1.2 y 6.0 el efecto es nulo debido a la composición química del Eudragit® (contiene ácidos carboxílicos), a pH 6.8 se tiene un máximo liberado del 20 %, a pH de 7.2 se obtiene una

liberación del 80 % a las cuatro horas y a pH de 7.5 la liberación es después de una hora, lo cual indica que la solubilidad de Eudragit® FS es a pH mayores de 7.2.

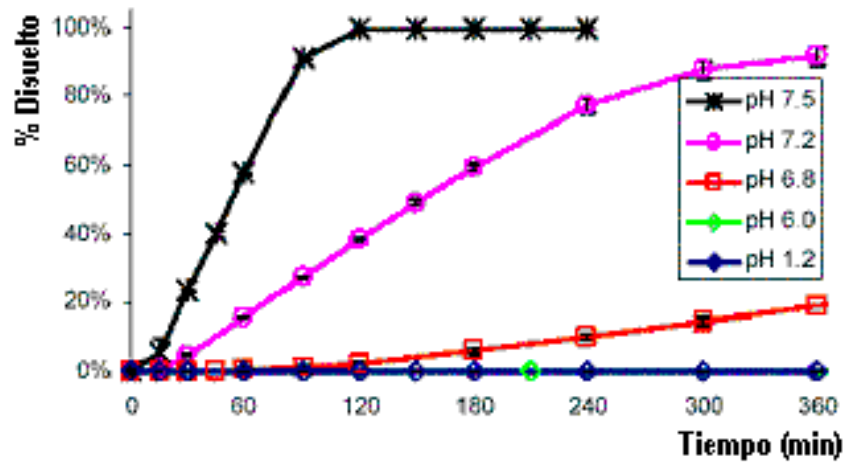


Fig. 10 Efecto del pH en la liberación de mesalazina utilizando Eudragit® FS 30 D (De ref. 15).

V.7.4. Propiedades de los Eudragits® RL y RS.

Los Eudragits® RL y RS son copolímeros de etilacrilato-metilmetacrilato-trimetilaminoetilmetacrilato-cloruro, también referidos como copolímeros de metacrilato de amonio. La proporción para el Eudragit® RL es 1:2:0.2 y para el Eudragit® RS es 1:2:0.1, presentan un bajo contenido de grupos cuaternarios de amonio. Los grupos amonio están presentes como sales y marcan la permeabilidad de los polímeros.⁽⁸⁾

Estos tipos de Eudragits® son ideales para el diseño de sistemas de liberación controlada, son insolubles a cualquier pH pero se hinchan en medios acuosos y exhiben distintas permeabilidades en agua. La permeabilidad depende del contenido de los grupos de amonio.⁽¹⁴⁾

Marco teórico

El Eudragit[®] RL tiene un alto contenido de grupos hidrofílicos (10% de grupos de amino cuaternarios) por lo que sus películas son muy permeables y comienzan a liberar el activo de manera inmediata. El Eudragit[®] RS tiene un bajo contenido de grupos hidrofílicos (5% p/p) y por ende forma películas de baja permeabilidad.⁽¹⁴⁾ Como puede observarse en la figura 11.

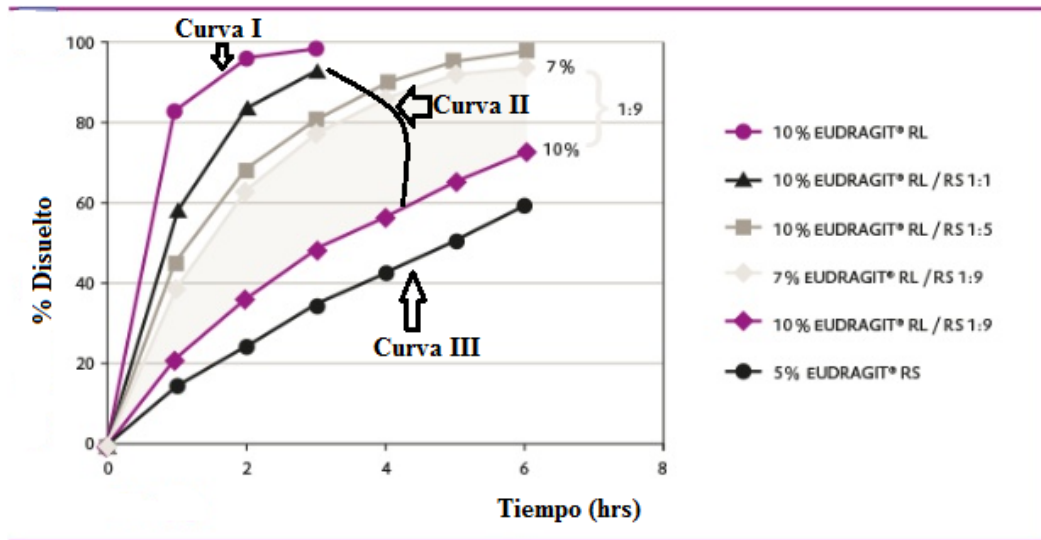


Fig. 11. Porcentajes de liberación en tabletas recubiertas con Eudragit RL y/o RS con diferentes mezclas de estos polímeros ^(De ref. 12).

La curva I muestra que el Eudragit[®] RL presenta la mayor permeabilidad y por consiguiente la liberación del activo a un tiempo menor. Las curvas II sugieren que al incorporar un porcentaje de Eudragit[®] RS con el Eudragit[®] RL la liberación del activo se ve disminuida de manera casi proporcional. La curva III muestra que el Eudragit[®] RS presenta la menor permeabilidad por consiguiente la liberación del activo a un tiempo mayor.⁽¹²⁾

Los Eudragits[®] RS y RL⁽¹⁴⁾ pueden ser finamente dispersados en agua a una temperatura de 80 a 100 °C, esto es antes de su temperatura de transición vítrea, sin el uso de emulsificantes. Este proceso se realiza de la siguiente manera se colocan 350 mL de agua desmineralizada en un vaso de precipitados de un litro equipado con un sistema de reflujo,

después se colocan 150 g de Eudragit[®] RS o RL, la agitación se realiza de 400 a 1200 revoluciones por minuto (rpm) a una temperatura de 80 °C, esta temperatura se mantiene por 2 horas, después de este tiempo se detiene el calentamiento y se continua la agitación a temperatura ambiente hasta enfriar. Al final del proceso se obtiene una dispersión de color blanco, estable con un tamaño de partícula entre 15 y 150 nm.⁽¹⁴⁾ Se adicionan 1.25 g de ácido ascórbico como conservador y el pH se ajusta con una solución de hidróxido de sodio hasta un pH de 5-6 en este punto la viscosidad es de 200 cp.

V.7.5. Propiedades del Eudragit[®] NE 30 o 40 D.

Es un copolímero sintético no iónico de etilacrilato-metilmetacrilato en una proporción 2:1, es insoluble en agua, pero hincha y su permeabilidad es independiente del pH, no requiere de la adición de plastificantes. Su presentación es en dispersión acuosa al 30 y 40 %, con un contenido de 1.5 % de Nonoxyl 100 como estabilizante.⁽⁸⁾ Este tipo de Eudragit[®] es utilizado para el diseño de sistemas de liberación controlada.

V.7.6. Factores que modifican la permeabilidad de los Eudragits[®].

La permeabilidad de un Eudragit[®] se ve afectada por la polaridad del plastificante y la solubilidad del mismo. En la figura 12 se observa que el sistema que libera menor porcentaje de activo es el que contiene Dibutil ftalato ya que este es mas hidrofóbico, por lo tanto la película será menos permeable al medio de disolución, provocando que la liberación del activo sea más lenta.⁽¹¹⁾ La Temperatura mínima de formación de película (TMF) de una dispersión sin la adición de plastificante es alrededor de 40 a 50 °C y con la adición de un 10 a 20% de plastificante se reduce por debajo de 20 °C. En las tabla 7 y 8 se muestran algunos ejemplos de cómo el plastificante afecta las propiedades de la película.

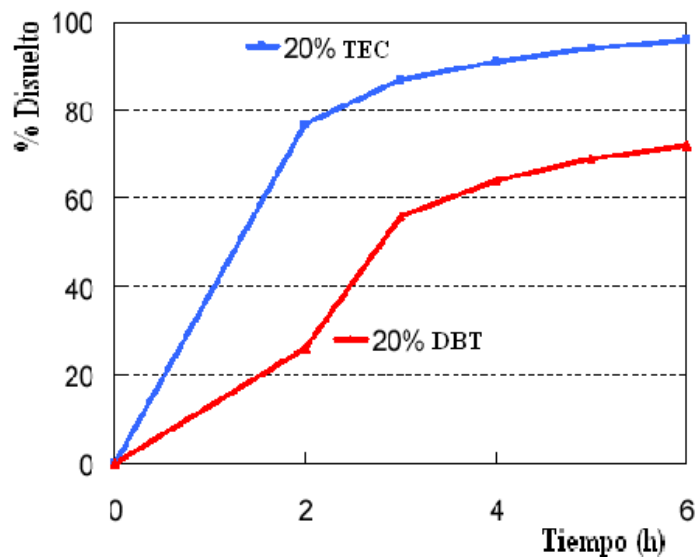


Fig. 12. Influencia del plastificante utilizado en la disolución de pellets de Fenil propanolamina recubiertos con 10 % de Eudragit® RS 30 D (De ref. 11).

Tabla 7. Efecto de diferentes plastificantes sobre la Temperatura Mínima de Formación de Película (TMF) del Eudragit® RL y Eudragit® RS en (°C) (De ref. 11).

Cantidad de plastificante	RL (°C)		RS (°C)	
	10 %	20 %	10 %	20 %
Sin plastificante	39	39	47	47
Trietil citrato	11	< 0	20	5
Acetil trietil citrato	18	< 0	23	8
Tributil citrato	17	4	22	8
Acetil tributil citrato	22	10	25	10
Triacetin	8	< 0	22	3
Dietil ftalato	15	< 0	22	5
Dibutil ftalato	20	11	24	10
PEG 6000	39	34	46	45
Tween 80	25			

Tabla 8. Influencia del plastificante sobre la permeabilidad del Eudragit® RS (De ref. 11).

Cantidad de plastificante 20 %	Permeabilidad^a [mg/ (cm²) (hrs)]	Solubilidad en agua a temperatura ambiente (%)
Trietil citrato	6.2	6.9
Acetil trietil citrato ^b	3.8	0.72
Tributil citrato ^b	9.0	< 0.002
Acetil tributil citrato ^b	11.8	< 0.002
Triacetin	6.2	7.1
Dietil ftalato ^b	14.8	0.15
Dibutil ftalato	5.4	0.04

a Medido con clorhidrato de fenil propanolamina.

b Plastificante fue adicionado como emulsión al 1 %.

V.7.7. Efecto de la temperatura sobre la permeabilidad de la película.

Se ha reportado que a altas temperaturas causan el efecto de secado por aspersión, el cual puede formar poros o generar una estructura de esponja durante el recubrimiento, modificándose así la permeabilidad y provocando una liberación más rápida del activo. Generalmente un tiempo de secado ulterior al recubrimiento es recomendado para remover el agua o solvente residual del recubrimiento ya que este actúa como plastificante y puede causar inestabilidad.⁽¹¹⁾ En la figura 13 se muestran los resultados de disolución de pellets de Teofilina recubiertos con Eudragit® RL/RS 30 D. Dichos resultados fueron obtenidos variando el tiempo de secado después de haber sido recubiertos a una temperatura de 40 °C. Sin secar después del recubrimiento se libera en menor tiempo el activo, lo cual se atribuye a lo antes comentado, que el agua actúa como plastificante, modificando la movilidad de las cadenas del polímero. Después de la absorción de más agua del medio, las cadenas se relajarán cada vez más, formándose así los canales de permeación para la difusión del activo. Con un tiempo prolongado de secado la eliminación de agua es casi total y la permeación de la película será menor.⁽¹¹⁾

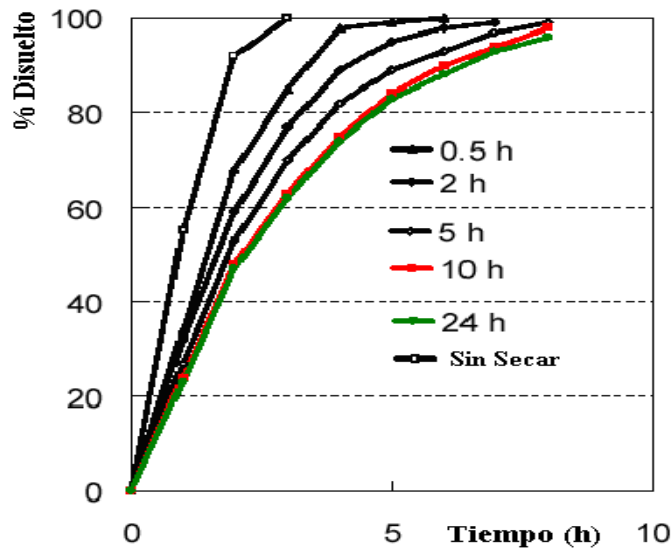


Fig. 13. Influencia del tiempo de secado en la disolución de pellets de teofilina recubiertos con una mezcla de Eudragit RL/RS (De ref. 11).

V.8. Aplicaciones de los Eudragit® en formulaciones farmacéuticas.

Los polimetacrilatos son principalmente usados en cápsulas por vía oral y en formulaciones de comprimidos como agentes de recubrimiento. El Eudragit® E es utilizado como un material protector del principio activo (humedad, luz, enmascarar sabores, olores, etc.) y como ya se mencionó es soluble en fluido gástrico. Los Eudragits® FS, L y S por sus propiedades de resistencia al fluido gástrico son agentes para recubrimiento entérico. Los Eudragits® RL, RS y NE 30 D son usados para el recubrimiento de película en sistemas de liberación controlada.⁽⁸⁾ Algunos de estos polimetilmetacrilatos han sido también propuestos como aglutinantes en procesos de granulación por vía húmeda, tanto acuosa como orgánica. En grandes cantidades (5-20%) pueden servir para el control de la liberación de una sustancia activa en un sistema matricial, pueden ser también usados en procesos de compresión directa (10-50%). Finalmente, pueden ser adicionados para la formación de capas en sistemas de entrega transdérmica y en formulaciones de gel para administración rectal.⁽⁸⁾ Todas estas aplicaciones se presentan en la tabla 9.

Marco teórico

Tabla 9. Resumen de propiedades y usos farmacéuticos de los polimetacrilatos disponibles comercialmente como Eudragit® (De ref. 10).

Tipo de Eudragit®	Forma de presentación	Contenido del polímero (%)	Solvente o diluyente	Solubilidad	Aplicación
E 12.5	Solución orgánica	12.50	Acetona, alcohol	Fluido gástrico a pH 5	Recubrimiento de película
E 100	Gránulos	98.00	Acetona, alcohol	Fluido gástrico a pH 5	Recubrimiento de película
L 12.5 P	Solución orgánica	12.50	Acetona, alcohol	Fluido intestinal pH 6	Recubrimiento enterico
L 12.5	Solución orgánica	12.50	Acetona, alcohol	Fluido intestinal pH 6	Recubrimiento enterico
L 100	Polvo	95.00	Acetona, alcohol	Fluido intestinal pH 6	Recubrimiento enterico
L 100-55	Polvo	95.00	Acetona, alcohol	Fluido intestinal pH 5.5	Recubrimiento enterico
L 30 D-55	Dispersión acuosa	30.00	Agua	Fluido intestinal pH 5.5	Recubrimiento enterico
S 12.5 P	Solución orgánica	12.50	Acetona, alcohol	Fluido intestinal pH 7	Recubrimiento enterico
S 12.5	Solución orgánica	12.50	Acetona, alcohol	Fluido intestinal pH 7	Recubrimiento enterico
S 100	Polvo	95.00	Acetona, alcohol	Fluido intestinal pH 7	Recubrimiento enterico
RL 12.5	Solución orgánica	12.50	Acetona, alcohol	Alta permeabilidad	SLC
RL 100	Gránulos	97.00	Acetona, alcohol	Alta permeabilidad	SLC
RL PO	Polvo	97.00	Acetona, alcohol	Alta permeabilidad	SLC
RL 30 D	Dispersión acuosa	30.00	Agua	Alta permeabilidad	SLC
RS 12.5	Solución orgánica	12.50	Acetona, alcohol	Baja permeabilidad	SLC
RS 100	Gránulos	97.00	Acetona, alcohol	Baja permeabilidad	SLC
RS PO	Polvo	97.00	Acetona, alcohol	Baja permeabilidad	SLC
RS 30 D	Dispersión acuosa	30.00	Agua	Baja permeabilidad	SLC
NE 30 D	Dispersión acuosa	30 o 40	Agua	Hinchable, permeable	SLC y tabletas matriz

Nota SLC= Sistemas de Liberación Controlada

VI. Conceptos del ión-par.

La aplicación más importante de la formación del ión-par en la industria farmacéutica es el aislamiento y determinación de fármacos. La extracción del ión-par puede ser descrita como la extracción de un complejo de dos iones cargados opuestamente en una fase acuosa (ac) por un solvente que no es miscible con el agua (org). En el presente trabajo se realiza la formación de un ión-par entre el anaranjado de metilo (carga negativa) y los grupos amonio de los Eudragits[®] RL y RS (carga positiva) para la cuantificación de estos últimos.

VI.1. Definición del ión-par.

El ión-par puede ser definido como una especie neutra formada por atracciones electrostáticas entre iones con cargas opuestas en solución. En general la notación A^+ , B^- es utilizada para describir un ión-par, como un producto estable, termodinámicamente distinto a las especies iniciales y no como una especie transitoria.⁽¹⁶⁾

VI.1.2. Formas del ión-par.

El ión-par puede existir en dos formas: como un ión-par firme o como un ión-par suelto por el solvente, esta disposición dependerá de la naturaleza de la interacción del solvente con el ión. Suponiendo que los iones libres en solución están rodeados por moléculas del solvente y que estas son polarizadas por la capa eléctrica que es generada por las cargas iónicas. Si existe una polarización lo suficientemente fuerte por parte del solvente, se formará una capa alrededor de cada ión. La presencia de tal capa de solvatación se refleja en el hecho de que los radios de Stokes del ión solvatado son sustancialmente mayores que aquel predicho para el ión desnudo.

La separación de un ión-par por un solvente puede existir en un medio en el cual el ión libre adquiere una solvatación firme.⁽¹⁶⁾

VI.1.3. Solvatación del ion-par.

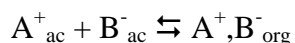
La formación del ion-par es también posible si los iones se aproximan uno a otro alcanzando una distancia crítica de separación (d) dada por la ecuación de Bjerrum's:

$$D = \frac{|Z^+ Z^-| e^2}{\epsilon k T} \quad \text{Ec. 4}$$

Donde Z^+ y Z^- son las cargas iónicas, e es la carga del electrón, ϵ es la constante dieléctrica, k la constante de Boltzmann's y T la temperatura absoluta. La ecuación muestra la importancia de la constante dieléctrica (ϵ) en la formación del ion-par. Otros autores han propuesto que otras contribuciones no coulombicas pueden involucrarse en la asociación del ion, por ejemplo puentes de hidrógeno, lipofilidad del ion, y otros factores tales como parámetro de solubilidad que podrían explicar mas satisfactoriamente la solvatación del ion-par.⁽¹⁶⁾

VI.1.4. Extracción del ion-par.⁽¹⁶⁾

Como ya se mencionó en el concepto la aplicación más importante del concepto del ión-par en la industria farmacéutica es el aislamiento y determinación de fármacos. La extracción del ión-par puede ser descrita como la extracción de un complejo de dos iones cargados opuestamente en una fase acuosa (ac) por un solvente que no es miscible con el agua (org). Este equilibrio puede ser escrito como:



Marco teórico

La constante de equilibrio de la reacción es normalmente llamada la constante de extracción del ión-par, $K_{A,B}$.

$$K_{A,B} = [A^+, B^-]_{org} / [A^+]_{ac} [B^-]_{ac}$$

La magnitud de esta constante es dependiente de la naturaleza de los componentes del ión-par y en las propiedades del solvente orgánico.

La constante de distribución D, de un ion-par (por ejemplo A^+) esta definida como:

$$D_A = [A^+, B^-]_{org} / [A^+]_{ac} = K_{A,B} [B^-]_{ac}$$

La distribución del ion-par entre una fase acuosa y una orgánica depende de la constante de equilibrio del ion-par y en la constante de procesos químicos en ambas fases. Algunos tipos de reacciones se muestran en la Figura 14.

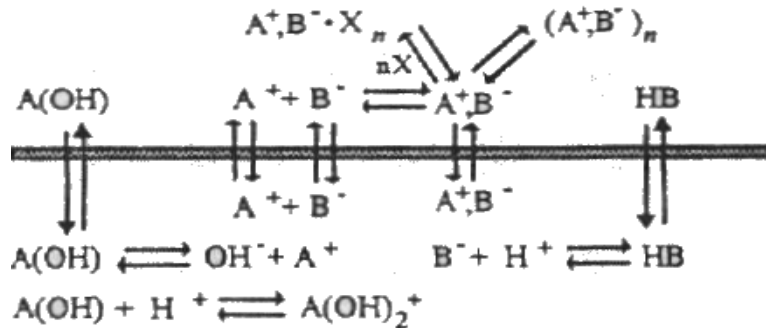


Fig. 14. Representación esquemática de las reacciones involucradas en la extracción del ion-par en un sistema de dos fases ^(De ref. 16).

El grado de extracción (E) de A^+ (como A^+, B^-) en la fase orgánica, la cual es una simple extracción puede ser calculada como sigue:

$$E_A \% = 100 D_A * q (1 + q D_A)^{-1}$$

Donde q es la proporción de volumen V_{org} / V_{ac} . Debe notarse que el solvente es un componente del cual toma parte de la formación del ión-par, y que esta selección puede influir en el grado de extracción.

VII. Objetivos.

VII.1. Objetivo general:

Estudiar la dispersión de resinas acrílicas del tipo Eudragit[®] RL y RS por medio de estabilizantes no iónicos para potencializar su utilidad en el recubrimiento de película de uso farmacéutico.

VII.2. Objetivos particulares:

1.- Implementar y optimizar un método analítico reportado⁽¹⁷⁾ mediante la formación de un ion-par, entre el ERL o ERS con el naranja de metilo para la cuantificación de estos polímeros en solución y en presencia de estabilizantes.

2.- Evaluar la disolución del Eudragit[®] RL y RS en soluciones con estabilizante a una concentración del 5% p/v, a temperatura ambiente y a 37 °C para seleccionar los estabilizantes que presentan mayor tendencia a la solubilización de los polímeros.

3.- Realizar las pruebas de disolución para Eudragit[®] RL y RS con los estabilizantes seleccionados a diferentes concentraciones (1.0, 2.5, 5.0 y 7.5% p/v), a temperatura ambiente y a 37 °C.

4.- Realizar la cinética de disolución para el Eudragit[®] RL y RS en soluciones al 5% p/v de los estabilizantes seleccionados a 37 °C, utilizando el aparato de Wood modificado.

VIII. Materiales y Métodos:

VIII.1. Materiales y reactivos.

- Nanosizer Coulter[®] N4 plus
- Balanza Analítica Boeco (Beckman DU, USA)
- pH metro
- Espectrofotómetro (Beckman DU, USA Spectrophotometer)
- Balanza Micro analítica Mettler
- Eudragit[®] RS 100 (Degussa, Alemania)
- Eudragit[®] RS PO (Degussa, Alemania)
- Eudragit[®] RL 100 (Degussa, Alemania)
- Eudragit[®] RL PO (Degussa, Alemania)
- Anaranjado de Metilo (Chemicals & Drugs Pvt. Ltd.)
- Agua destilada
- Pluronic F-68 y F-127 (Polioles)
- Sucroester L-1695 (ICI Specialty Chemicals)
- Cloruro de Sodio (Alquimia Mexicana)
- Polivinil Alcohol (Alquimia Mexicana)
- Tween 80 Polisorbato 80 NP; ICI Surfactants
- Brij 58 (ICI Specialty Chemicals)

VIII.2. Métodos.

VIII.2.1. Curva de calibración.

La primera parte de este estudio consistió en desarrollar un método analítico mediante la formación de un ion-par, para la determinación de Eudragit® RL y RS. De acuerdo a investigación bibliográfica se encontró que en 1991 se reportó un método colorimétrico, concerniente en la formación de un ion-par.⁽¹⁷⁾ Con la idea de hacerlo aplicable a nuestro trabajo se procedió a evaluarlo. Después de varios ensayos previos y la optimización del método se estableció que las condiciones de trabajo serán las siguientes:

Se preparó una solución acuosa 1.2×10^{-3} M de Naranja de Metilo en NaCl 0.1 M (Solución A), una solución Stock de Eudragit® RS 0.4 mg/mL. (400µg/mL) (Solución B) y una solución de Eudragit® RL 0.3 mg/mL. (30µg/mL) (Solución C) en cloroformo. Se realizaron las siguientes diluciones (Tabla 10) para preparar los sistemas a diferentes concentraciones. Los sistemas se prepararon por triplicado.

Tabla 10. Descripción de la preparación de las soluciones para la elaboración de la curva de calibración.

Sistema	Vol. Tomado de la sol. B ó C	Vol. de aforo con cloroformo	Concentración (mg/mL) RL	Concentración (mg/mL) RS
1	1	10	0.03	0.04
2	2	10	0.06	0.08
3	3	10	0.09	0.12
4	4	10	0.12	0.16
5	5	10	0.15	0.20
6	15	25	0.18	0.24
7	7	10	0.21	0.28
8	8	10	0.24	0.32

De los sistemas anteriores se tomaron los 10 mL de cada una de las concentraciones y se les adicionaron 10 mL de la solución A. Se mezcló la solución durante 2 minutos con ayuda de un vórtex y se dejó reposar durante 24 horas. Posteriormente se separó la fase cloroformica de la fase acuosa. Las muestras cloroformicas obtenidas fueron leídas espectrofotométricamente a una longitud de onda de (λ) 484 nm.

La figura 15 resume el proceso seguido para la preparación de las curvas de calibración para el Eudragit[®] RL y RS basadas en la formación del ión-par con el naranja de metilo.

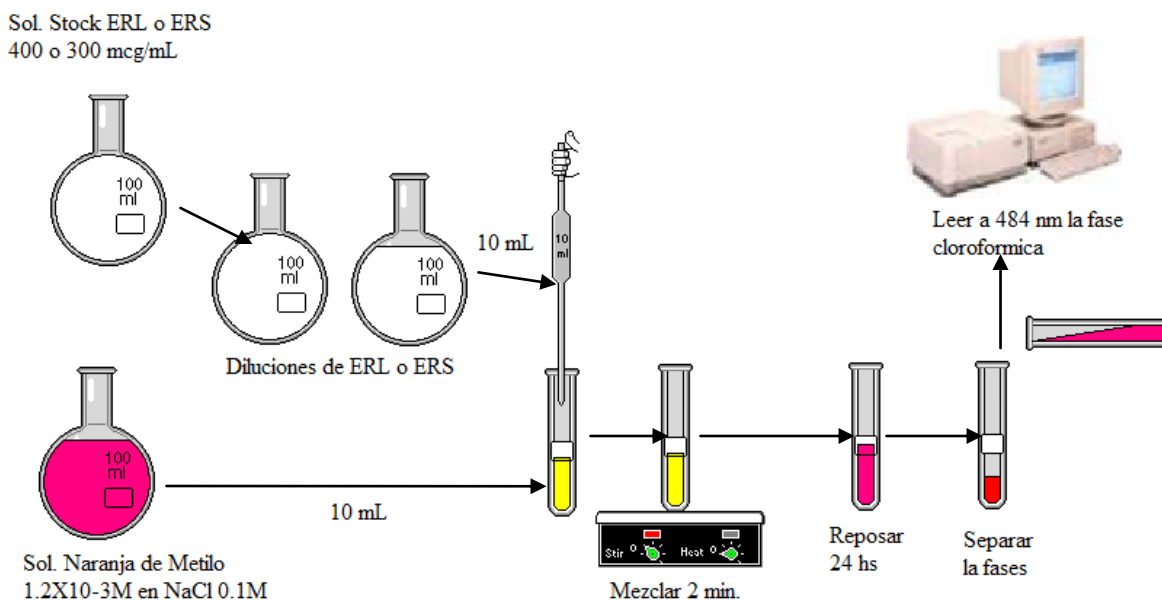


Figura 15. Diagrama descriptivo de la formación del ion-par (Eudragit[®] + Naranja de metilo) para la elaboración de las curvas de calibración.

VIII.2.2. Pruebas de dispersión para Eudragit[®] RL-100 y RS-100 en presencia de diferentes surfactantes.

- Se preparó una solución acuosa al 5% p/v para cada uno de los siguientes surfactantes: Tween 80, Sucroester L-1695, Brij 58, Ácido caprilico, Taurodesoxicolato, Pluronic F-127, Pluronic F-68 y PVA, determinándoles el

pH a cada una de las soluciones. A 10 ml de estas soluciones se le adicionaron 2 g de Eudragit® RL-100, colocándose a temperatura ambiente y a 37 °C, por un periodo de ocho días sin agitación. Para el Eudragit® RS-100 se utilizó 1 g, a las mismas condiciones. Cada sistema fue evaluado por triplicado.

- b) Cuantificación de los Eudragits® RL-100 y RS-100. Después de los ocho días de incubación, se preparó una solución acuosa de Naranja de Metilo con una concentración de 1.2×10^{-3} M en NaCl 0.1 M. Se tomó 1 ml del sistema (surfactante + Eudragit®), y se colocó en un tubo de ensaye, evaporando la solución hasta sequedad. El sedimento obtenido fue disuelto con 10 ml de cloroformo y se filtró con filtro Millipore (0.22 μ m). A cada tubo así obtenido se le adicionaron 10 ml de la solución de naranja de metilo. Se mezcló durante 2 minutos con ayuda de un vórtex y se dejó en reposo durante 24 hs. Se separaron las fases y la clorofórmica fue leída espectrofotométricamente a una $\lambda = 484$ nm.

VIII.2.3. Pruebas de dispersión para Eudragit® RL y RS a diferentes concentraciones de surfactante.

- a) Se prepararon soluciones acuosas al 1.0, 2.5, 5.0 y 7.5% para cada uno de los cinco surfactantes seleccionados (Tween 80, Sucroester L-1695, Brij 58, Pluronic F-127 y PVA), determinándoles el pH a cada una de ellas. A 10 ml de cada una de estas soluciones se le adicionaron 2 g, de Eudragit® RL-100, colocándose a temperatura ambiente y a 37 °C, por un periodo de ocho días sin agitación. Para el Eudragit®

Métodos y Materiales

RS-100 se adicionó 1 g y se colocó a las mismas condiciones. Cada sistema fue evaluado por triplicado.

- b) Cuantificación del Eudragit® RL y RS, en la prueba de disolución. Después de los ocho días la cantidad de Eudragit® disuelto fue evaluada mediante el método del ión-par descrito previamente en la sección VI.2. Se tomó una alícuota de acuerdo a la tabla 11 con la finalidad de evaluar la cantidad de polímero disuelto.

Tabla 11. Volúmenes tomados en las pruebas de dispersión para cuantificar la cantidad de Eudragits® dispersados.

Surfactante % (p/v)	Volumen tomado para evaporar (ml) Surf+ERL a 37°C.	Volumen tomado para evaporar (ml) Surf+ERL a 20°C.	Volumen tomado para evaporar (ml) Surf+ERS a 37°C.
Brij 58 (1.0)	0.1	0.5	1
Brij 58 (2.5)	0.1	0.5	1
Brij 58 (5.0)	0.1	0.5	1
Brij 58 (7.5)	0.1	0.5	1
Sucro L (1.0)	0.5	ND	1
Sucro L (2.5)	0.2	1/10	1
Sucro L (5.0)	0.1	0.5	1
Sucro L (7.5)	0.1	1	1
Tween-80 (1.0)	N d	ND	ND
Tween-80 (2.5)	0.1	0.5	1
Tween-80 (5.0)	0.1	0.5	1
Tween-80 (7.5)	0.1	0.5	1
PVA (1.0)	N d	ND	1
PVA (2.5)	N d	1	1
PVA (5.0)	0.5	1	1
PVA (7.5)	0.5	1	1
Pluronic F127 (1.0)	1	ND	1
Pluronic F127 (2.5)	1	0.5	1
Pluronic F127 (5.0)	0.5	0.5	1
Pluronic F127 (7.5)	0.5	0.5	1

N d = no determinado ya que gelifico. ND = No Disuelve

Métodos y Materiales

Se colocó en un tubo de ensaye y se evaporó el solvente hasta sequedad. Se resuspendió el sólido obtenido en el paso anterior con 10 ml de cloroformo y se filtró la solución con un filtro Millipore (0.22 μm), de esta solución se realizaron una serie de diluciones para su cuantificación. Dichas diluciones se presentan en la tabla 12, utilizando cloroformo como solvente.

Tabla 12. Volúmenes tomados después de la resuspensión del sólido con cloroformo para su cuantificación.

Surfactante % (p/v)	Diluciones para el ERL a 37 °C. en ml	Diluciones para el ERL a Tem. Amb. en ml.	Diluciones para el ERS a 37 °C en ml
Brij 58 (1.0)	1/10	5/10	1/10
Brij 58 (2.5)	1/10	5/10	1/10
Brij 58 (5.0)	1/25	5/10	1/10
Brij 58 (7.5)	1/25	5/10	1/10
Sucro L (1.0)	1/10	ND	1/10
Sucro L (2.5)	1/10	1/10	1/10
Sucro L (5.0)	1/10	1/10	0.5/10
Sucro L (7.5)	1/25	1/10	0.5/10
Tween-80 (1.0)	N d	ND	ND
Tween-80 (2.5)	1/25	5/10	1/10
Tween-80 (5.0)	1/25	5/10	1/10
Tween-80 (7.5)	1/25	5/10	0.5/10
PVA (1.0)	N d	ND	1/10
PVA (2.5)	N d	1/10	1/10
PVA (5.0)	1/10	1/10	0.5/10
PVA (7.5)	1/10	1/10	0.5/10
Pluronic F127 (1.0)	1/10	5/10	ND
Pluronic F127 (2.5)	1/10	5/10	ND
Pluronic F127 (5.0)	1/10	5/10	ND
Pluronic F127 (7.5)	1/10	5/10	ND

N d = no determinado ya que gelifico. ND = No Disuelve

Se tomó 10 ml de la última dilución y se le adicionaron 10 ml de la solución de naranja de metilo. La mezcla se agitó durante 2 minutos con ayuda de un vórtex. Se dejó reposar

durante 24 hs. Se separó la fase acuosa de la fase clorofórmica, la cual fue leída espectrofotométricamente a una $\lambda = 484 \text{ nm}$.

La figura 16 resume el proceso seguido para la preparación y cuantificación de los Eudragit[®] RL ó RS durante la prueba de dispersión.

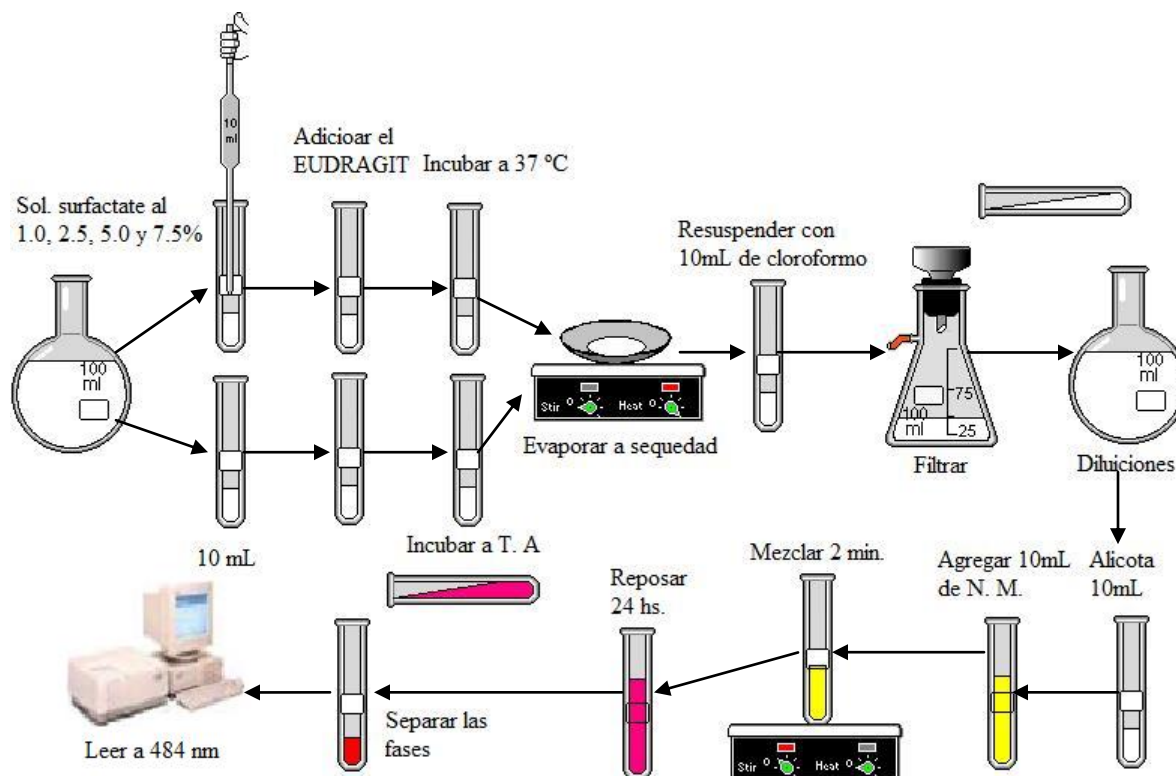


Figura 16. Diagrama descriptivo de las pruebas de dispersión para ERL y ERS a diferentes concentraciones de surfactante, a temperatura ambiente y 37 °C.

VIII.2.4. Determinación de la constante de disolución intrínseca para Eudragits[®] RL y RS.

Se prepararon soluciones acuosas al 5.0 % p/v para cada uno de los cinco surfactantes seleccionados (Tween 80, Sucroester L-1695, Brij 58, Pluronic F-127 y PVA). Previamente se había determinado la solubilidad de los Eudragits[®] en cada una de las soluciones surfactadas, para trabajar bajo condiciones "Sink". Dichas cantidades se muestran en la

tabla 13. Se colocaron las cantidades de los Eudragits[®] deseadas en cajas Petri con diámetro de 5.6 cm y se le adicionaron pequeñas cantidades de acetona para disolver el Eudragit[®] con la idea de formar una película, posteriormente se evaporó la acetona a temperatura ambiente y se pesaron las cajas.

Tabla 13. Cantidades de Eudragit[®] RL y RS para el estudio de disolución.

	Sucroester L-1695.	Brij 58	PVA	Tween 80	Pluronic F-127
Cantidad requerida de ERL en (g).	7.67	9.39	0.497	7.85	0.918
Cantidad requerida de ERS en (g).	1.47	0.68	1.16	N-D	N-D

N-D: No Disuelve

Las películas así obtenidas se colocaron en 450 ml de la solución de surfactante al 5% (p/v) en cada uno de los vasos del disolutor de paletas (USP II) a 37° C y con velocidad de agitación de 30 rpm. Se retiraron las cajas petri del medio de disolución a los siguientes tiempos 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas. Las cajas se colocaron en un desecador a vacío por un periodo de 3 días con el fin de obtener el peso seco después de la dispersión.

VIII.2.5. Evaluación de la talla de partícula para las dispersiones de ERL y ERS en los diferentes medios surfactados a diferentes concentraciones.

La talla de partícula fue evaluada por la técnica de dispersión de luz.

- a) Se colocaron 5 ml de la solución surfactada sin ERL o ERS en la celda del Nano-Size N-4 Plus y se tomó la lectura. Se realizó este paso para cada uno de los surfactantes y sus respectivas concentraciones. Las tallas obtenidas se consideraron

Métodos y Materiales

como el blanco sin Eudragit[®]. Una vez obtenida la lectura del blanco se adicionaron de 100 a 200 μ l de la disolución de ERL o ERS en la celda y se tomó la lectura. Se realizó este paso para cada uno de los surfactantes y sus respectivas concentraciones.

IX. Resultados y Análisis de Resultados.

De acuerdo a los resultados obtenidos fue posible formar el complejo ión-par entre el Eudragit® RL o Eudragit® RS con el naranja de metilo debido a la atracción electrostática existente entre la carga positiva del grupo cuaternario de amonio de los Eudragits® y la carga negativa del naranja de metilo, la interacción se muestra en la figura 17.

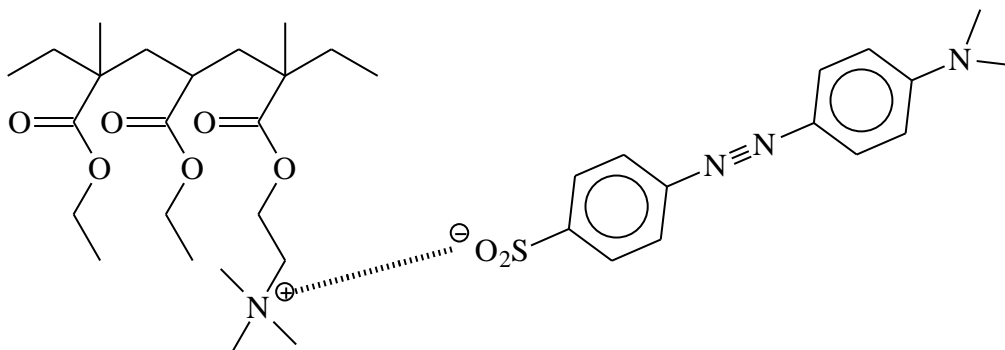


Fig. 17 Representación de la interacción entre el Eudragit® RL ó RS con el naranja de metilo.

La formación del complejo entre el Eudragit® y el naranja de metilo depende de ciertos factores tales como la constante dieléctrica del solvente (4.8 para el cloroformo), de la distribución existente entre la fase acuosa y la fase orgánica, de la constante de equilibrio y de los procesos químicos existentes en ambas fases. (Fig. 18)

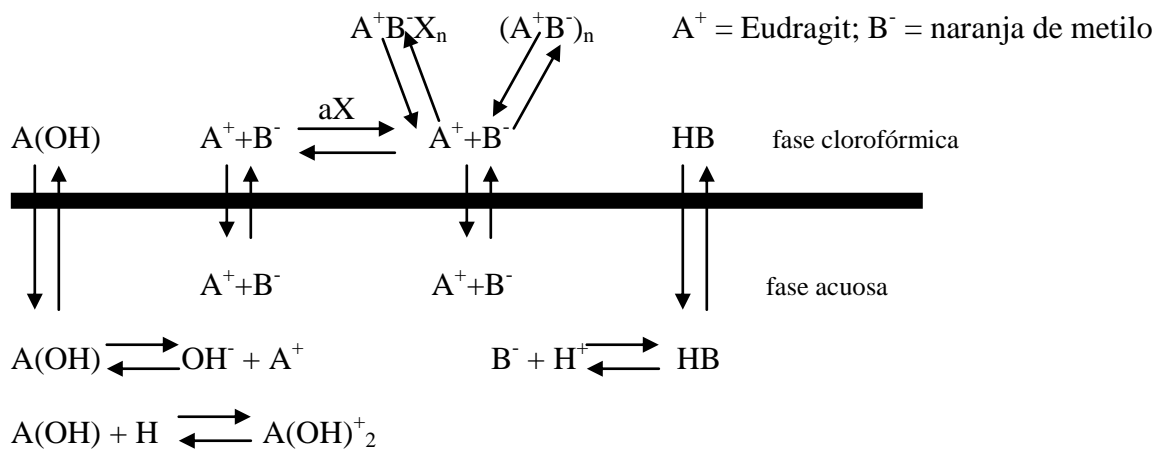


Fig. 18. Representación esquemática de los diferentes procesos químicos que existen en ambas fases.

Resultados y Análisis de Resultados.

La evaluación del complejo, es decir, el tiempo de contacto entre ambas fases (acuosa y clorofórmica) se realizó por espacio de 30 h, encontrándose que para poder tomar la lectura del complejo sin cambio de concentración se deberán dejar en contacto las fases al menos 20 h.

La determinación de la longitud de onda de máxima absorción se determinó realizando un barrido en el espectro visible de 350 a 650 nm. Dicha longitud de onda para ambos Eudragits[®] resultó ser de 484 nm (Figs. 19 y 20).

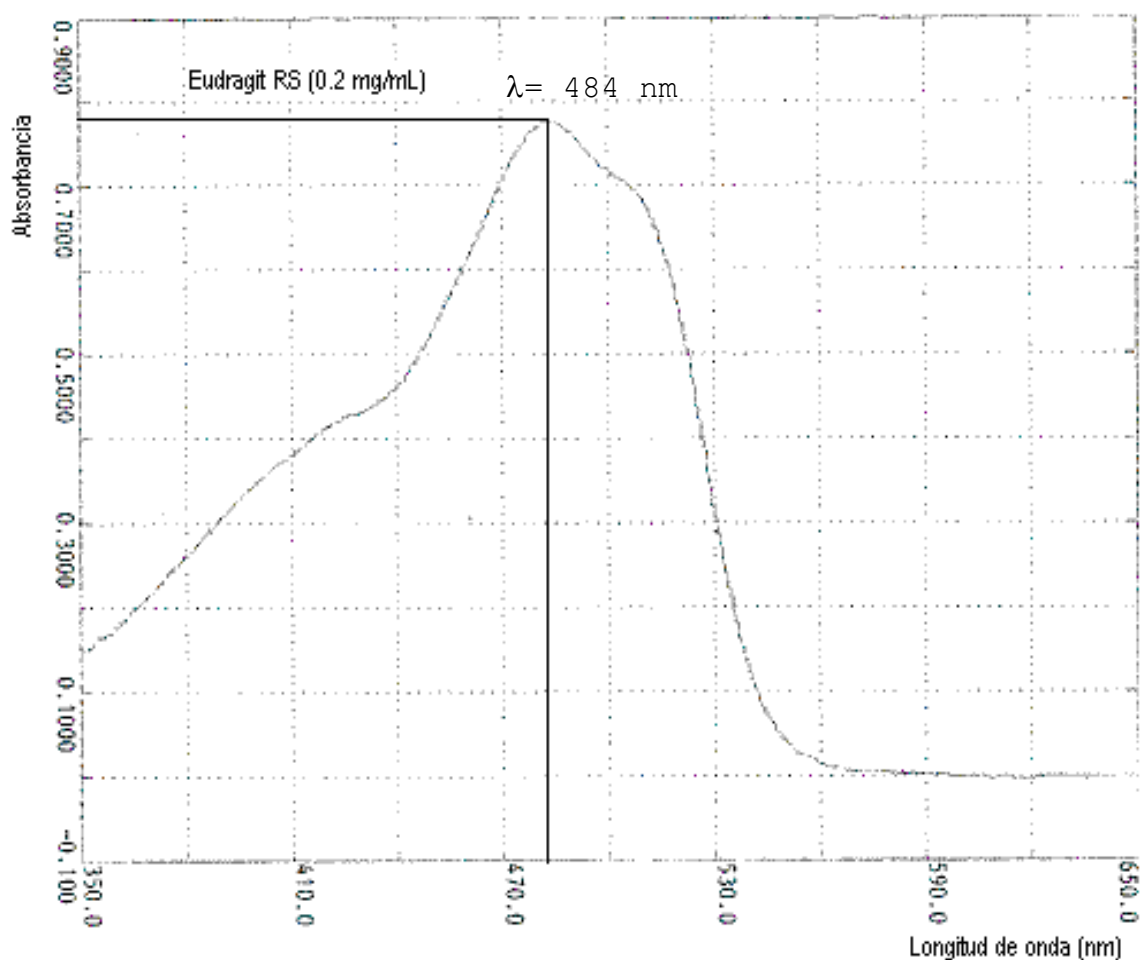


Figura 19. Espectro de absorción del complejo Eudragit[®] RS y naranja de metilo.

Resultados y Análisis de Resultados.

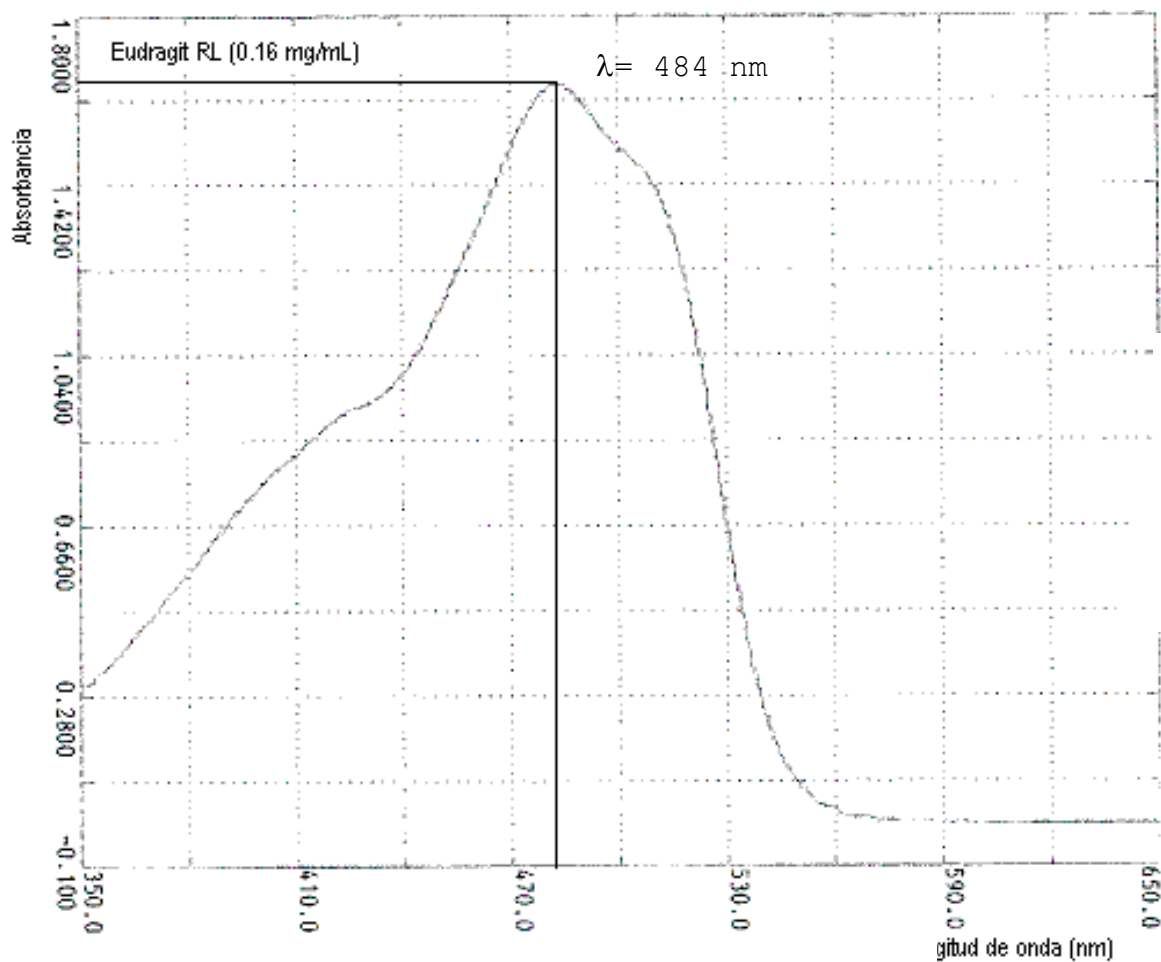


Figura 20. Espectro de absorbancia del complejo Eudragit[®] RL y naranja de metilo.

La evaluación de la no interferencia en la formación del ión-par de los surfactantes se realizó con dos concentraciones diferentes 2.5 y 7.5 % p/v. Esta prueba se realizó con 2 ml de la solución del surfactante obteniéndose los siguientes resultados. (Tabla 14)

Resultados y Análisis de Resultados.

Tabla 14. Evaluación de la no-interferencia del complejo ion-par con los surfactantes utilizados.

Surfactante	Concentración del surfactante % (p/v)	Absorbancia
Tween 80	2.5	0.007
	7.5	0.016
Sucroester L-1695	2.5	0.004
	7.5	0.017
Brij-58	2.5	0.029
	7.5	0.109
Alcohol polivinílico	2.5	0.009
	7.5	0.049
Pluronic F-68	2.5	0.036
	7.5	0.054
Pluronic F-127	2.5	0.022
	7.5	0.077

Dichos valores son considerados como despreciables y no influyen en la formación del complejo ión-par entre el Eudragit[®] y el naranja de metilo, ya que el volumen máximo requerido para las pruebas de dispersión es de 1 mL para el Eudragit[®] RS y 0.5 mL para Eudragit[®] RL, por otro lado en la preparación de las muestras para su lectura se realizan varios tratamientos como son evaporación, filtración y diluciones donde se propone que el surfactante es prácticamente eliminado.

Para evaluar la linealidad del sistema fue necesario realizar la curva de calibración por triplicado utilizando 8 niveles de concentración, a partir de una misma solución Stock de Eudragit[®] RL o RS, obteniendo así valores estadísticos dentro de lo especificado. Para ambos Eudragits[®] el coeficiente de variación fue menor a 2%. Estos valores nos indican la linealidad del sistema. (Ver Figs. 21 y 22).

Resultados y Análisis de Resultados.

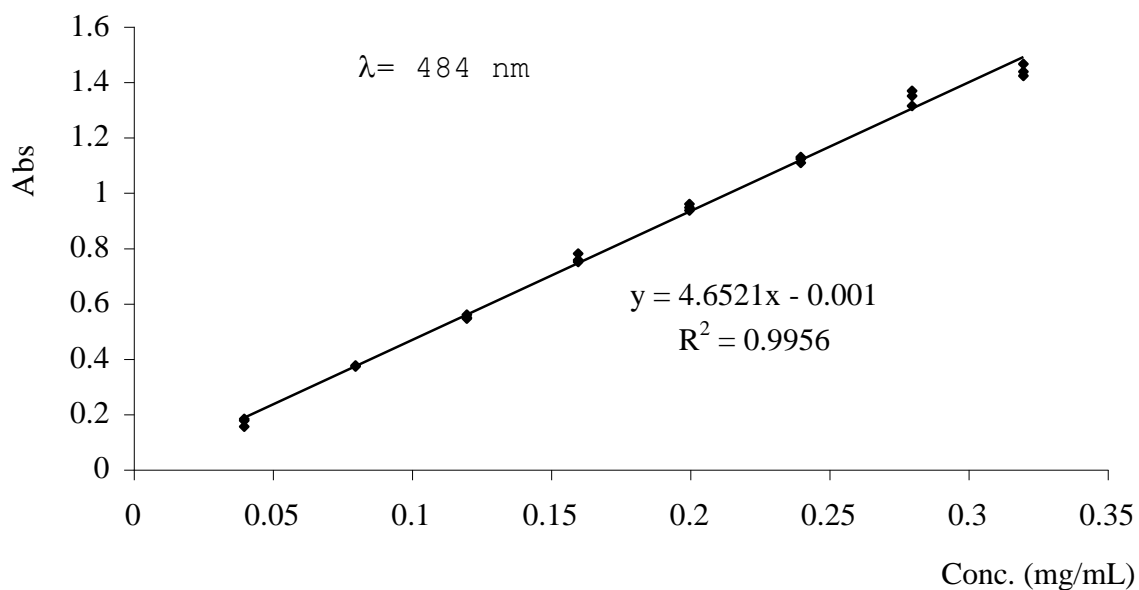


Fig. 21. Curva de calibración para EUDRAGT RS.

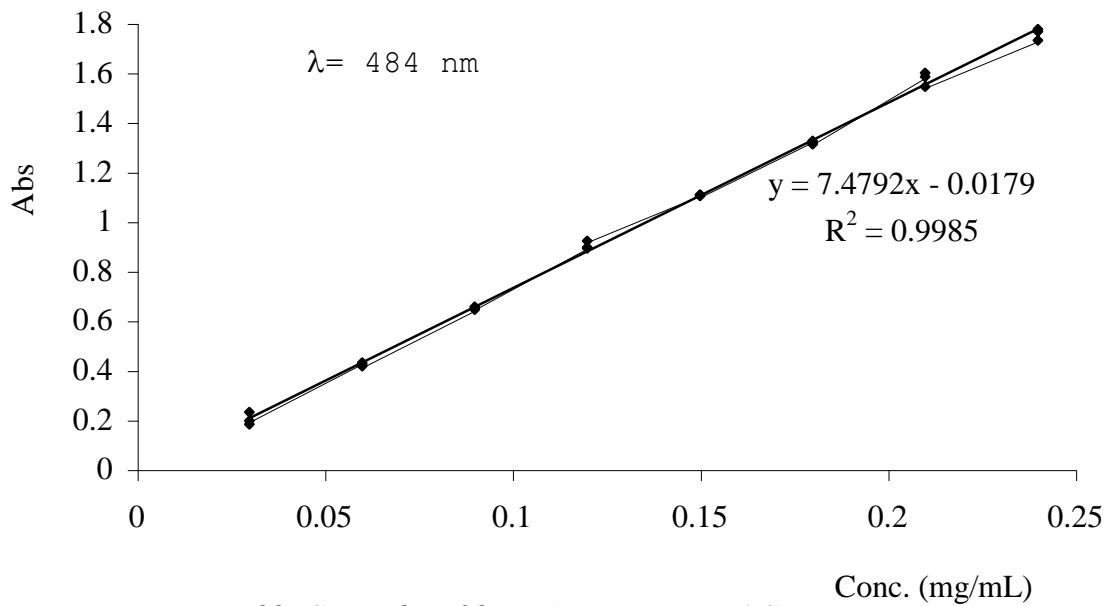


Fig. 22. Curva de calibración para EUDRAGIT RL.

Resultados y Análisis de Resultados.

Para determinar si el valor estimado del intercepto es estadísticamente igual a cero se realizó una prueba de hipótesis.^(18,19,20,21)

$$H_0 : B = 0$$

$$H_a : B \neq 0$$

$$t_{\text{cal}} = b / S_b$$

S_b : Error estándar del estimado b.

$$t(\alpha, g l) = t(0.975, N-2)$$

Criterio de la prueba de hipótesis.

Si $t_{\text{cal}} \geq t(0.975, N-2)$ Se rechaza H_0 .

La prueba de hipótesis para el análisis del intercepto nos indica que H_0 se acepta ya que el valor de t_{cal} es menor que la t de tablas por lo que la línea de la curva pasa por cero, para ambas curvas de calibración, como se demuestra en la tabla 15.

Tabla 15. Parámetros obtenidos para la evaluación del intercepto.

Parámetro	ERL	ERS
B	-1.676×10^{-2}	-1.042×10^{-3}
S_b	0.242	0.217
t_{cal}	-0.0692	-0.0048
t	2.0739	2.0796
H_0	Se acepta	Se acepta

Resultados y Análisis de Resultados.

En la tabla 16 y 17 se presentan los resultados de las pruebas de disolución para ERL y ERS a 37 °C, y temperatura ambiente. Esta prueba se utilizó para evaluar la probable “disolución” de estos polímeros en presencia de soluciones surfactadas al 5% p/v.

Tabla 16. Prueba de dispersión para Eudragit® RS para elegir los surfactantes que se utilizaron durante el estudio.

Surfactante	Temperatura °C	pH	Adicionada (mg)	Dispersada (mg)	“Solubilidad” (mg/ml)
SUCROESTER L-1695	37	6.4	150	74.78	7.48
SUCROESTER L-1695	20	6.4	100	48.54	4.85
BRIJ 58	37	3.6	150	62.30	6.23
BRIJ 58	20	3.6	100	9.40	0.94
TWEEN 80	37	6.0	150	57.50	5.75
TWEEN 80	20	6.0	100	4.90	0.49
PVA	37	5.4	150	14.97	1.50
PVA	20	5.4	100	5.49	0.55
PLURONIC F-127	37	6.5	150	8.11	0.81
PLURONIC F-127	20	6.5	100	0.00	0.00
PLURONIC F-68	37	10.0	150	7.56	0.76
PLURONIC F-68	20	10.0	100	0.00	0.00
AC. CAPRILICO	37	8.2	150	0.46	0.05
AC. CAPRILICO	20	8.2	100	0.33	0.03
TAURODESOXICOLATO	37	9.3	150	0.00	0.00
TAURODESOXICOLATO	20	9.3	100	0.00	0.00

Dichas pruebas revelan que en el caso del ERL a 37 °C, los surfactantes que presentan una mayor capacidad de dispersión son Tween 80, Brij-58, Sucroester L-1695, Pluronic-F127, Pluronic-F68 y PVA, y en menor grado el Taurodesoxicolato. A temperatura ambiente, con excepción del Sucroester L-1695, no se presentó dispersión alguna. Para ERS a 37 °C, los surfactantes en donde existe mayor dispersión son Tween 80, Brij-58, Sucroester L-1695

Resultados y Análisis de Resultados.

Tabla 17. Prueba de dispersión para Eudragi® t RL para elegir los surfactantes que se utilizaran durante el estudio.

Surfactante	Temperatura °C	pH	Adicionada (mg)	Dispersada (mg)	“Solubilidad” (mg/ml)
SUCROESTER L-1695	37	6.4	800	648.00	64.80
SUCROESTER L-1695	20	6.4	250	187.00	18.70
TWEEN 80	37	6.0	800	424.66	42.47
TWEEN 80	20	6.0	250	5.80	0.58
BRIJ 58	37	3.6	800	94.66	9.47
BRIJ 58	20	3.6	250	9.50	0.95
PVA	37	5.4	800	78.60	7.86
PVA	20	5.4	250	22.53	2.25
PLURONIC F-68	37	10.0	800	55.65	5.57
PLURONIC F-68	20	10.0	250	0.00	0.00
PLURONIC F-127	37	6.5	800	50.91	5.09
PLURONIC F-127	20	6.5	250	2.00	0.20
TAURODESOXICOLATO	37	9.3	800	10.30	1.03
TAURODESOXICOLATO	20	9.3	250	0.00	0.00
ACIDO CAPRILICO	37	8.2	800	0.88	0.09
ACIDO CAPRILICO	20	8.2	250	0.00	0.00

y PVA, y en menor grado Pluronic F-127 y Pluronic F-68, el que no presenta dispersión es el Taurodesoxicolato. A temperatura ambiente prácticamente no existe dispersión, a excepción del Sucroester L-1695.

Por consiguiente se decidió eliminar los siguientes surfactantes para el estudio: Con ERL Ácido Caprílico, Ácido Taurodesoxicólico y Pluronic F-68. Con ERS Ácido Caprílico, Ácido Taurodesoxicólico, Pluronic F-127 y F-68.

Es importante señalar que de estos polímeros los estudios de dispersión se realizaron por debajo de la Tg (55 °C)⁽¹⁴⁾ y que las características iniciales de las dispersiones obtenidas fueron lechosas azuladas y fluidas.

Resultados y Análisis de Resultados.

En el presente estudio se propone que no se obtiene una disolución liofílica de los Eudragits[®] sino una dispersión de los mismos. Esta distinción se hace sobre la base del comportamiento del sistema. Un coloide (dispersión) presenta el “efecto Tyndall”, éste se observa cuando al pasar un rayo de luz a través de un coloide este es dispersado por el sistema, de tal manera que se observa un cono con tintes azules. La turbidez se ve fácilmente y en cualquier dirección cuando es intensa, cuando es débil se observa mejor mirándola lateralmente y sobre un fondo oscuro. Este fenómeno no se observa con disoluciones comunes porque las moléculas del soluto (aún las poliméricas) son demasiado pequeñas para interactuar con la luz visible⁽⁶⁾. Las partículas coloidales son mucho más grandes que las moléculas de soluto comunes. Las tallas de partícula de las dispersiones obtenidas fueron leídas por dispersión de luz con el Nanosizer, obteniéndose los siguientes resultados (Tabla 18).

Tabla 18. Talla de partícula para las dispersiones de ERL ó ERS en las diferentes soluciones de surfactantes al 5% p/v.

Solución surfactante al 5% p/v.	Diámetro promedio sin Eudragit[®] en (nm)	Diámetro promedio con ERL en (nm)	Diámetro promedio con ERS en (nm)
PVA	903.1	421.7	421.7
Pluronic F-127	20.9	171.7	ND
Tween 80	5.6	115.5	115.5
Brij 58	1000	93.5	93.5
Sucro ester-L1695	51.6	69.3	69.3

Estos valores revelan claramente la presencia de partículas coloidales de ERL ó ERS en los surfactantes evaluados (Sucroester L-1695, Brij-58, Tween 80, Plutonic F-127 y PVA). El fenómeno de formación de partículas coloidales, puede ser explicado de la siguiente manera: por arriba de la Concentración Micelar Crítica (CMC), las moléculas de

Resultados y Análisis de Resultados.

surfactante residen en tres ambientes, ya sea como moléculas en la fase acuosa, formando agregados por ejemplo micelas ó adsorbidos como una película entre la interfase aire/agua y Eudragit[®]/agua. El surfactante esta en equilibrio dinámico entre todos estos compartimientos. Así, a una temperatura, presión y concentración dada, el número de moléculas, micelas y moléculas adsorbidas en la interfase aire/agua y Eudragit[®]/agua están arregladas bajo las condiciones de equilibrio.⁽²²⁾

Los sólidos presentan tensiones superficiales muy elevadas que indican un alto nivel de energía superficial. No es de extrañar entonces, que en las interfaces sólido-soluciones se presenten intensos fenómenos de adsorción.⁽²²⁾ Por lo tanto, se generarán las primeras interacciones entre el Surfactante-Eudragit[®] (Fig. 23).

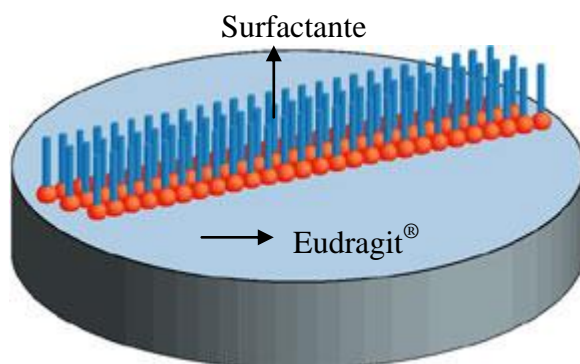


Figura 23. Representación esquemática de la interacción del surfactante con el Eudragit[®].

Dicha adsorción puede ser del tipo físico originada por interacciones que pueden ser puentes de hidrógeno, electrostáticas o fuerzas de Van Der Waals y son usualmente reversibles.⁽¹⁴⁾ Este fenómeno provocará la disminución del ángulo de contacto entre el agua y el Eudragit[®] dando como resultado la absorción de las moléculas del agua, estas primeras moléculas de agua que son absorbidas por el Eudragit[®] tienen un efecto de

Resultados y Análisis de Resultados.

plastificante.⁽²³⁾ La interacción entre las moléculas del agua y el Eudragit[®] son del tipo ion-dipolo, debido a los grupos de amonio cuaternarios presentes en los Eudragits[®] y el momento dipolo del agua. El Eudragit[®] provocara el atrapamiento de las moléculas del agua (Fig. 24).

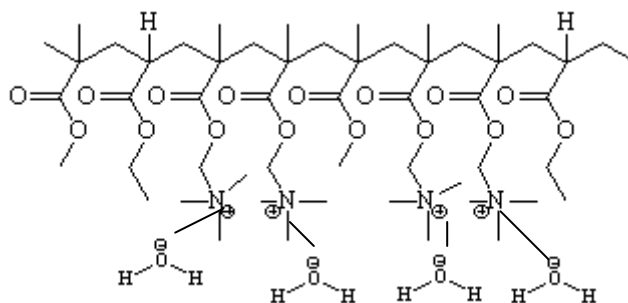


Figura 24. Representación de la interacción Eudragit[®]-Agua.

Posteriormente se dan interacciones que son de repulsión electrostática, dichas interacciones dan como resultado que las moléculas de agua sean absorbidas por el Eudragit[®] provocando una mayor flexibilidad de las cadenas, esta flexibilidad es provocada por el acercamiento de la carga positiva presente en el átomo de nitrógeno, hacia otro átomo de nitrógeno de la misma cadena polimérica o adyacente, este segundo átomo de nitrógeno tendrá que alejarse por la repulsión de cargas del mismo signo, dando como resultado el incremento en la movilidad de las cadenas del Eudragit[®] (Fig. 25).

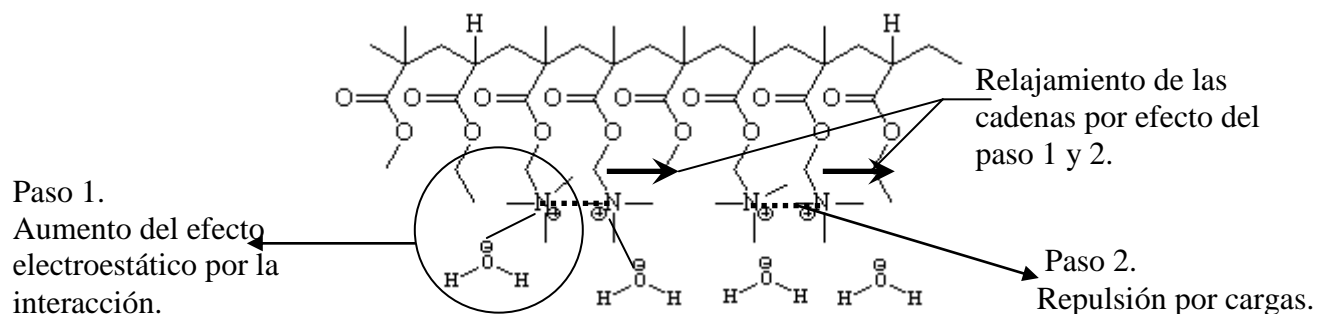


Figura 25. Representación de la repulsión electrostática de las cadenas de Eudragit[®].

Resultados y Análisis de Resultados.

Continuando con el relajamiento de las cadenas, el Eudragit[®] puede seguir absorbiendo el solvente e hincharse, pero sólo hasta un límite, ya que todas las unidades estructurales del Eudragit[®] están interconectadas por enlaces químicos.⁽²⁴⁾ Esta fase de transición (Gel) esta compuesta tanto de cadenas de Eudragit[®], moléculas de agua y surfactante. La formación del gel ocurre por la relajación de las cadenas del Eudragit[®] y la movilidad de las mismas por el mecanismo antes mencionado (Fig. 26).

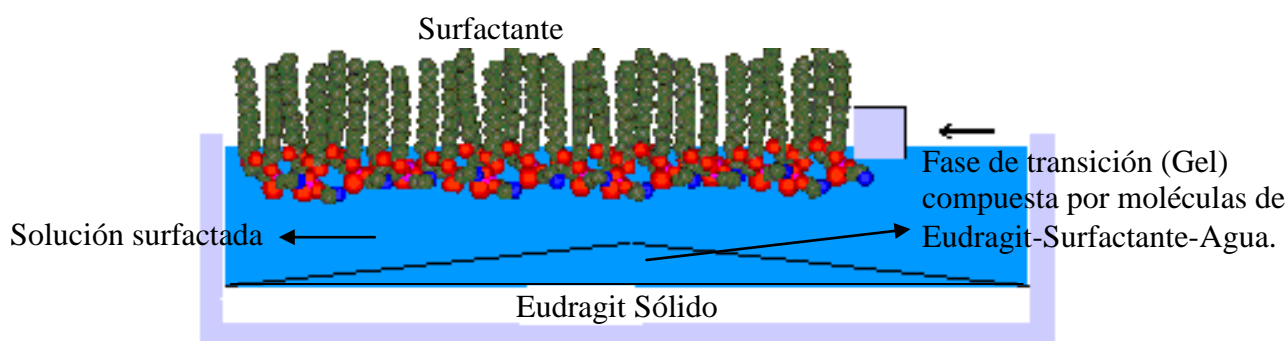


Figura 26. Representación esquemática de la fase de transición (gel) en el Eudragit[®].

Se dice que si las interacciones Solvente-Eudragit[®] son mayores que las interacciones Eudragit[®]-Eudragit[®] se tendrá un máximo de hinchamiento (Fase de transición). A medida que existe una mayor cantidad de cadenas relajadas, se forman un mayor número de poros por los cuales podrán pasar más moléculas de agua y surfactante, las cuáles serán igualmente absorbidas por el Eudragit[®]. Generándose una presión interna, provocada por la tensión superficial del surfactante. Para analizar este fenómeno se utilizó la ecuación de Young-Laplace, que demuestra que la presión en el interior de una superficie esférica, “considerando a los agregados de esta forma”, es siempre mayor que en el exterior y que la tensión superficial tiende a disminuir el área de la superficie y por lo tanto el volumen de la esfera. La diferencia de presión tiende a incrementar el volumen de la esfera, la condición

Resultados y Análisis de Resultados.

de equilibrio se alcanza cuando ambas tendencias se compensan.⁽²⁵⁾ La ecuación de Young Laplace se expresa como.

$$P - P_0 = \frac{2\gamma}{r} \quad \text{Ec. 5}$$

Donde:

P = Presión interna; P_0 = Presión externa; γ = Tensión superficial; r = radio

Los valores obtenidos de las presiones internas, de las dispersiones de los Eudragits[®], mediante esta ecuación se presentan en la tabla 19.

Tabla 19. Valores de las presiones internas de las dispersiones de los Eudragits[®].

Surfactante 1%	Tensión 25 °C (dynes/cm)	Presión (Atm) Inicial	Presión (Atm) RL	Presión (Atm) RS
Tween 80	42.50	1.02	230	376
Brij-58	39.00	1.02	189	182
Pluronic F-127	41.00	1.01	107	N/A
Sucroester	31.60	1.01	71	165

De acuerdo a lo anterior, la presión interna inicial del Eudragit[®] es decir, cuando éste se adiciona a la solución surfactada, se tiene con un tamaño de partícula de 0.0315 cm y una presión de 1.02-1.01 atm, lo que indica que la permeabilidad del Eudragit[®] juega un papel importante, ya que las partículas del Eudragit[®] incrementarán su volumen, provocado por la absorción de agua, moléculas del surfactante y a la disminución de la tensión superficial del sistema. Se formarán entonces canales de permeación, teniendo como resultado que las partículas de Eudragit[®] se fraccionen debido a la fuerza aplicada por la presión, lo cual

Resultados y Análisis de Resultados.

incrementará el área superficial de las partículas del Eudragit[®], haciendo que la energía superficial aumente también. Para compensar este incremento las moléculas de surfactante adsorbidas por el Eudragit[®] disminuirán la energía superficial, de igual manera reducirán el ángulo de contacto entre el agua y el Eudragit[®], repitiéndose los mismos pasos antes mencionados de absorción de agua, moléculas de surfactante y el fraccionamiento del Eudragit[®] estas fases se darán sucesivamente hasta tener un tamaño determinado. Esto se puede analizar de acuerdo a la ecuación de Young-Laplace que nos indica que al tener menor radio la presión interna será mayor⁽²⁵⁾ y por lo tanto el fraccionamiento del Eudragit[®] será mayor. Esta división o fraccionamiento del Eudragit[®] se llevará a cabo hasta un punto en el cual otros factores, determinaran el comportamiento del sistema. Por un lado, el número de moléculas de surfactante disponibles para disminuir la energía superficial generada durante el fraccionamiento del Eudragit[®]. Por otro lado cabe recordar que el Eudragit[®] presenta una carga positiva en el átomo de nitrógeno, esta también va a determinar que el fraccionamiento del Eudragit[®] llegue a un límite ya que se generará un potencial de carga en la superficie del Eudragit[®] lo cual impedirá que se siga fraccionando. Al llegar a este punto sólo falta que los pequeños agregados pasen al medio de dispersión, esta transferencia se dará cuando se aplique agitación mecánica y/o térmica. Las partículas coloidales son tan diminutas que debido al golpeteo irregular de las moléculas del líquido se mueven constantemente de una manera irregular, es por ello que la difusión es el resultado del movimiento browniano. Mientras más grandes sean las partículas menor será la velocidad de difusión. En la tabla 20 se muestran los resultados de las pruebas de dispersión para ERL y ERS a diferentes concentraciones de surfactante y temperaturas. Cabe señalar que las pruebas de dispersión para el ERS a temperatura ambiente no presento dispersión por lo cual no se reportan en la tabla. En la Fig. 27 se observa los

Resultados y Análisis de Resultados.

comportamientos de las pruebas de dispersión para ERL a diferentes concentraciones de surfactantes a temperatura ambiente y 37 °C.

Tabla 20. Prueba de dispersión para ERL y ERS a diferentes concentraciones de surfactante.

Eudragit	T °C	% p/v	Cantidad máxima dispersada (mg/mL)				
			Pluronic F-127	Tween 80	Sucroester L-1695	Brij 58	PVA
RL	37	1.0	13.00	GEL	27.25	136.03	GEL*
RL	37	2.5	18.60	182.63	109.00	165.81	GEL*
RL	37	5.0	20.45	174.62	170.60	208.87	11.05
RL	37	7.5	31.33	205.00	235.33	212.37	29.32
RL	20	1.0	0.01	0.97	0.00	6.41	0.60
RL	20	2.5	1.25	3.44	16.45	6.45	16.10
RL	20	5.0	8.20	3.75	17.06	7.14	14.30
RL	20	7.5	8.68	4.80	18.87	7.30	12.22
RS	37	1.0	1.44	0.61	4.66	12.88	9.73
RS	37	2.5	1.52	5.42	20.44	20.06	19.37
RS	37	5.0	1.72	20.83	32.87	15.31	25.82
RS	37	7.5	1.93	25.28	39.18	6.19	29.32

**Gel: Formación de un Gel de color blanco. Se presenta la formación de un precipitado blanco con Sucroester L-1695 en las soluciones del 5% y 7.5% con el ERL una semana después de la prueba de disolución.*

Resultados y Análisis de Resultados.

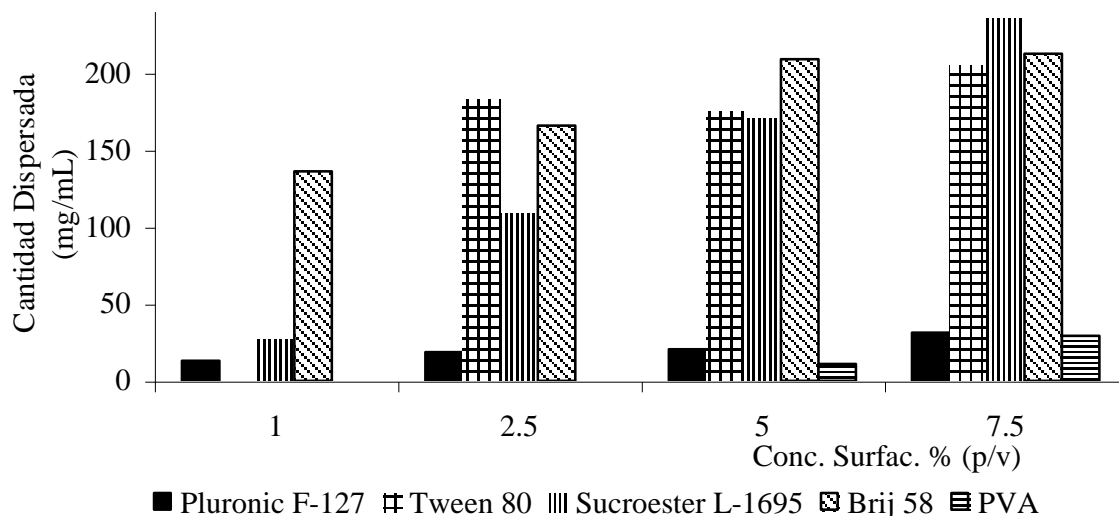


Figura 27. Prueba de dispersión para ERL a diferentes concentraciones de surfactante a 37°C.

En términos generales a medida que aumenta la concentración de surfactante, aumenta la cantidad dispersada del Eudragit® RL. El Sucroester L-1695 presentó la mayor cantidad dispersada (235.33 mg/ml), seguido del Brij-58 (212.37 mg/ml) y Tween 80 (205 mg/ml), en menor cantidad el Pluronic F-127 con (31.334 mg/ml) al 7.5% y el PVA presentó el más bajo poder de dispersión con respecto a los anteriores surfactantes (29.32 mg/ml) a una concentración del 7.5% p/v.

Se presentó la formación de un gel blanco en los siguientes sistemas, Tween 80 al 1% y PVA al 1.0% y 2.5% a una temperatura de 37 °C. La formación de este gel puede explicarse de la siguiente manera, en una gráfica de energía vs estado (sólido-gel-dispersada) se tienen 3 comportamientos: El Eudragit® RL en estado sólido y el estado de transición gel, ambos estados se encuentran antes del punto de inflexión de la curva, después de este punto se tiene la disolución o dispersión del Eudragit® RL, dicho de otra manera al ir aumentando la energía del sistema el Eudragit® RL pasará de un estado sólido

Resultados y Análisis de Resultados.

a un estado de transición (Gel), si se aplica mas energía las cadenas del Eudragit[®] RL que están formando el gel se dispersarán.

En la (Fig. 28) se observan los comportamientos de las pruebas de dispersión para Eudragit[®] RL a diferentes concentraciones de surfactante a temperatura ambiente. En términos generales la dispersión aumenta a medida que se incrementa la concentración del surfactante, presentándose la máxima cantidad dispersada a esta temperatura en el Sucroester L-1695 (18.87 mg/ml) y en menor grado en el PVA (16.10 mg//ml), ambas a una concentración del surfactante del 7.5% (p/v).

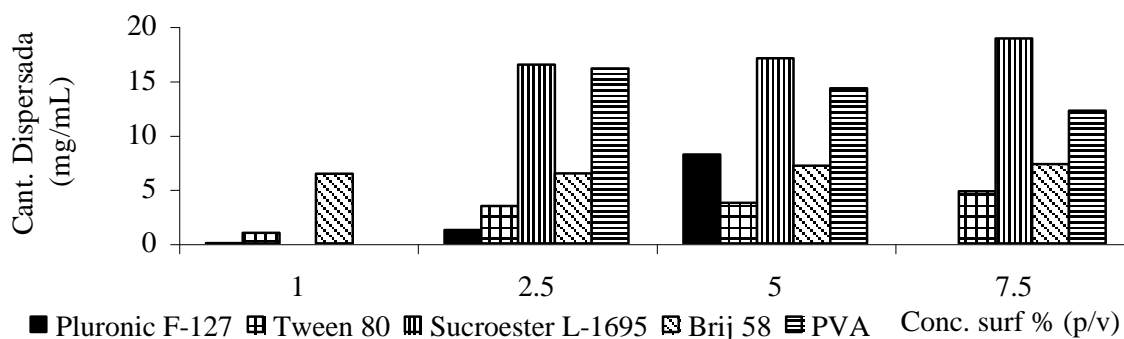


Fig. 28. Prueba de dispersión para el ERL a diferentes concentraciones de surfactante a T. A.

En la (Fig. 29) se observan los comportamientos de las pruebas de dispersión para Eudragit[®] RS a diferentes concentraciones de surfactante a 37 °C. Siguiendo el comportamiento que el anterior, a medida que aumenta la concentración del surfactante aumenta la cantidad dispersada. El Sucroester L-1695 a una concentración del 7.5% dio las mayores cantidades dispersadas (38.87 mg/ml), seguido del PVA que es de (29.32 mg/ml), Tween 80 con (25 mg/mL), Brij-58 con (5mg/mL) y el Pluronic F-127 fue el que presentó el más bajo poder de dispersión (2.32 mg/ml).

Resultados y Análisis de Resultados.

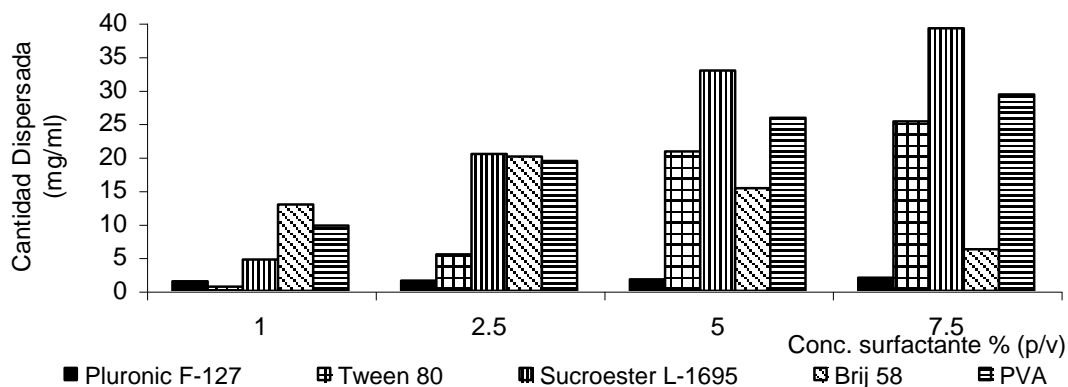


Figura 29. Prueba de dispersión para ERSa diferentes concentraciones de surfactante a 37 C.

En resumen se puede dispersar mayor cantidad de Eudragit[®] RL que de Eudragit[®] RS, esta diferencia, puede ser atribuida al alto contenido de grupos amonio presentes en el Eudragit[®] RL que provee de más sitios hidrofílicos para las interacciones con las moléculas de surfactante.⁽¹⁴⁾ La cantidad máxima dispersada se obtuvo con el Sucroester L-1695 tanto para el Eudragit[®] RL (235.33 mg/mL) como para el Eudragit[®] RS (38.87 mg/mL).

Una explicación referente a la diferencia del efecto de la temperatura en la cantidad dispersada, es discutida en que al acrecentar la temperatura aumenta la agitación térmica y el movimiento molecular se hace más rápido. Cuando la energía cinética de una molécula es lo suficientemente alta es capaz de vencer las fuerzas atractivas (fuerzas intermoleculares) del sólido, justamente las moléculas que poseen mayor energía cinética son las que logran abandonarlo.⁽¹⁾ La estabilidad de las dispersiones puede ser explicada en que las partículas Eudragit[®] pueden estabilizarse por las cargas positivas de los grupos amino, estos grupos están presentes en forma de sales^(8,14) por lo cual pueden alejarse de otras partículas con la misma carga por un efecto de repulsión, este efecto estabiliza la dispersión.

Resultados y Análisis de Resultados.

La mayor velocidad de dispersión para el Eudragit[®] RL se tiene con el Sucroester L-1695 y el que dispersa mayor cantidad es el Brij 58. Para el Eudragit[®] RS la mayor velocidad de dispersión se tiene con el Brij 58 y el que dispersa mayor cantidad es el Sucroester L-1695.

En la figura 30 y 31 se muestran las cinéticas de dispersión para Eudragit[®] RL y Eudragit[®] RS a 37 °C en soluciones surfactadas al 5% (p/v). Las velocidades de dispersión para Eudragit[®] RL siguen la siguiente tendencia: Sucroester L-1695 >Pluronic F-127>Tween 80>Brij 58>PVA y para el Eudragit[®] RS: Brij 58>Sucroester L-1695 >PVA.

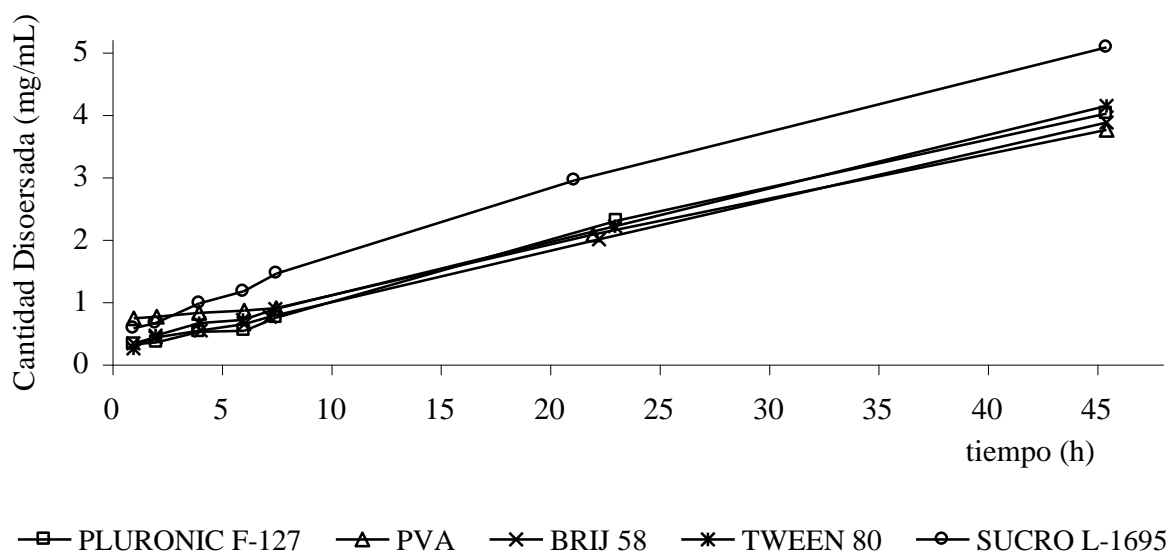


Fig. 30. Cinética de dispersión del ERL en un medio surfactante al 5% y 37 °C.

Resultados y Análisis de Resultados.

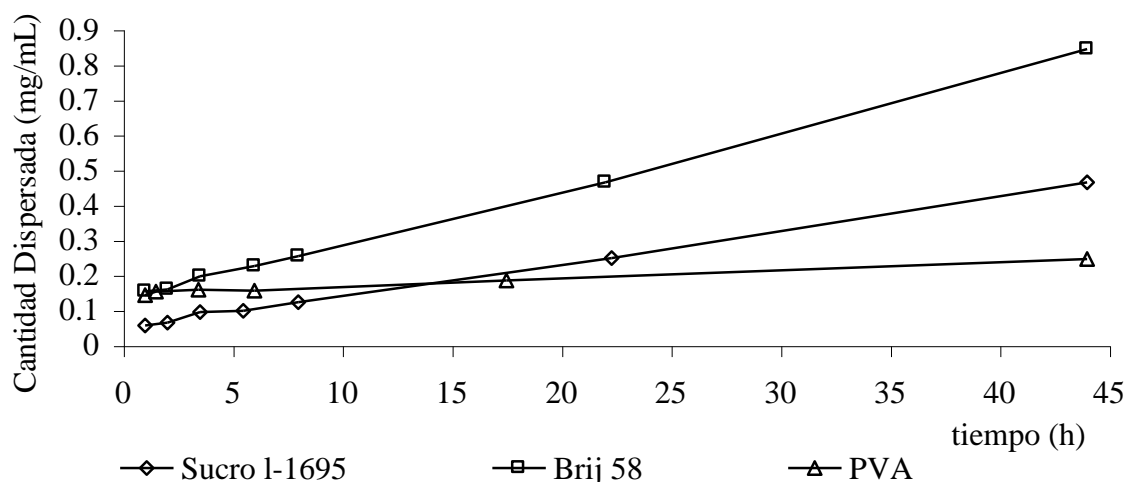


Fig. 31. Cinética de dispersión para ERS en medio surfactado al 5% y 37 °C.

En la tabla 21 se muestran los valores de las constantes de disolución intrínseca para Eudragit®RL y Eudragit®RS a 37 °C. Dichas “k” son para Eudragit®RL: PVA>Pluronic F-127>Sucroester L-1695>Tween 80>Brij 58. Para Eudragit®RS son Brij 58>Sucroester L-1695>PVA. Para ambos Eudragits® a medida que aumenta la “solubilidad” disminuye la constante de disolución intrínseca.

Tabla 21. Valores de la “k” de disolución intrínseca para Eudragit® RL y Eudragit® RS en una solución surfactada al 5% p/v.

Soln. Surf. 5% p/v	Eudragit®	“Solubilidad” (mg/cm ³)	Pendiente (mg/cm ³ min)	K (cm/min)
Brij 58	RL	208.8	4.8	0.000935
Tween 80	RL	174.6	5.0	0.001183
Sucroester L-1695	RL	170.6	6.1	0.001454
Pluronic F-127	RL	20.4	5.1	0.010244
PVA	RL	11.0	4.2	0.015476
Sucroester L-1695	RS	32.8	0.5	0.000689
PVA	RS	25.8	0.1	0.000217
Brij 58	RS	15.3	0.9	0.002546

Resultados y Análisis de Resultados.

La menor talla de partícula la presenta el Sucroester L-1695<Brij 58<Tween 80<Pluronic F-127<PVA en ambos Eudragits.

La ventaja en la preparación de este tipo de dispersiones radica en disminuir el gasto de energía. El método convencional consiste en colocar el Eudragit en agua, acondicionado con un sistema de reflujo y llevándolo a una temperatura de 80 °C por un periodo de 2 horas con agitación constante para obtener la dispersión. “En el método propuesto se le incorpora una cantidad de surfactante el cual ejercerá una presión interna de acuerdo a la ley de Young-Laplace, la cual provocará el fraccionamiento de los gránulos del Eudragit[®], con un gasto mínimo de energía (temperatura de 37 °C)”. También y probablemente el aspecto más importante de la investigación es que al adicionar el surfactante se podrá modificar la permeabilidad de la película una vez formada. Cabe señalar que las moléculas del surfactante pueden estar en la superficie de las partículas dispersas o en su interior, lo cual provocará que al entrar en contacto con el medio de disolución, se disminuirá el ángulo de contacto entre la película y el medio, aumentando la adsorción y absorción del medio, provocando que la liberación del activo sea más rápida. Otra ventaja es que al utilizar este sistema se va a requerir menor cantidad de plastificante. Generalmente para estos polímeros se requiere un 20% de plastificante con relación al polímero en seco para su adecuada aplicación, pero suele presentarse un efecto de pegado entre las tabletas durante el recubrimiento, lo cual se evitaría con el sistema propuesto.

Conclusiones

X. Conclusiones:

- 1.- En el presente trabajo se logró la cuantificación de los Eudragits[®] tanto solos como en presencia de los estabilizantes, mediante la implementación y optimización de un método analítico basado en la formación de un complejo ion-par entre el Eudragit[®] RL ó RS y el Naranja de Metilo.
- 2.- Los estabilizantes que presentan mayor tendencia para la dispersión de los Eudragit[®] RL y Eudragit[®] RS fueron: Tween 80, Brij 58, Sucroester L-1695 y PVA a 37 °C., a una concentración del 5% (p/v).
- 3.- En el presente estudio se determinó que al aumentar la concentración del surfactante, también aumenta la cantidad de Eudragit[®] dispersado.
- 4.- Mediante esta investigación se lograron establecer las bases para la elección del tipo y nivel adecuado del estabilizante que nos permita desarrollar y optimizar un proceso industrial farmacéutico (sistema acuoso para recubrimiento de película fina).

XI. Bibliografía.

1. Royal Hanson and Vivian Gray. Handbook of dissolution testing: Dissolution Technologies. 3rd ed., 2004, pp 1-21.
2. Wood, J. H., H. improved holder for intrinsic dissolution rate studies, J. Pharm. Sci. 1965; 54: 1068.
3. Crompton T. R., Practical polymer analysis, Springer, 1993, pp 29-79.
4. Irja Piirma. Polimeric Surfactants. Marcel Dekker Inc. Vol. 42. USA: 1992. pp 49-63.
5. Fainerman V. B., Surfactants: Chemistry, interfacial properties, applications, Elsevier; 2001. pp 3 – 44.
6. Goodwin Jim, Colloids and interfaces with surfactants and polymers, 2nd ed., John Wiley and Son's; 2009. pp 47 – 76.
7. Yalkowsky. S. Techniques of Solubilization of Drug. Marcel Dekker. Inc. New York. 1999. 16-81.
8. Wade A. and Weller P.J. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd ed., 1994, pp 352-354, 362-366, 367-370, 375-378, 383-384.
9. O. G. George. Principles of polymerization, 3nd ed. USA: John Wiley and Son's; 1993. pp 335-356.
10. D. P. Thomas. Handbook of radical polymerization. John Wiley and Son's; 2002. pp 846-851.
11. K. Lehmann. Practical Course in Film Coating of Pharmaceutical Dosage Forms with Eudragit. Germany; 1999. pp 151-196.
12. K. Lehmann. Acrylic Resin Coatings for Drugs. Drug made in Germany. 1968; XI: 34-41 .

Bibliografía

13. Eudragit RS 100 / RL 100. Technical bulletin. Evonik Pharma Polymers GmbH, Darmstadt, Germany. 1999; pp 123-133.
14. McGinity W. James. Aqueous Polymer Coatings for Pharmaceutical. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1997.
15. Eudragit FS. Application guidelines, 13th edition, Evonik Pharma Polymers GmbH, Darmstadt, Germany; 2016. pp 108 –112.
16. Q. G. David et al. Applications of the Ion-Par Concept to Hydrophilic Substances with Special Emphasis on Peptides. *Pharm. Res.* 1997; 14: 79-87.
17. C. D. Melia et al. A Simple and Rapid method for the Quantification of Eudragit RS 100 and RL 100 Poly (methacrylates) in Sustained-Release Dosage Forms. *Pharm. Res.* 1991; 8: 899-902.
18. *Pharmaceutical Statistics: Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. USA: Marcel Dekker Inc.; 1984. pp 13-21.
19. Azzimonti Juan. *Bioestadística aplicada a bioquímica y farmacia*. 2^{da} ed. España: editorial Universitaria; 2003. pp 450 - 481.
20. Glen A. L. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1960; 12: 598-608.
21. Rampano P. Standardization and Validation of analytical methods in the pharmaceutical industry. 1999: Supplement No. 6: 807-815.
22. Pattist A. Et al. Kinetics of micellazation: its significance to technological processes. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical. Eng. Aspects*: 2001. 176: 3-16.
23. Ronald A. et al. Study of Cyclic-Desorption into Poly (methyl methacrilate) Rods Using NMR Imaging. *Macromolecules*: 1992. 25: 1235-1241.

Bibliografia

24. S. Ugur and O. Peckcan. Determination of relaxation and diffusion activation energies during dissolution of latex film using in situ fluorescence technique. 1997 22 (38): 5579-5586.
25. Pellicer. J. et. al. On the demonstration of the Young-Laplace equation in introductory physics courses. 2000: 35: 126-129.
26. Jenquin M. R. And Mc Ginity J.W. Characterization of acrylic resin matrix films and mechanisms of drug-polymer interactions. Int. J. Pharm. 1994; 101: 23-34.
27. Bodmeir R. Et al. The influence of buffer species and strength on diltiazem HCl release from beads coated with the aqueous cationic polymer dispersions, Eudragit RS, RL 30D. Pharm. Res. 1996; 13: 52-56.
28. J. Falbe. Surfactant in Consumer Products, Theory, Technology and Application. Germany. 1987. pp 5-8.
29. J. Hunter R. Foundations of Colloid Science Vol. 1. 1995; pp 452-475.