



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"ADSORCIÓN DE HIDROXIETIL CELULOSA
MODIFICADA EN NAPROXEN"

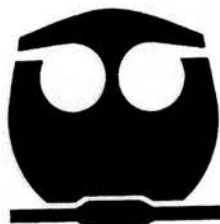
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

VÍCTOR RODOLFO CARBAJAL VARGAS



MÉXICO D.F.



2004

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

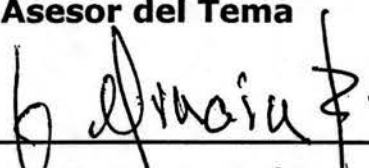
JURADO ASIGNADO:

Presidente: JOAQUÍN PALACIOS ALQUISIRA.
Vocal: JESÚS GRACIA FADRIQUE.
Secretario: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR.
1er. Suplente: GUADALUPE LEMUS BARAJAS.
2do. Suplente : MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

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

Asesor del Tema



Dr. Jesús Gracia Fadrique

Sustentante



Víctor Rodolfo Carbajal Vargas

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Víctor Rodolfo Carbajal Vargas

FECHA: 05-08-2004

FIRMA: 

*Mi gratitud al **Absoluto** por otorgarme la **existencia**, la capacidad de **ser** y el potencial de **hacer**.*

Dedico este trabajo a mis Padres. Gracias por todas las lecciones de vida que me han brindado, por toda la confianza que depositaron en mí para cumplir esta meta y por mostrarme parte del camino. A mis hermanos Sergio, Osvaldo y Juan Carlos por ser mis camaradas.

Mi amistad a todos y cada uno de mis compañeros y profesores del Laboratorio de Superficies. Efrén, Norma: gracias por su enseñanza.

Mi reconocimiento a la familia Vázquez Ramírez por todo el apoyo, cordialidad y hospitalidad que recibí. Paco, para ti mi respeto como uno más de mis hermanos por todas las batallas que emprendimos.

A ti Silvia, por ser un oasis durante mi paso por el difícil desierto, gracias.

A todas aquellas personas que sin reserva alguna me consideran su amigo, muchas gracias por todos las situaciones y experiencias compartidas. Fobachupe, compañeros hasta el final.

Esta tesis se realizó en el Laboratorio de Superficies de la Facultad de Química, como parte del proyecto IN105300 de la DGAPA: “Propiedades de superficie de polímeros asociativos y su comportamiento durante la liberación de fármacos”.



ÍNDICE

OBJETIVO	1
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO I FÍSICOQUÍMICA DE SUPERFICIES	
1.1 FENÓMENOS DE SUPERFICIES	5
1.2 TENSIÓN SUPERFICIAL	5
1.2.1 TENSIÓN SUPERFICIAL DE LAS DISOLUCIONES	7
1.2.2 DEPENDENCIA DE LA TENSIÓN SUPERFICIAL CON LA TEMPERATURA	10
1.2.3 MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN DE TENSIÓN SUPERFICIAL	11
1.3 TERMODINÁMICA DE SUPERFICIES	14
1.3.1 POTENCIAL QUÍMICO	14
1.3.2 ECUACIÓN DE GIBBS-DUHEM	16
1.3.3 ECUACIÓN DE ADSORCIÓN DE GIBBS	18
1.4 ECUACIÓN DE ESTADO	20
1.4.1 ISOTERMA Y ECUACIÓN DE ESTADO DE LANGMUIR	20
1.5 ENERGÍA ESTÁNDAR DE ADSORCIÓN Y MICELIZACIÓN	22
CAPÍTULO II POLÍMROS ASOCIATIVOS	
2.1 POLÍMEROS ASOCIATIVOS	26
2.1.1 POLÍMEROS HASE	28
2.1.2 POLÍMEROS HEUR	32

**CAPÍTULO III POLÍMEROS DERIVADOS DE LA CELULOSA**

3.1 HIDROXIETIL CELULOSA	37
3.1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA	37
3.1.2 PROPIEDADES EN DISOLUCIÓN	39
3.1.3 USOS	41
3.2 HIDROXIETIL CELULOSA HIDROFOBICAMENTE MODIFICADA	42
3.2.1 ESTRUCTURA QUÍMICA	42
3.2.2 RESISTENCIA A LA DEGRADACIÓN MICROBIANA	43
3.2.3 SOLUBILIDAD	44
3.2.4 ASOCIACIÓN TÉRMICA	46
3.2.5 INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN SOBRE LA VISCOSIDAD	46
3.2.6 ACTIVIDAD SUPERICIAL	47
3.2.7 ADSORCIÓN	47

CAPÍTULO IV NAPROXEN

4.1 PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS	49
4.2 MORFOLOGÍA DEL NAPROXEN	50
4.3 GENERALIDADES DE LA FARMACOLOGÍA DEL NAPROXEN	53

CAPÍTULO V PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

5.1 MÉTODO DE PLACA DE WILHELMY	55
5.2 PREPARACIÓN DE LAS DISOLUCIONES	57

**CAPÍTULO VI RESULTADOS Y ANÁLISIS**

6.1 HIDROXIETIL CELULOSA MODIFICADA COMO MACROTENSOACTIVO	59
6.2 INTERFASE LÍQUIDO-AIRE	65
6.3 ADSORCIÓN DE HIDROXIETIL CELULOSA MODIFICADA SOBRE NAPROXEN	67
CONCLUSIONES	73
APÉNDICE	74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

OBJETIVO:

Determinar el grado de adsorción de la hidroxietil celulosa hidrofóbicamente modificada sobre el ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalen ácido acético.



INTRODUCCIÓN.

Los procesos de adsorción son de gran importancia en la mayoría de los sistemas físicos, biológicos y químicos. En especial, la adsorción de compuestos con actividad superficial sobre un sólido, es de interés en áreas como biomateriales, biofísica, polímeros y farmacia.

En los procesos de adsorción, sólidos porosos son capaces de fijar un gran número de moléculas (adsorbato) en la superficie. Sin embargo, la complejidad de las superficies sólidas y la dificultad para caracterizar con exactitud las interacciones con las moléculas adsorbidas, de materiales en solución, limita la comprensión del proceso; esto no impide el desarrollo de una descripción termodinámica del proceso de adsorción.

El objetivo de este trabajo es caracterizar la adsorción de un polímero asociativo hidrofóbicamente modificado (en solución acuosa) sobre la superficie sólida de un fármaco, (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalen ácido acético (naproxen), en función de la concentración de hidroxietil celulosa modificada.

La hidroxietil celulosa hidrofóbicamente modificada (HMHEC) pertenece a la clase de polímeros asociativos que han sido empleados comercialmente debido a la característica de impartir propiedades a una variedad de formulaciones, principalmente en relación con las tecnologías de recubrimientos. De este tipo de materiales asociativos se conoce poco y propiedades como actividad superficial y la capacidad de adsorción en interfases líquido-sólido han sido poco exploradas, de aquí el desarrollo del presente trabajo. La naturaleza exacta del proceso de adsorción dependerá en gran medida de la naturaleza de la interfase, las especies disueltas y su potencial de interacción con el solvente.



La adsorción del polímero en solución, sobre el sólido, se verificará como un cambio en la concentración de bulto de las disoluciones y será evaluada mediante mediciones de tensión superficial. Los datos experimentales se trataron mediante la ecuación de adsorción de Gibbs y la ecuación de Langmuir y sus isoterma, para determinar la capacidad de adsorción del macrotensoactivo, sobre la superficie del fármaco.

En el primer capítulo de este trabajo se muestran los fundamentos teóricos, abordando conceptos como tensión superficial y la termodinámica de superficies, como preámbulo para establecer la ecuación de adsorción de Gibbs, finalizando con la ecuación de Langmuir y su contenido termodinámico.

El segundo capítulo presenta un esquema general acerca de los polímeros asociativos con relación a su estructura, propiedades, mecanismos de asociación y usos.

El capítulo tres trata de forma específica el tema de los polímeros asociativos derivados de la celulosa: estructura química, propiedades en solución, adsorción y actividad superficial.

El capítulo cuatro describe de forma general las propiedades físicas y químicas, así como la farmacología del (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalen ácido acético, fármaco utilizado en este trabajo.



El quinto capítulo confiere la parte experimental que se refiere a la metodología empleada para la preparación y determinación de tensión superficial de las soluciones HMHEC-agua y HMHEC-agua-naproxen.

En la sección de resultados y análisis se reportan los datos obtenidos, su tratamiento y los resultados referentes a la actividad superficial del polímero modificado, la cantidad de polímero adsorbido en el naproxen y el área superficial recubierta.



FISICOQUÍMICA DE SUPERFICIES.

1.1 FENÓMENOS DE SUPERFICIE.

Cuando coexisten dos o más fases, la superficie de contacto límite o interfase se define como una frontera o región geométrica bidimensional con un espesor de unas cuantas moléculas que se caracteriza por presentar alta energía debido a las fuerzas de atracción del tipo Van der Waals. La fisicoquímica de superficies permite estudiar estos fenómenos que se producen en las interfases de los sistemas caracterizados por tener una razón superficie/volumen importante. En estos sistemas, llamados dispersos, los fenómenos interfaciales son tan manifiestos que confieren a las superficies propiedades diferentes con respecto al interior de las fases.

1.2 TENSIÓN SUPERFICIAL.

En el seno de un líquido, las moléculas experimentan atracciones simétricas debido a que se encuentran rodeadas por otras de su misma naturaleza, lo que provoca que sean atraídas igualmente en todas direcciones. En cambio, las que forman parte de una interfase, experimentan una atracción hacia el seno del líquido debido a un desbalance de fuerzas (figura 1.1).



Esta atracción tiende a incorporar a las moléculas de la superficie hacia el interior, al hacerlo el líquido se comporta como si estuviera constituido por una membrana. Este fenómeno es conocido como **tensión superficial** (se le ha asignado el símbolo σ) y es el responsable de la resistencia que un líquido presenta a la penetración superficial, observable en la forma casi esférica de las gotas de lluvia, la forma esférica de las partículas de mercurio situadas en una superficie lisa, el ascenso de los líquidos en los tubos capilares y la flotación de las hojas de metal en las superficies líquidas.

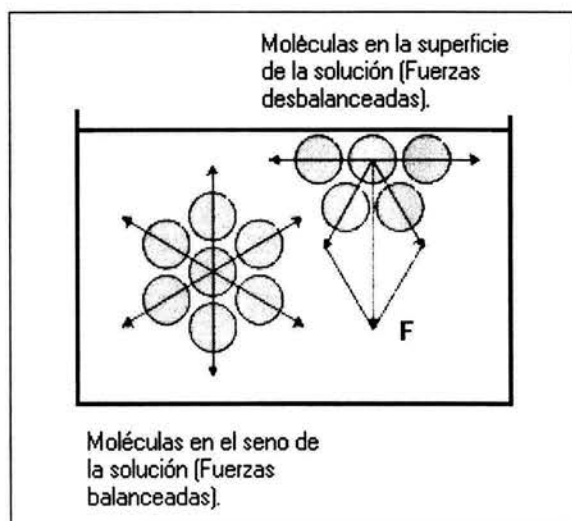


Figura 1.1 Distribución de fuerzas para las moléculas tanto en la superficie como en el bulto.

La tensión superficial indica la tendencia de un líquido a disminuir su superficie, debido al desequilibrio de fuerzas, hasta un punto en que su energía libre es mínima, por lo que dimensionalmente, es una energía por unidad de área y se expresa en unidades de Ergios / cm^2 o dinas/cm en el sistema cgs y en el sistema mks son joules/ m^2 o mN/m.



1.2.1 TENSIÓN SUPERFICIAL DE LAS DISOLUCIONES.

El efecto de las sustancias disueltas sobre la tensión superficial del solvente se exhibe en la figura 1.2. En la curva I, la adición de soluto conduce a un incremento de la tensión superficial, tal conducta la presentan los electrolitos fuertes. La razón de este incremento observado se debe a que los iones disueltos, en virtud de las atracciones ion-dipolo generadas, tienden a atraer las moléculas de agua hacia el interior de la solución contrayendo de esta forma la superficie; este tipo de solutos se dice que presentan una actividad superficial negativa.

Los no electrolitos o los electrolitos débiles en solución acuosa se comportan como se muestra en la curva II. Esta conducta es muy común y las soluciones presentan tensiones superficiales que disminuyen con cierta regularidad cuando aumenta la concentración de soluto.

En la curva III se muestra el comportamiento de soluciones que contienen sustancias denominadas agentes activos superficiales o tensoactivos, estas sustancias son solubles en al menos una fase de un sistema disperso dado y tienen la capacidad de disminuir la tensión superficial del solvente a concentraciones muy pequeñas.

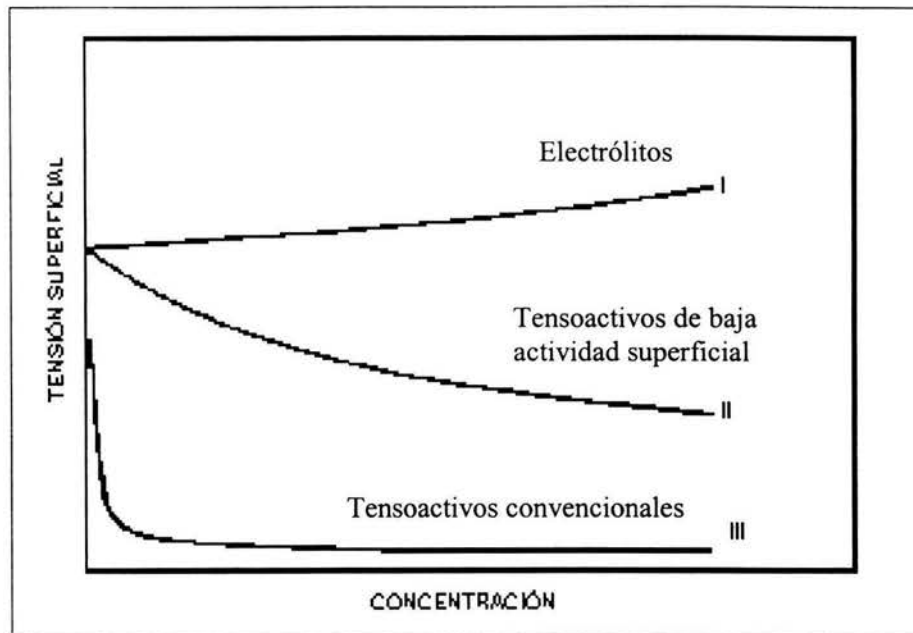


Figura 1.2 Comportamiento de la tensión superficial respecto a la concentración de soluto.

Los tensoactivos iónicos y no iónicos se caracterizan por poseer una región hidrofílica y una hidrofóbica en la misma molécula; la presencia de estos materiales en las soluciones se traduce en la tendencia a disminuir la energía libre del sistema mediante su incorporación en la interfase. Sin embargo, cuando la superficie se encuentra saturada, la disminución de energía se produce por otro mecanismo que consiste en la formación de agregados o micelas debido a un cambio en la naturaleza del soluto. En el caso II, moléculas del soluto se incorporan en la superficie aunque no se lleva a cabo la formación de agregados o micelas.



De lo anterior se introduce el concepto de CMC (concentración crítica de micelización) la cual se define como una concentración definida a partir de la cual comienzan a aparecer los primeros agregados en la solución. En estas estructuras, las moléculas de tensoactivo están orientadas de tal forma que las partes hidrofóbicas se asocian mutuamente evitando la fase acuosa a la cual es hostil.

La actividad superficial se debe a la distribución desigual del soluto entre la superficie y el seno del líquido. J. Willard Gibbs indicó que si un soluto se distribuye de manera que la superficie contiene un exceso de Γ moles de soluto por 1 cm^2 de área, con respecto a la concentración presente en el cuerpo de la solución, entonces en las soluciones diluidas se cumple que:

$$\Gamma = -\frac{C}{RT} \frac{d\sigma}{dC} \quad 1.1$$

donde C es la concentración de la solución, T la temperatura absoluta, R la constante de los gases, y $\frac{d\sigma}{dC}$ la rapidez de cambio de la tensión superficial de la solución respecto a la concentración. La ecuación 1.1 se conoce como la de **adsorción de Gibbs**, que constituye la ecuación fundamental de los fenómenos de superficie. Esta expresión se indica con mayor detalle más adelante.



1.2.2 DEPENDENCIA DE LA TENSIÓN SUPERFICIAL CON LA TEMPERATURA.

La agitación cinética de las moléculas y la tendencia de éstas a escapar aumenta al elevar la temperatura provocando que la tensión superficial disminuya. A medida que la temperatura se acerca a la temperatura crítica, disminuye la fuerza ejercida sobre las moléculas de la superficie y al llegar a la temperatura crítica, la tensión se desvanece. Este comportamiento se presenta invariablemente a excepción de algunos metales.

No existe una sola ecuación que exprese la variación de la tensión superficial de todos los líquidos con la temperatura; van der Waals propuso una expresión que es función de la temperatura reducida del sistema:

$$\sigma = \sigma_o \left(1 - \frac{T}{T_c}\right)^n \quad 1.2$$

Donde T es la temperatura absoluta, T_c es la temperatura crítica del sistema y *n* es el exponente crítico universal para tensión superficial y tiene un valor de 11/9 para la mayoría de los líquidos orgánicos. Cuando la temperatura tiende a la temperatura crítica, la tensión superficial tiende a cero y la interfase desaparece.



1.2.3 MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN DE TENSIÓN SUPERFICIAL.

Existen diferentes métodos que permiten obtener el valor de la tensión superficial. El escoger alguno está restringido por la naturaleza del sistema en estudio por lo que no existe un método único. A continuación se mencionan algunos de los métodos más utilizados.

1. Anillo: Se basa en sumergir un anillo horizontalmente y posteriormente hacerlo ascender lentamente. El punto de inestabilidad del menisco corresponde a la posición de máxima fuerza, la cual es medida en el punto de ruptura. La tensión, entonces, queda expresada en función de la fuerza y las dimensiones del anillo.

$$F = 4\pi R\sigma f \quad 1.3$$

2. Placa de Wilhelmy: Este método es el que se empleó en este trabajo y se describirá más ampliamente en la sección del procedimiento experimental.
3. Pesada de gota: Es un método muy conveniente para la medición de la tensión superficial en una interfase líquido-aire o líquido-líquido. Consiste en conocer el peso de las gotas de un líquido que se desprende de la punta de un capilar montado verticalmente. El peso de la gota se relaciona con la fuerza debida a la tensión superficial. El desprendimiento de las gotas ocurre cuando su peso ya no está equilibrado por la tensión que se ejerce a lo largo de la periferia formada por el líquido.

$$2\pi r f \sigma = mg \quad 1.4$$

r es el radio del capilar, g es la aceleración, m es la masa de la gota y f es un factor de corrección.



4. Ascenso capilar: Cuando un líquido asciende por un tubo capilar y moja las paredes del tubo, forma un menisco cóncavo en la superficie líquido-aire en virtud de una diferencia de presión entre el líquido contenido en el recipiente y la presión del líquido en el interior del capilar. Esta diferencia de presión provoca un ascenso del líquido en el interior del capilar que se detiene en el momento en la presión hidrostática de la columna de líquido en el capilar y la presión fuera del mismo es la misma.

$$2\sigma \cos\left(\frac{\theta}{r_0}\right) = h g \rho \quad 1.5$$

donde h es altura de la columna líquida dentro del capilar, g la aceleración debida a la gravedad, r_0 es el radio del capilar, ρ la densidad del líquido en cuestión y θ el ángulo de contacto.

5. Presión máxima de burbuja: La diferencia entre la presión hidrostática fuera de la burbuja, y la de la presión del gas en el interior, se atribuye a las fuerzas de la tensión superficial. Este método tiene sustento en la ecuación de Young-Laplace, la cual puede tener diferentes formas de acuerdo al tipo de superficie en estudio.

$$\Delta P = \frac{2\sigma}{R} \quad (\text{para una superficie esférica}) \quad 1.6$$

6. Gota pendiente: Este método se basa en la determinación del perfil de una gota de un líquido suspendido en otro, el contorno descrito es el resultado del balance de la fuerza de gravedad y la tensión superficial. La ecuación 1.7, basada en la ecuación de Laplace, relaciona el perfil de la gota con la tensión superficial:

$$\frac{1}{\frac{R_1}{a}} + \frac{\text{sen}\phi}{\frac{x}{a}} = -B \frac{z}{a} + 2 \quad 1.7$$



Donde $B = \frac{a^2 g \Delta \rho}{\sigma}$. $\Delta \rho$ es la diferencia de densidades de los líquidos en contacto, g es la constante de gravedad, σ es la tensión superficial, a es el radio de curvatura en el ápice de la gota y x, z, ϕ son las coordenadas.

7. Gota rotatoria: El método se utiliza para determinar bajos valores de tensión superficial y consiste en colocar una pequeña gota dentro de un tubo, el cual se hace girar hasta que se alcance el equilibrio mecánico. La tensión superficial se calcula a partir de la ecuación propuesta por Vonnegut:

$$\sigma = \frac{\Delta \rho \omega^2 R^3}{4} \quad 1.8$$

Las variables involucradas son la velocidad angular (ω), la diferencia de densidades ($\Delta \rho$) entre la fase externa y la gota, el contorno o perfil de la gota y R que es el radio del ecuador.



1.3 TERMODINÁMICA DE SUPERFICIES.

Las moléculas en la superficie se encuentran en un medio diferente al de las moléculas en el interior de la fase respectiva, por lo que propiedades como la energía interna y entropía son diferentes a las del interior de la fase y termodinámicamente se considera a la región interfacial como una fase adicional.

1.3.1 POTENCIAL QUÍMICO.

Si un sistema contiene más de un componente en una fase dada no se puede definir su estado sin alguna especificación de la composición; esto es importante ya que la fase puede intercambiar materia lo cual indica que la energía libre de Gibbs no sólo es una función de la presión y la temperatura (como es el caso de un sistema cerrado) sino también del número de moles de las especies químicas existentes "n".

Para definir el potencial químico recurramos a la diferencial total de G:

$$dG = \left[\frac{\partial(G)}{\partial P} \right]_{T,n} dp + \left[\frac{\partial(G)}{\partial T} \right]_{P,n} dT + \sum \left[\frac{\partial(G)}{\partial n_i} \right]_{T,P,n_j} dn_i \quad 1.9$$

De acuerdo a la relación básica que asocia la energía libre de Gibbs con la temperatura y presión en un sistema cerrado tenemos:

$$dG = -SdT + VdT \quad 1.10$$



Combinando simultáneamente las expresiones anteriores se obtiene:

$$dG = VdP - SdT + \sum \left[\frac{\partial(G)}{\partial n_i} \right]_{T,P,n_j} dn_i \quad 1.11$$

De esta forma si T y P se mantienen constantes se llega al siguiente resultado:

$$dG = \sum \left[\frac{\partial(G)}{\partial n_i} \right]_{T,P,n_j} dn_i \quad 1.12$$

El coeficiente $\left[\frac{\partial(G)}{\partial n_i} \right]_{T,P,n_j}$ fue introducido por Gibbs, el cual llamó **potencial químico**.

$$\mu_i = \left[\frac{\partial G}{\partial n_i} \right]_{T,P,n_j} \quad 1.13$$



1.3.2 ECUACIÓN DE GIBBS-DUHEM.

La presencia de una superficie introduce un término adicional a considerar en la termodinámica de los sistemas debido a que los cambios en el área superficial implican que se está llevando a cabo un trabajo. Las ecuaciones de la termodinámica en el seno de la fase necesitan ser modificadas si los cambios en la superficie están contribuyendo significativamente en el cambio de la energía total del sistema. El caso se expresa en las siguientes definiciones conocidas como *potenciales termodinámicos*.

$$dU^* = TdS^* - PdV^* + \sigma da + \sum \mu_i dn_i^* \quad 1.14$$

$$dH^* = TdS^* + V^*dP + \sigma da + \sum \mu_i dn_i^* \quad 1.15$$

$$dA^* = -S^*dT - PdV^* + \sigma da + \sum \mu_i dn_i^* \quad 1.16$$

$$dG^* = -S^*dT + V^*dP + \sigma da + \sum \mu_i dn_i^* \quad 1.17$$

Donde (*) se refiere a la superficie. U^* , H^* , A^* , G^* , S^* , μ_i son la energía interna, entalpía, energía libre de Helmholtz, energía libre de Gibbs, entropía y potencial químico del componente i . Por otro lado T , P , V^* , s , n_i^* , a son las variables temperatura, presión, volumen, tensión superficial, número de moles del componente i y el área.

Las funciones que definen la tensión superficial son:

$$\sigma = \left(\frac{\partial H^*}{\partial a} \right)_{S^*, P, n_i^*} = \left(\frac{\partial U^*}{\partial a} \right)_{S^*, V, n_i^*} = \left(\frac{\partial A^*}{\partial a} \right)_{T, V, n_i^*} = \left(\frac{\partial G^*}{\partial a} \right)_{T, P, n_i^*} \quad 1.18$$



Relaciones de tensión superficial y otras variables son posibles mediante la aplicación de propiedades matemáticas llegando a los siguientes resultados:

$$\left(\frac{\partial \sigma}{\partial T}\right)_{a,n^*} = -\left(\frac{\partial S^*}{\partial a}\right)_{T,n^*} \quad 1.19$$

$$\left(\frac{\partial \sigma}{\partial T}\right)_{P,a,n^*} = -\left(\frac{\partial S^*}{\partial a}\right)_{T,P,n^*} \quad 1.20$$

$$\left(\frac{\partial \sigma}{\partial n_j}\right)_{T,P,a,n^*} = \left(\frac{\partial \mu_j}{\partial a}\right)_{T,P,n^*} \quad 1.21$$

Las cantidades del lado izquierdo de la igualdad pueden ser medidas experimentalmente, pero para obtenerlas se debe cumplir la condición de que el número de moles sea constante. Un cambio de área, bajo las condiciones apropiadas, resulta en una redistribución de los componentes entre las fases y la superficie.

Uno de los conceptos que se desarrolla a continuación y que es de importancia en la termodinámica de superficies es la ecuación de Gibbs-Duhem referida a una superficie. Su importancia se basa en dar lugar a una descripción del fenómeno de adsorción que se presenta en las interfases.

Recurriendo a la definición de la energía interna se tiene:

$$U^* = TS^* - PV^* + \sigma a + \sum \mu_i n_i^* \quad 1.22$$

diferenciando la expresión anterior

$$dU^* = TdS^* + S^*dT - PdV^* - V^*dP - \sigma da + ad\sigma + \sum \mu_i dn_i^* + \sum n_i^* d\mu_i \quad 1.23$$



Por sustracción de 1.14 y 1.23 se obtiene la *ecuación de Gibbs-Duhem* para una superficie

$$S^*dT - V^*dP + \sum n_i^*d\mu_i + ad\sigma = 0 \quad 1.24$$

1.3.3 ECUACIÓN DE ADSORCIÓN DE GIBBS.

Las concentraciones en la interfase, de sustancias en disolventes, son diferentes de las concentraciones en el seno de las fases, hay adsorción. Para considerar el proceso de adsorción, es necesario retomar la ecuación 1.24 a temperatura constante y donde el término relacionado con el volumen no se considera debido a que se está considerando un plano en la superficie:

$$-d\sigma = \sum \frac{n_i^*d\mu_i}{a} = \sum \Gamma_i d\mu_i \quad 1.25$$

La expresión anterior es conocida como la *ecuación de adsorción de Gibbs*. La cantidad Γ_i se refiere a la cantidad de moles adsorbidas por unidad de área de la interfase. A partir del concepto anterior se puede encontrar la relación entre la concentración de un soluto, x , en el interior de la fase y su concentración o actividad en exceso, Γ , en la superficie, en el caso más sencillo de un sistema de dos componentes, en donde nos referiremos al solvente con el subíndice (1) y al soluto con el (2).

En estos términos, de la ecuación 1.25 se obtiene:

$$-d\sigma = \Gamma_1 d\mu_1 + \Gamma_2 d\mu_2 \quad 1.25a$$

Donde Gibbs establece por convención que $\Gamma_1 = 0$, por lo que:

$$\begin{aligned} -d\sigma &= \Gamma_2 d\mu_2 \\ d\pi &= \Gamma_2 d\mu_2 \end{aligned} \quad 1.26$$



La presión superficial (π) se expresa como la diferencia de la tensión superficial del solvente y la tensión superficial de la solución $\pi = \sigma_0 - \sigma$. En el equilibrio, el potencial químico de bulto y el de la superficie son iguales:

$$d\mu_2 = RTd(\ln x_2) \quad 1.27$$

x_2 es la fracción mol del soluto en el bulto y finalmente combinando las dos expresiones anteriores:

$$\Gamma_2 = -\frac{1}{RT} \left(\frac{d\sigma}{d(\ln x_2)} \right)_T = -\frac{x_2}{RT} \left(\frac{d\sigma}{dx_2} \right)_T \quad 1.28$$

De la ecuación 1.28 en términos de la presión de superficie se tiene:

$$\Gamma_2 = \frac{1}{RT} \left(\frac{d\pi}{d(\ln x_2)} \right)_T = \frac{x_2}{RT} \left(\frac{d\pi}{dx_2} \right)_T \quad 1.29$$

Esta expresión representa la presión que ejerce el soluto en la interfase liquido-aire al ser adsorbido.



1.4 ECUACIÓN DE ESTADO.

La ecuación de adsorción de Gibbs describe el comportamiento de materiales interfacialmente activos, en adición con una ecuación de estado la cual relacione la presión superficial y la concentración de bulto de un sistema dado. A continuación se expone el contenido referente a la ecuación de Langmuir.

1.4.1 ISOTERMA Y ECUACIÓN DE ESTADO DE LANGMUIR.

Para el desarrollo de esta ecuación se tienen las siguientes consideraciones:

- No existen interacciones moleculares del soluto con el solvente.
- No considera la formación de multicapas.
- Todos los sitios activos son igualmente probables para ser ocupados por moléculas de soluto y cada espacio es ocupado sólo por una molécula.

Entre la superficie y el seno de la fase se establece un equilibrio debido a la cantidad de material que simultáneamente se adsorbe y desorbe. En el modelo se establece que la velocidad de adsorción y la de desorción, en el equilibrio, son iguales:

$$\begin{aligned}v_{adsorción} &= v_{desorción} \\k_{ads} x_2 (1 - \theta) &= k_{des} \theta\end{aligned}\tag{1.30}$$

Donde k_{ads} es la constante de rapidez de adsorción y k_{des} es la constante de rapidez de desorción y θ , ecuación 1.31, es la fracción de espacios ocupados.



$$\theta = \frac{\Gamma_2}{\Gamma_s} \quad 1.31$$

Γ_s es la concentración en la superficie cuando esta se encuentra saturada. Arreglando la expresión 1.30 se obtiene el parámetro β que se define como el reparto de material entre la superficie y el bulto; es equivalente a la constante de Henry en dos dimensiones y representa el carácter hidrofóbico del soluto en fase acuosa:

$$\beta = \frac{k_{ads}}{k_{des}} = \frac{\theta}{x_2(1-\theta)} \quad 1.32$$

Despejando θ , se tiene la **isoterma de Langmuir** que relaciona la concentración del seno de la fase con la concentración de superficie

$$\theta = \frac{\beta x_2}{1 + \beta x_2} \quad 1.33$$

Utilizando la ecuación de adsorción de Gibbs se obtiene una expresión en términos de la presión superficial ($\pi = \sigma_0 - \sigma$) y la fracción de espacios ocupados:

$$\theta = \frac{\Gamma_2}{\Gamma_s} = \frac{x_2}{\Gamma_s RT} \left(\frac{d\pi}{dx_2} \right)_T = \frac{\beta x_2}{1 + \beta x_2} \quad 1.34$$

$$\int_0^\pi d\pi = \Gamma_s RT \int_0^{x_2} \frac{\beta dx_2}{1 + \beta x_2} \quad x_2 < x_{cmc} ; \quad \theta < 1$$

$$\pi = \Gamma_s RT \ln(1 + \beta x_2) \quad 1.35$$



Utilizando la ecuación 1.32, la presión de superficie se puede expresar en función de θ (ecuación 1.36):

$$1 - \theta = \frac{1}{1 + \beta x_2}$$
$$\pi = -\Gamma_s RT \ln(1 - \theta) \quad 1.36$$

La ecuación propuesta por Langmuir (ecuación 1.35) está en función de parámetros que se obtienen directamente del experimento: tensión superficial y concentración de bulto. Las constantes $\Gamma_s RT$ y β se obtienen del ajuste de los datos experimentales con la ecuación. $\Gamma_s RT$ también puede obtenerse mediante el cálculo de la derivada máxima:

$$\left(\frac{d\pi}{d \ln x} \right)_{MAX} = \Gamma_s RT$$

1.5 ENERGÍA ESTÁNDAR DE ADSORCIÓN Y MICELIZACIÓN.

La **energía libre estándar de adsorción** se define como la energía necesaria para que se lleve a cabo la adsorción de una molécula de tensoactivo en la superficie a condiciones de temperatura constante y a dilución infinita. Esta propiedad es el resultado de igualar los potenciales químicos de bulto y de superficie.



El potencial químico de superficie (expresión 1.38) se obtiene mediante la combinación de la ecuación de estado bidimensional ideal para superficies (ecuación 1.37) y la ecuación 1.26.

$$\pi = \Gamma_2 RT = \Gamma_s RT\theta \quad 1.37$$

De la expresión 1.37 $\Gamma_2 = \frac{\pi}{RT}$, sustituyendo en 1.26 se obtiene:

$$\int_{\mu_2^{o*}}^{\mu_2^*} d\mu_2^* = RT \int_{\pi^o}^{\pi} \frac{d\pi}{\pi}$$

$$\mu_2^* = \mu_2^{o*} + RT \ln\left(\frac{\pi}{\pi^o}\right) \quad 1.38$$

Para el seno de la fase, se establece el potencial químico ideal, ecuación 1.39.

$$\mu_2^b = \mu_2^{ob} + RT \ln(x_2) \quad 1.39$$

μ_2^{ob} es el potencial químico de referencia para el seno de la fase (cuando $x_2 \rightarrow 1$) y μ_2^{o*} es el potencial químico de referencia para la superficie ($\pi^o = 1 \text{ mN/m}$). En el equilibrio ($\mu_2^b = \mu_2^*$), la energía estándar de adsorción es el resultado de la diferencia entre los potenciales químicos estándar.

$$-\Delta G_{ads}^o = -(\mu^{ob} - \mu^{os}) = RT \ln\left(\frac{\pi}{x_2}\right)_{x_2 \rightarrow 0} \quad 1.40$$

Utilizando la ecuación bidimensional ideal para superficies en función de θ :

$$\lim_{x_2 \rightarrow 0} \left(\frac{\pi}{x_2}\right) = \lim_{x_2 \rightarrow 0} \Gamma_s RT\theta = \lim_{x_2 \rightarrow 0} \Gamma_s RT \left(\frac{\beta}{1 + \beta x_2}\right) = \Gamma_s RT\beta \quad 1.41$$



Sustituyendo 1.41 en la ecuación 1.40 se obtiene la energía estándar de adsorción en términos de Langmuir:

$$\begin{aligned}
 -\Delta G_{ads}^{\circ} &= RT \ln(\Gamma_s RT \beta) \\
 -\Delta G_{ads}^{\circ} &= RT \ln(\Gamma_s RT) + RT \ln(\beta)
 \end{aligned}
 \tag{1.42}$$

Otra propiedad que surge en la región de saturación, es la **energía estándar de saturación** que se define como la energía necesaria para formar un agregado. De acuerdo al potencial químico ideal de bulto, la energía estándar de saturación esta dada como:

$$-\Delta G_{mic}^{\circ} = -(\mu_2^{ob} - \mu_2^b) = RT \ln(x_{CMC})
 \tag{1.43}$$

Esta expresión indica que si un sistema alcanza la CMC a una concentración de tensoactivo muy pequeña, la energía estándar de micelización será mayor con respecto a otro sistema donde la región de saturación se alcance a una mayor concentración de tensoactivo.

Las dos propiedades definidas anteriormente (ecuaciones 1.42 y 1.43) son parámetros fundamentales en la descripción termodinámica de los tensoactivos. Estas cantidades están relacionadas y son el resultado de un mismo análisis en regiones diferentes: una a régimen de dilución y la otra en la zona de saturación.

De la ecuación 1.35, cuando $x_2 \rightarrow x_{CMC}$, $\pi = \pi_s$ y $\ln(1 + \beta x_2) \rightarrow \ln(\beta x_{CMC})$, la presión de superficie de saturación se expresa como:

$$\pi_s = \Gamma_s RT \ln(\beta x_{CMC})
 \tag{1.44}$$



Despejando $\ln(x_{CMC})$ de la ecuación 1.44 y sustituyendo en 1.43 :

$$RT \ln(\beta) = \frac{\pi_s}{\Gamma_s} - \Delta G_{mic}^o \quad 1.45$$

Esta expresión, con la ecuación 1.42, establece el vínculo entre la energía estándar de adsorción y la energía estándar de micelización las cuales están en función de parámetros que se obtienen directamente del experimento:

$$-\Delta G_{ads}^o = RT \ln(\Gamma_s RT) + \frac{\pi_s}{\Gamma_s} - \Delta G_{mic}^o \quad 1.46$$



POLÍMEROS ASOCIATIVOS.

Los materiales asociativos son compuestos solubles en agua y contienen en su estructura grupos hidrofóbicos que son capaces de presentar una asociación no específica, similar a los tensoactivos. Este tipo de polímeros se caracteriza por tener una cadena hidrofílica como columna principal en su estructura con los grupos hidrofóbicos localizados en las extremidades de la cadena del polímero o distribuidos a lo largo de la cadena hidrofílica. Los grupos hidrofóbicos que presentan estas moléculas se asocian para formar una red sin que exista un comportamiento micelar como el que presentan los tensoactivos comunes.

2.1 POLÍMEROS ASOCIATIVOS.

Los materiales no asociativos, convencionalmente usados en la industria de los recubrimientos, provienen de los derivados de la celulosa, pero se ha optado por la utilización de los polímeros asociativos debido a que confieren características a las formulaciones, como estabilidad y mayor viscosidad. Por ejemplo, los polímeros asociativos son ampliamente utilizados como modificadores de viscosidad en varias aplicaciones industriales y están reemplazando a los polímeros no asociativos.

Existen tres clases de polímeros asociativos disponibles en el comercio: los uretanos etoxilados hidrofóbicamente modificados (HEUR), emulsiones alcali-solubles hidrofóbicamente modificados (HASE) y los compuestos celulósicos modificados (HMHEC), de los cuales se hablará más detalladamente en otro capítulo.

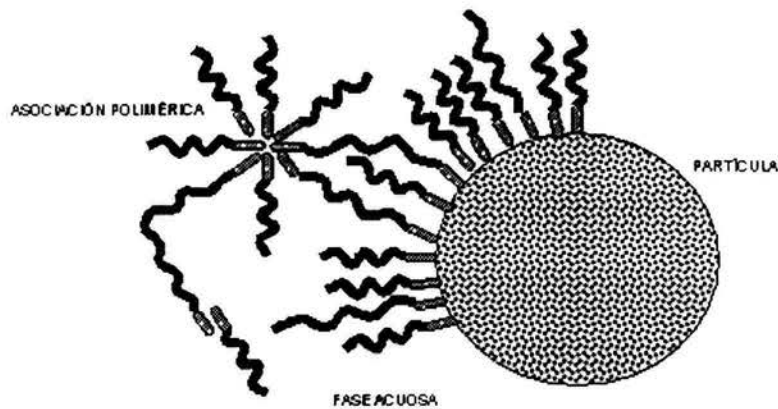


Figura 2.1 Esquema de un polímero asociativo en solución.

Estos materiales, en solución acuosa presentan una zona de saturación conocida como CAC (concentración crítica de agregación), similar a la CMC; se define así para diferenciar entre los tensoactivos convencionales y los tensoactivos de alto peso molecular. Debido a la característica de estos compuestos de formar agregados se han hecho ya varios estudios⁷ en cuanto a fenómenos de adsorción y asociación con otro tipo de materiales, tal es el caso de la interacción que se presenta en las disoluciones semi diluidas de tensoactivo y polímero, en las que un incremento progresivo en la concentración de algún tensoactivo puede dar lugar a un máximo de viscosidad. Este comportamiento se atribuye a la formación de micelas mezcladas, consistentes de tensoactivo y colas hidrofóbicas de polímero, lo cual actúa como unión entre las moléculas de polímero. Una red de moléculas de polímero se forma asociándose débilmente aun sin haber agregado tensoactivo; a bajas concentraciones, las micelas refuerzan las asociaciones de las colas hidrofóbicas de polímero incrementando la viscosidad.



A medida que se alcanza la concentración micelar de la mezcla, un rearrreglo de la red toma lugar hasta que cada micela se une sólo a una cola hidrofóbica, dando como resultado una desorganización de la red y valores bajos de viscosidad. La viscosidad es determinada principalmente por el número de colas hidrofóbicas por micela mezclada y por el tiempo de vida de las uniones ínter poliméricas. Numerosas fórmulas multicomponentes industriales contienen polímeros hidrofóbicamente modificados y varios tipos tensoactivos que son agregados para estabilizar pigmentos, partículas de látex o empastes. Una de las nuevas aplicaciones y objetivo de este trabajo, pero de la que se sabe poco, consiste en el recubrimiento de partículas, tal es el caso de los fármacos, con lo cual se pretende asignarle al medicamento un medio de liberación más prolongada.

2.1.1 POLÍMEROS HASE

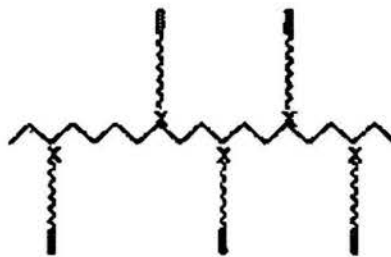
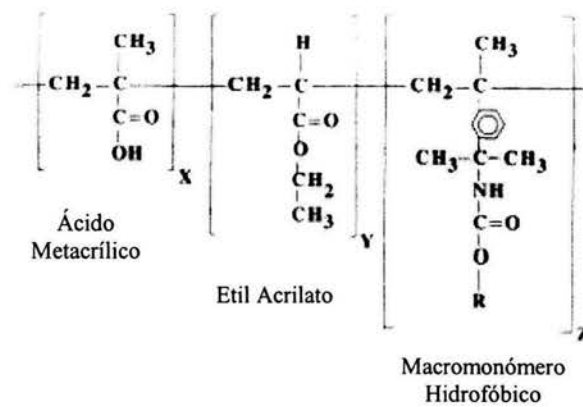
Los compuestos HASE contienen aproximadamente de 400, 000 a 1, 000, 000 unidades de peso molecular y pertenecen a la categoría de poli electrólitos aniónicos los cuales se preparan a pH bajo para obtener un copolímero ácido en forma de dispersión de látex en donde cada partícula puede contener de 10 a 50 cadenas de polímero y por tales motivos exhiben propiedades en disolución completamente diferentes a la de los polímeros no iónicos.

Este tipo de materiales presenta una estructura base que contiene monómeros de ácido metacrílico (AMA) y etil acrilato (EA) distribuidos al azar y como incrustaciones a dicha base, a través de alguna cadena formada por óxido de etileno, se encuentran pequeñas porciones de grupos insolubles en agua (modificación hidrofóbica), generalmente entre 1 a 3% mol.



El grado de modificación hidrofóbica varía lo suficiente para evitar la reducción de la floculación y obtener fluidos Newtonianos, hasta concentraciones altas de grandes hidrófobos que dan alta eficacia espesante a bajas velocidades de corte, con la característica reológica de poco adelgazamiento al corte.

Debido a la estructura del polímero, cuando se agrega a una disolución acuosa alcalina, induce una variedad de fuerzas interactuando como las hidrofóbicas (debido a la repulsión al medio), puentes de hidrógeno, electrostáticas, etc.



R=acrilato, metil acrilato, isocianato, maleato o alil éter

Figura 2.2 Estructura química de los polímeros HASE.



En condiciones de pH alrededor de 4, las cadenas moleculares del polímero se entrelazan y existen como partículas insolubles dispersas en agua, cada partícula contiene varias moléculas de polímero en una "configuración trenzada". Cuando una base (regularmente NaOH) es adicionada a la dispersión para dar condiciones de pH muy básicos, los grupos $-\text{COOH}$ (correspondientes al ácido metacrílico) se neutralizan, las cadenas del polímero se hinchan y se disuelven debido a la reacción de los grupos carboxilo y la base. Estudios experimentales acerca del copolímero AMA/EA indican que los segmentos de EA son lo suficientemente fuertes para inducir una asociación entre los bloques de éstos.



Fig. 2.3 Estructura de red de los polímeros HASE al ser neutralizados.

A escala macroscópica, estas interacciones tienen un fuerte peso sobre las propiedades reológicas del polímero en solución. A menudo estas propiedades se pueden cuantificar, pero no proporcionan ningún indicio de la naturaleza de esas interacciones sobre un nivel microscópico.



Los polímeros HASE son generalmente sintetizados vía polimerización en emulsión y aquí es importante mencionar que la distribución del AMA y el EA en la base de la estructura podría afectar significativamente en las propiedades de las soluciones así también como en el mecanismo de asociación.

En la figura 2.4 se muestra el polímero HASE 107 sin modificar donde se puede observar que la columna del copolímero es predominantemente hidrofílica porque contiene suficientes aniones carboxilo como para hacerlo soluble en agua a un pH elevado, aunque el etil acrilato sea ligeramente hidrofóbico⁸.

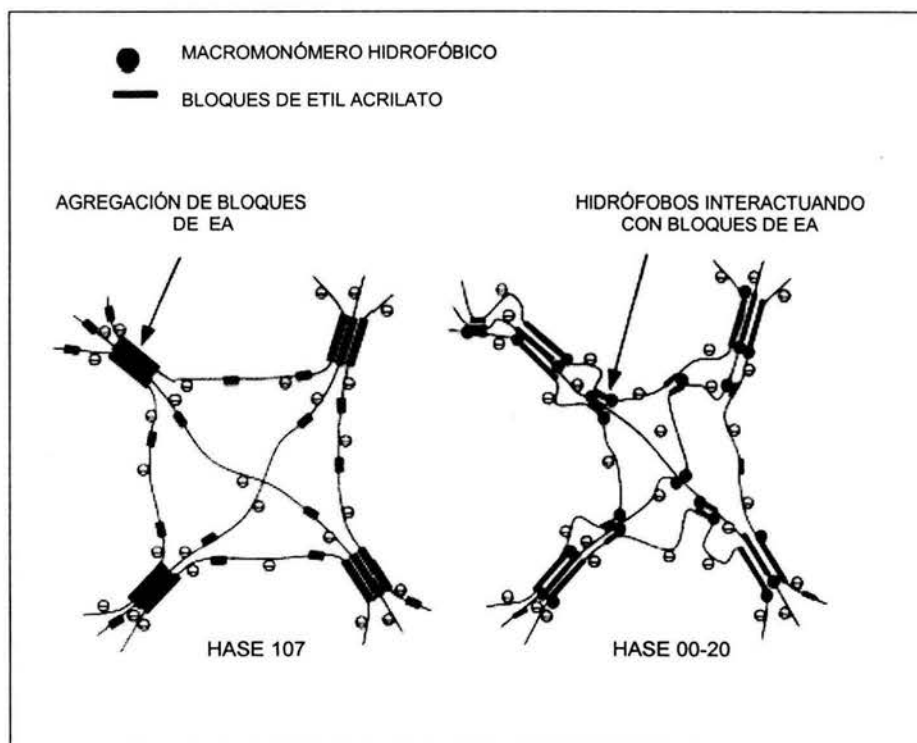


Figura 2.4 Mecanismo de asociación propuesto para HASE 107(sin modificar) y el HASE 00-20(modificado) en soluciones muy diluidas.



Sin embargo, el HASE 00-20 exhibe valores de viscosidad más altos que su homónimo debido a la formación de una fuerte asociación intramolecular entre grupos del polímero, lo cual permite la interacción hidrofóbica entre los macro monómeros hidrofóbicos de diferentes cadenas de polímero.

A bajas concentraciones del polímero modificado, las propiedades reológicas no se manifiestan y este comportamiento se atribuye a la asociación intramolecular entre las partes hidrofóbicas a lo largo de la misma cadena polimérica lo que da como resultado que las dimensiones del "trenzado" del polímero se reduzca, produciendo un radio de giro bajo que corresponde a un valor bajo de viscosidad.

Desde el punto de vista reológico se logra proponer como interactúan los polímeros asociativos en disolución y esto da la pauta para describir a estos materiales en asociación con otros, que generalmente son tensoactivos.

2.1.2 POLÍMEROS HEUR

El tipo de polímero denominado HEUR (uretano etoxilado hidrofóbicamente modificado) es un polietilen óxido hidrofílico que contiene grupos hidrocarbonados (modificación hidrofóbica) adheridos en sus extremos y a diferencia de los HASE, estos compuestos son sustancias no iónicas que no dependen de un medio básico para la activación del mecanismo de asociación. En el modelo de asociación para este polímero se consideran tres tipos de "cadenas": cadenas activas, flotantes y las que forman una especie de circuito cerrado.



Para formar los circuitos, las cadenas de polímero se asocian creando discretos agregados que consisten en un centro de unión de segmentos hidrofóbicos rodeados por una corona de cadenas de óxido de etileno.

Las cadenas activas tienen sus extremos unidos a diferentes centros de unión, es decir, esta cadena une un agregado con otro y a través de las cadenas flotantes se puede pasar de una a otra de las mencionadas anteriormente.

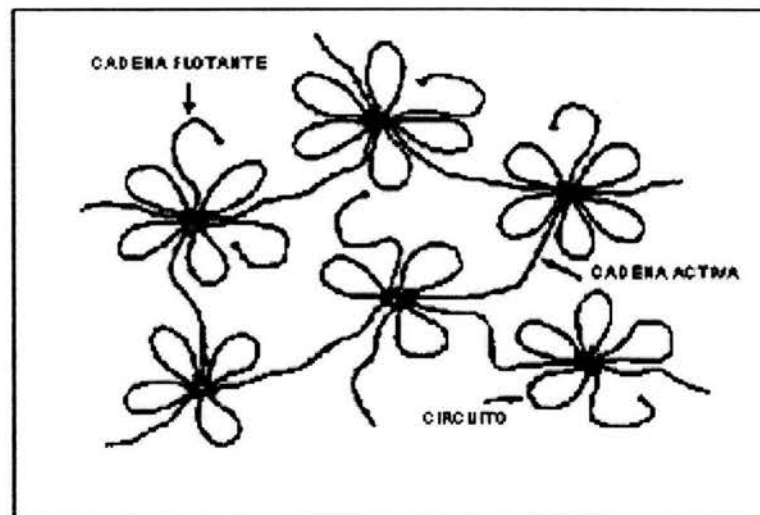


Fig. 2.5 Representación esquemática de una red formada en solución acuosa por un HEUR.

Debido a que la columna del p(OE) es muy flexible, se obtiene poca eficiencia en el efecto viscosante, y casi todo el poder espesante viene de las asociaciones. Los HEUR son relativamente bajos en peso molecular (30,000 a 100,000), comparados con los compuestos asociativos HASE. Pesos moleculares más altos simplemente disminuyen la efectividad de los hidrófobos (los cuales no pueden ser demasiado grandes porque pueden alterar la solubilidad del polímero)¹².



En disolución diluida y en ausencia de tensoactivos, hay asociación intramolecular significativa, pero cuando la concentración se aumenta se forma una red de agregación, en la que los agregados son entrelazados por cadenas de p(EO) formando una red que exhibe un comportamiento reológico similar a los compuestos HASE. Esta progresión se muestra esquemáticamente en la figura 2.6.

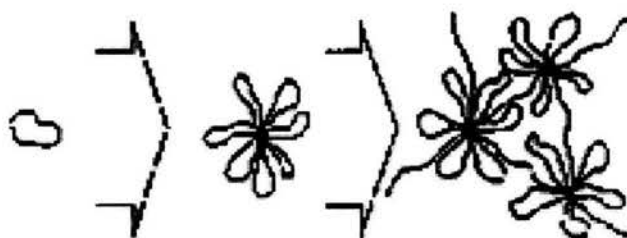


Figura 2.6 Asociación en fase acuosa en función del incremento en la concentración

La importancia de los bloques hidrófobos se muestra en la figura 2.7, en la que compara soluciones acuosas de un polímero asociativo típico, el uretano de óxido de polietileno aproximadamente de 40,000 en peso molecular y un copolímero de uretano de óxido de polietileno de similar peso, pero sin la modificación hidrófoba. No hay ninguna fase dispersa donde se adsorba el polímero asociativo, el refuerzo de la viscosidad debe venir de la auto asociación.

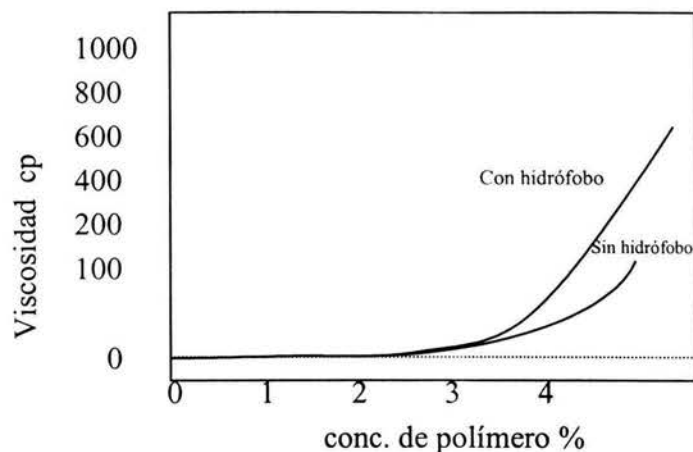


Fig. 2.7 Efecto de la modificación hidrofóbica en la viscosidad.

Con la presencia de otros materiales de carácter hidrofóbico, los asociativos prefieren la superficie del sólido a la fase acuosa y en la ausencia de tensoactivos la columna de óxido de polietileno así como los grupos hidrófobos pueden adsorberse en la superficie de las partículas.

A concentraciones más altas del macrotensioactivo, los hidrófobos adsorbidos incluso desplazan la columna del polímero, y cuando la superficie se satura, las moléculas del viscosante pueden anclarse en un sólo punto, dejando a los otros hidrófobos disponibles para adsorberse en una partícula diferente. Una vez que la superficie del sólido se satura, los hidrófobos libres pueden asociarse con moléculas del polímero en solución y formar redes extensas sin mostrar característica alguna de floculación. Las partículas del sólido pueden proporcionar centros de entrecruzamiento más fuertes que los agregados de hidrófobos del polímero solo, pero esto depende del tamaño de partícula sólida y su hidrofobicidad¹².



Tanto los polímeros HASE como los HEUR adquieren importancia a raíz de las características que les confiere el tener grupos alquílicos en su estructura. De esta forma, se ha expuesto un panorama general sobre la estructura y tipo de asociación que exhiben los polímeros asociativos en función a su comportamiento en solución, debido a que su desarrollo se impulsó gracias a la industria de los recubrimientos. En el siguiente apartado se describirá, de una forma más detallada, las características de los polímeros derivados de la celulosa ya que éstos son objeto del presente trabajo.



POLÍMEROS DERIVADOS DE LA CELULOSA.

Los polímeros asociativos derivados de la celulosa son los más novedosos en cuanto a materiales disponibles comercialmente y el peso molecular de estos compuestos varía de 90 000 a 1 300 000. Este tipo de polímeros ha provocado un creciente interés debido a sus extensas aplicaciones, biodegradabilidad, baja toxicidad y varios métodos para su síntesis. A continuación se expone información específica de la hidroxietil celulosa (HEC) y la hidroxietil celulosa hidrofóbicamente modificada (HECMH).

3.1 HIDROXIETIL CELULOSA.

3.1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA.

La celulosa presenta una alta hidrofobicidad en su estructura y puede formar fuertes enlaces intermoleculares de hidrógeno, sin embargo, la celulosa es insoluble en agua. Cuando una fracción de grupos hidróxilo es sustituida por grupos hidrofílicos se da origen a compuestos solubles en agua, tal es el caso de HEC, un hidroxietil éter de celulosa. La estructura de la molécula de celulosa contiene una cadena compuesta de unidades de anhidro glucosa y cada unidad contiene grupos hidróxilo susceptibles de reaccionar. Tratando la celulosa con hidróxido de sodio y haciéndola reaccionar con óxido de etileno, se introducen grupos hidroxietil para dar origen al hidroxietil éter.

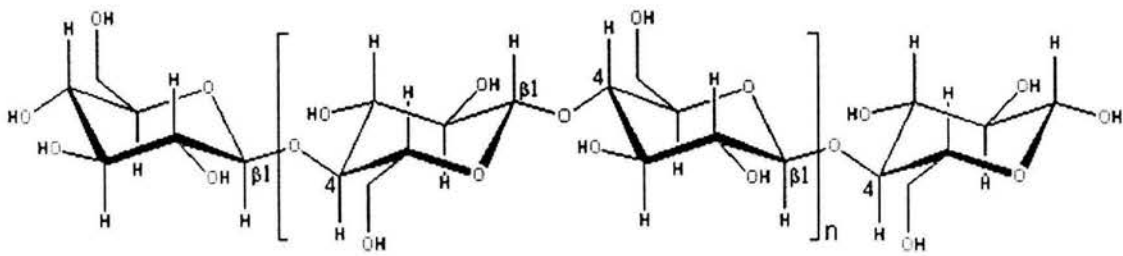


Figura 3.1 Estructura de la celulosa.

De acuerdo a la figura 3.1, los tres grupos hidróxilo presentes pueden reaccionar, el número que es sustituido en cualquier reacción es conocido como grado de sustitución (GS). Los tres grupos pueden ser sustituidos, el producto de la reacción tendría un GS de tres. Es necesario un nivel óptimo de sustitución para obtener una solubilidad en agua apropiada, el cual se encuentra entre 1.4 y 2^{17} .

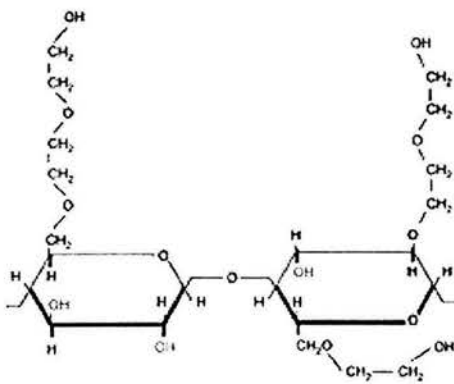


Figura 3.2 Estructura del polímero HEC.



Los grupos hidroxietil se pueden introducir de dos formas: la primera, es haciendo reaccionar el óxido de etileno con los grupos hidroxilo, y en la segunda, el óxido de etileno, reaccionando previamente en los hidroxilos sustituidos, para polimerizar y formar una cadena adjunta a la estructura principal¹⁷.

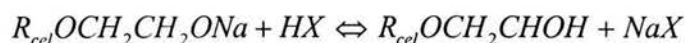
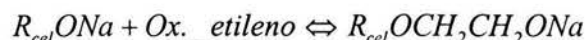
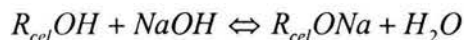


Figura 3.3 Síntesis de HEC

Al número de moles promedio de óxido de etileno que llega a ser adherido a cada unidad de anhidro glucosa, se le conoce como moles de sustituyente (MS). De acuerdo con la figura 3.2, que muestra la estructura de HEC, el MS es de 2.5, es decir, cinco grupos de óxido de etileno por dos unidades de anhidro glucosa y un GS de 1.5 (3 hidroxilos sustituidos por en dos unidades) y cuando el grado de sustitución aumenta, la solubilidad del compuesto en agua se incrementa.

3.1.2 PROPIEDADES EN DISOLUCIÓN.

Este polímero se solubiliza fácilmente en agua fría o caliente. Sin embargo, como sucede con los polímeros solubles en agua, las partículas presentan una tendencia a aglomerarse cuando se humedecen. Al respecto, el tiempo de hidratación, es afectado por dos factores: el pH y la temperatura del agua.



En la figura 3.4 se ilustra la magnitud de estos efectos y muestra que a temperaturas y pH altos, decrece el tiempo de hidratación y posteriormente, el polímero comienza a disolverse; esto es evidenciado por un aumento en la viscosidad del sistema (figura 3.5).

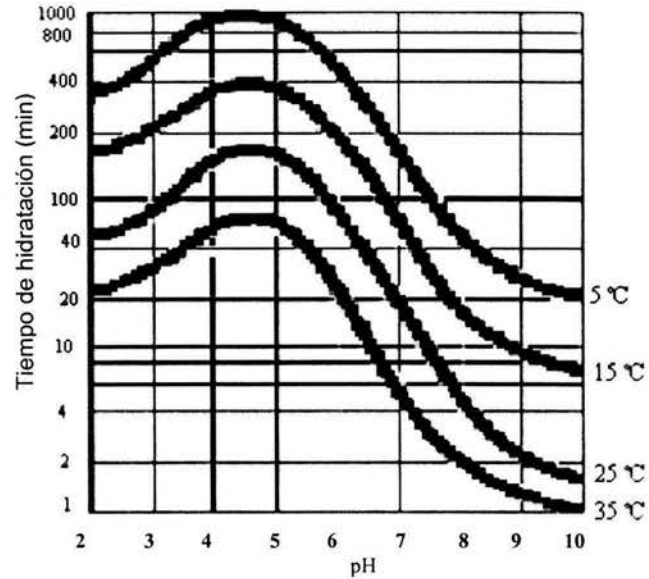


Figura 3.4 Efecto de la temperatura y pH sobre el tiempo de hidratación.

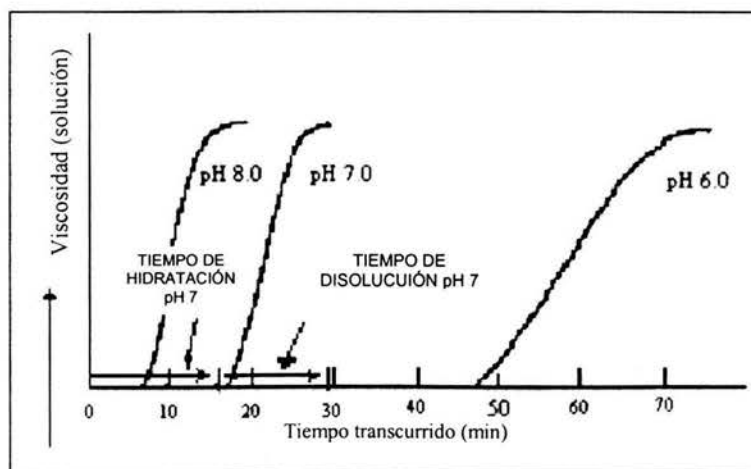


Figura 3.5 Aumento de viscosidad relacionado con el aumento de solubilidad.



Este compuesto está relacionado en estructura con otros polímeros solubles en agua derivados de la celulosa, pero difiere marcadamente de ellos en las propiedades en solución.

3.1.3 USOS.

En la industria farmacéutica, los éteres de celulosa han encontrado un amplio uso: productos en tabletas son usados como fijadores, agentes para recubrir. En la formulación y procesamiento (por ejemplo mezcla de polvos, compactación, extrusión, granulación, etc.) de polímeros celulósicos con otros componentes, las interacciones de superficie toman lugar indudablemente, las cuales están en parte determinadas por las superficies energéticas de los respectivos componentes. Estas interacciones tienen un impacto en propiedades como la cohesión y mezclado de polvos, humectación y adhesión^{6,12,14,17}.

Los polímeros de éter de celulosa han sido también utilizados para microencapsulación y en sistemas dispersos, donde las interacciones interfaciales son importantes. Estudios recientes han mostrado que estos polímeros pueden aumentar el comportamiento de superficies bio-contactadas y que son de interés en el área de bioadhesivos¹⁹.



3.2 HIDROXIETIL CELULOSA HIDROFÓBICAMENTE MODIFICADA.

3.2.1 ESTRUCTURA QUÍMICA.

La hidroxiethyl celulosa modificada hidrofóbicamente (HECMH) es un polímero no iónico soluble en agua y su estructura puede ser descrita como una modificación hidrofóbica al HEC que consiste en cadenas de grupos alquilo de 12 a 18 carbonos en una proporción, aproximadamente del 1% en peso, ligados químicamente.

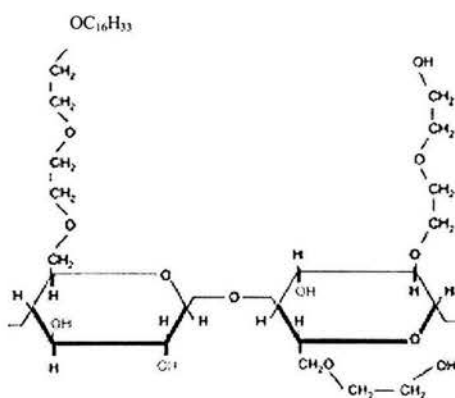


Figura 3.6 Estructura de HECMH.

Las propiedades físicas del HEC y HECMH son considerablemente diferentes ya que la modificación química contribuye al incremento de la viscosidad de las soluciones, a la modificación de las propiedades reológicas y de adsorción. En este caso, el peso molecular de HEC y HECMH es similar (MW =300 000), ya que la contribución de las modificaciones hidrofóbicas, al peso molecular, es despreciable.



Una de las ventajas de este tipo de polímeros es la capacidad de producir alta viscosidad en las soluciones aun a bajas concentraciones en comparación a su versión no modificada. Son también agentes superficialmente activos y se adsorben fuertemente en las interfases sólido-agua, aire-agua y aceite-agua y esto genera aplicaciones especiales en el procesamiento de minerales (abatimiento en la flotación), en procesamiento de cerámicas (fijadores y dispersantes), en polimerización (coloide protector) y en farmacia (recubrimientos y micro encapsulado).

3.2.2 RESISTENCIA A LA DEGRADACIÓN MICROBIANA.

La susceptibilidad a la degradación microbiana es una desventaja de todos los polímeros naturales y en las diferentes industrias donde se utilizan estos materiales se ha tratado de combatir esta situación. El problema del ataque microbiano se traduce en la pérdida de viscosidad en pinturas espesadas con estos polímeros celulósicos o bien que un material recubierto con estos materiales celulósicos pierda sus características como producto final. Este problema consiste en que las enzimas de celulasa producidas por los microorganismos atacan a la cadena de celulosa en las unidades de anhidro glucosa adyacentes sin sustituir, los fabricantes de estos éteres de celulosa han tenido que minimizar este problema produciendo espesantes de diferentes grados resistentes a las enzimas, es decir, modificando los parámetros MS (moles de sustitución) y GS (grado de sustitución). Por optimización de las condiciones de proceso, para promover una sustitución más uniforme, el número de sitios susceptibles a rupturas, provocadas por los microorganismos, puede ser minimizado.



3.2.3 SOLUBILIDAD.

La solubilidad del HECMH está influenciada por su estructura química y su composición, especialmente por el contenido y el tipo de hidrófobo, el alto contenido de hidrófobo y la longitud de la cadena hidrofóbica, la magnitud de la extensión de agregación lleva al material celulósico una menor solubilidad.

En tensoactivos convencionales, una longitud de cadena crítica de alrededor de 6-8 carbonos se requiere para iniciar la agregación; pero cuando la longitud de la cadena aumenta entre 10 y 18 carbonos, hay una drástica disminución en la solubilidad. Por ejemplo, el HECMH con niveles de hidrofobicidad arriba del 3.4% en peso de n-C₁₂ se ha encontrado que es soluble y conforme la cadena alquílica aumenta a n-C₁₄, la cantidad de hidrófobo debe disminuir al 2.9% en peso, para poder mantener la solubilidad.

En disoluciones, existen tres posibles interacciones intermoleculares entre las cadenas de celulosa o entre la celulosa y agua, estas son: enlaces o puentes de hidrógeno entre los grupos hidróxilo sin modificar sobre las cadenas de celulosa, enlaces de hidrógeno entre los grupos hidróxilo de la celulosa y las moléculas de agua, asociación hidrofóbica entre grupos hidrófobos insertados en el proceso de modificación. Así como la fuerza de los enlaces de hidrógeno y la asociación hidrofóbica son dependientes de la temperatura, la formación de agregados o redes también lo es⁶.



La concentración de agregación crítica (CAC) de estos materiales depende de su "arquitectura", la cantidad relativa de una funcionalidad hidrofílica a hidrofóbica, la longitud del grupo alquilo y su estructura, así también como factores externos tales como la temperatura, el pH, la fuerza iónica del agua, etc..

El efecto de sales sobre las soluciones de HECMH indica que con un aumento en la salinidad, las cadenas hidrofóbicas son forzadas a acercarse hasta el punto donde el balance entre fuerzas asociativas hidrofóbicas y las fuerzas de hidratación hidrofílicas se rompe o altera, resultando como efecto la disminución de la solubilidad e incrementar la concentración de celulósico implica que el sistema pase de una región diluida o una semi diluida hasta una fase gel.

Al respecto, este material asociativo presenta la habilidad de formar hidrogeles rígidos bajo ciertas condiciones, por ejemplo cuando se solubiliza el polímero en presencia del tensoactivo SDS (dodecil sulfato de sodio), la formación del gel toma lugar en la región anterior a la CMC del tensoactivo. Estos hidrogeles se producen al solubilizar altas concentraciones de HECMH en mezclas de etanol y agua permitiendo que el exceso de polímero precipite en forma de gel.



3.2.4 ASOCIACIÓN TÉRMICA.

El HECMH presenta termo reversibilidad en la asociación hidrofóbica, esto significa que los agregados asociativos formados a temperatura elevada pueden retornar al estado líquido después de enfriar, debido a la disociación de los grupos hidrofóbicos. La formación de los puentes de hidrógeno o la formación del asociamiento, al aumentar o disminuir la temperatura, puede causar que la solución de celulósico presente una micro estructura compleja que varía con las condiciones ambientales o de proceso⁶.

3.2.5 INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN SOBRE LA VISCOSIDAD.

A concentraciones menores al valor crítico, llámese C_{cp} , el celulósico modificado se comporta de forma similar a su precursor y cuando la concentración excede C_{cp} , la viscosidad de la solución se incrementa pronunciadamente y se puede dar lugar a la gelación ya descrita anteriormente.

Como sucede con todos los polímeros asociativos, el incremento drástico en la viscosidad más allá de C_{cp} se describe como asociación de "intercadenas" a través de la formación de micro dominios hidrofóbicos. La concentración crítica del polímero y el pronunciamiento en la curva de viscosidad después de C_{cp} depende del grado de modificación hidrofóbica. Sin embargo, estos polímeros presentan un comportamiento pseudoplástico y el decaimiento de la viscosidad con el incremento del corte es principalmente debido a quebrantamiento inducido de las interacciones hidrofóbicas relativamente débiles.



Es de especial interés el hecho de que una vez detenido el corte, la viscosidad de las soluciones se recupera completamente y este resultado indica que la formación es reversible.

3.2.6 ACTIVIDAD SUPERFICIAL.

Por la naturaleza anfílica de los espesantes asociativos celulósicos es de esperar que induzca una disminución en la tensión superficial del agua al igual que en la tensión interfacial del sistema aceite-agua. El comportamiento de HECMH en solución acuosa, en lo que se refiere a tensión superficial, indica que la caída de tensión superficial depende de la concentración del polímero, las especies y contenido hidrofóbico, estructura química y factores externos como la temperatura y del pH (aunque de forma menos drástica respecto a los polímeros HASE). En la sección correspondiente a los resultados se hará referencia al comportamiento de los sistemas HECMH-agua y HECMH-agua-fármaco.

3.2.7 ADSORCIÓN.

Debido a la existencia de grupos hidrofóbicos, los polímeros celulósicos asociativos presentan la habilidad de adsorberse sobre sustratos hidrofóbicos, lo cual genera aplicaciones potenciales como estabilizadores de dispersiones acuosas, emulsiones y espumas. Las propiedades de adsorción de polímeros asociativos que contiene 1% en mol de cadenas alquílicas (C_{12} - C_{18}) y preparados sobre látex de poliestireno (en presencia de varias especies competitivas de adsorbato) muestran que la cantidad de HECMH adsorbido es de dos a tres veces más grande que la de HEC⁶.



Lo anterior se atribuye a una reducción en afinidad del material celulósico por el solvente y a su vez a un incremento en la afinidad por la superficie hidrofóbica del sustrato debido a la presencia de las cadenas hidrofóbicas.

La adsorción intensificada es acomodada por HECMH adoptando una configuración más extendida que la de HEC, en la presencia de un tensoactivo aniónico o no iónico, los valores de adsorción del HECMH se reducen significativamente, sugiriendo el posible enredamiento de las cadenas hidrofóbicas del celulósico en los enganches de la superficie de las partículas del material hidrofóbico. En estudios concernientes a la carboximetil celulosa modificada (n-C₁₂ y 1.2%), también se ha observado que la adsorción depende de la interacción de los grupos dodecilo con la superficie hidrofóbica del poliestireno. Con la adición de sales, la cantidad adsorbida se incrementa. Sin embargo, incrementar la densidad de carga sobre la cadena por incremento en el pH no conduce a un decremento monótono de la adsorción y en cambio, después de una disminución en el rango de pH (4-6) la adsorción tiende a incrementarse para un pH mayor a 6^o.



NAPROXEN

Uno de los tópicos a citar en este trabajo es la estructura del fármaco utilizado, de tal forma que basándose en sus características físicas y químicas, como la de ser un material sólido de carácter hidrofóbico y en conjunción al comportamiento que presenta HMHEC (en solución acuosa) se establezca o describa el mecanismo de adsorción vía tensión superficial. El naproxen es un anti-inflamatorio no esteroide, es un ácido carboxílico con un grupo funcional metoxi el cual está unido a la estructura naftalénica del compuesto y se considera como un ácido débil ($pK_a = 4.2$), a pH neutro, existe principalmente en la forma aniónica.

4.1 PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS.

Nombre: (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalen ácido acético
Fórmula: $CH_3OC_{10}H_6CH(CH_3)COOH$
Peso molecular: 230.26 g/mol
Estado Físico: sólido (polvo blanco)
Punto de fusión: 157-158 °C
Solubilidad: insoluble en agua a pH bajo, Fácilmente soluble a pH básico
Rotación específica: 63-68.5 °
Estabilidad: estable bajo condiciones Ordinarias.
Incompatibilidad: agentes oxidantes fuertes Y bases fuertes

Tabla 4.1 Propiedades Físicas y químicas del naproxen.



El uso de partículas muy finas en cuanto a fármacos se refiere muestra grandes ventajas, debido a que se disuelven inmediatamente en el medio adecuado y son fácilmente de absorber debido a su pequeño tamaño y, consecuentemente, alta área de superficie. El procedimiento de incorporación dentro del campo de las nano o de las microesferas requiere de polímeros no tóxicos y biodegradables.

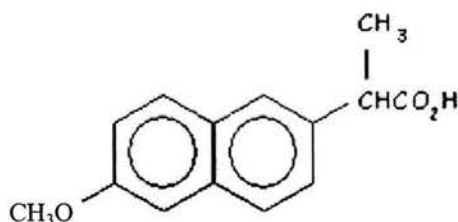


Figura 4.1 Estructura química del naproxen.

La naturaleza del ácido carboxílico presente en el naproxen permite que éste sea disuelto en soluciones básicas y re-precipitado por adición de ácido; esta propiedad constituye uno de los aspectos más sencillos y a su vez de mayor importancia en el método empleado en este estudio.

4.2 MORFOLOGÍA DEL NAPROXEN.

La estructura cristalina de este compuesto se ve afectada principalmente por la temperatura, pero otro factor lo constituye la forma en que éste se re-cristaliza para su purificación. Las características de materiales obtenidos vía cristalización dependen de una amplia variedad de factores tales como la rapidez de enfriamiento, el pH, el grado de agitación y la supersaturación.



En particular, está demostrado que un disolvente afecta la morfología de los cristales en numerosos sistemas y es esta relación entre la morfología de la partícula y el solvente la que sugiere métodos para preparar cristales moleculares con ciertas características deseables²¹.

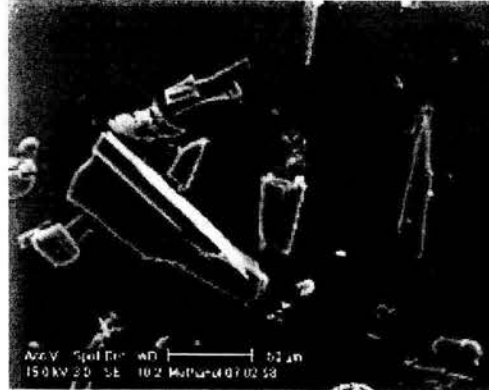
Con el naproxen, la habilidad de formar puentes de hidrógeno explica tanto su comportamiento en cuanto a solubilidad y la morfología de muestras re-cristalizadas. En primera, las desviaciones de la solubilidad experimental de la idealidad se explican por la capacidad del disolvente para participar en los enlazamientos de hidrógeno, tal vez debido a la habilidad del disolvente para inhibir la formación de dímeros. En segundo caso, la correlación entre las interacciones de hidrógeno en la solución y en la interfase sólido/líquido indica un mecanismo de adsorción del disolvente para explicar el efecto observado sobre la morfología de la partícula.



a)



b)



c)

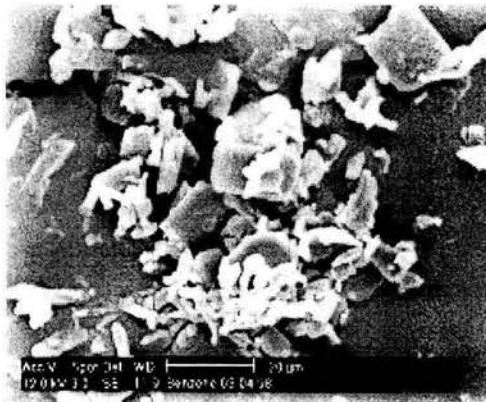


Figura 4.2 Muestras re-cristalizadas de naproxen en diferentes solventes:

a) acetona, b) metanol, c) benceno ²¹.

Cuando este tipo de fármacos no sólo se somete a interacciones con un disolvente si no que además, se agregan otros agentes tales como un polímero, la morfología y el tamaño de partícula se ven modificados, a esto hay que agregarle el efecto de la fuerza iónica.



Los polímeros pueden actuar como agentes estabilizadores o floculantes, lo cual depende de su concentración en solución, el peso molecular y el área total de superficie de los sólidos dispersos. Por ejemplo, un polímero de alto peso molecular puede funcionar como coagulante para las partículas de fármaco, aún después de que los efectos de la fuerza iónica hayan sido reducidos.



Figura 4.3 Análisis microscópico electrónico de partículas de naproxen en solución en presencia de un polímero asociativo (hidroxipropil celulosa) ¹⁹.

4.3 GENERALIDADES DE LA FARMACOLOGÍA DEL NAPROXEN.

Este fármaco actúa impidiendo la formación de prostaglandinas en el organismo, las cuales se producen como respuesta a una lesión, o a ciertas enfermedades provocando inflamación y dolor. Las prostaglandinas son compuestos que se sintetizan a partir del ácido araquidónico (proveniente de fosfolípidos) y la enzima prostaglandina endoperóxido sintasa la cual posee la actividad catalítica de ciclo-oxigenasa y de hidroxiperoxidasa. El naproxen actúa inhibiendo la actividad ciclo-oxigenasa de la endoperóxido sintasa.



El naproxen puede causar irritabilidad gástrica en los pacientes, este compuesto es resultado de una mezcla racémica en la cual el enantiómero S es la forma terapéuticamente activa. Diferentes formulaciones de sales de este compuesto han sido probadas para alcanzar una mayor solubilidad y bio-disponibilidad, tales pruebas indican que el naproxen sódico es el que tiene el mejor perfil de solubilidad y bio-disponibilidad, es decir, se tiene una mejor actividad anti-inflamatoria. La dosis que se debe utilizar está en función del padecimiento y de la edad del paciente. La sobredosis produce somnolencia, pirosis, indigestión, náuseas o desorientación ²².

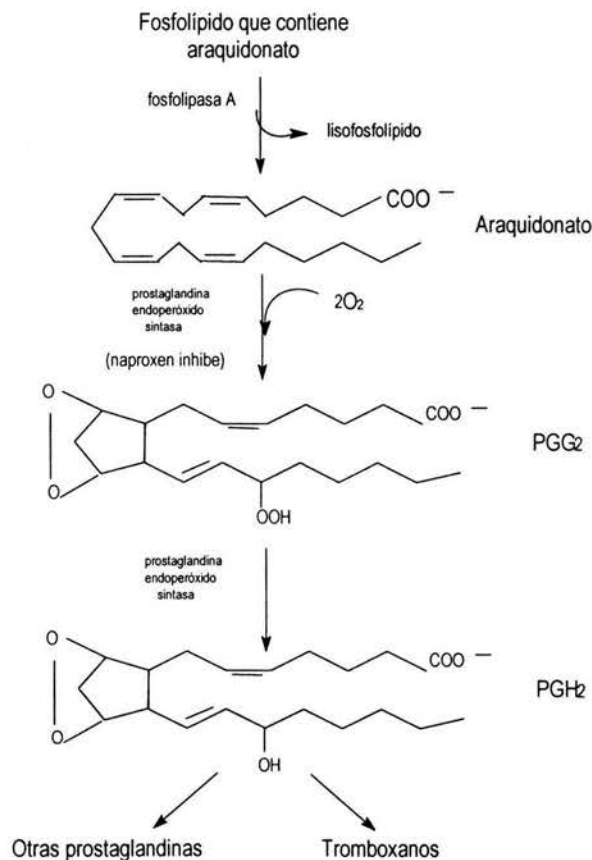


Figura 4.4 Formación de prostaglandinas.



PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

El objetivo de este trabajo es determinar el grado de adsorción de HECMH sobre naproxen mediante medición de tensión superficial de soluciones acuosas del macrotensioactivo. Entre los métodos de medición, por rompimiento de interfase, se encuentran el de anillo de DuNoüy, presión máxima, pesada de gota y placa de Wilhelmy. La espectrofotometría es otra alternativa que se puede aplicar para cuantificar la adsorción de polímero, midiendo los cambios de concentración de HECMH, en el seno de las disoluciones, provocados por la presencia de la superficie hidrofóbica del naproxen. En este trabajo se optó por explorar el proceso de adsorción analizando los cambios de la concentración de superficie usando el método de placa de Wilhelmy.

5.1 PLACA DE WILHELMY.

Este método debido a Wilhelmy consiste en medir la fuerza adicional sobre una placa vertical inmersa parcialmente en un líquido. Para medir esta fuerza se suspende la placa de un brazo de una balanza o de un brazo ligero unido a un alambre de torsión, entonces, la fuerza de atracción del líquido sobre la placa es una medida directa de la tensión superficial según la siguiente ecuación:

$$\sigma = \frac{F_w}{L \cos \theta} \quad 5.1$$

F_w = Fuerza

L = Longitud de mojado

θ = Ángulo de contacto.



Con el uso de la placa de platino se asume que el ángulo de contacto es cero, porque la mayoría de los líquidos mojan totalmente la superficie del metal. La fuerza adicional medida es igual al producto del perímetro de la placa por la tensión superficial.

Si la fuerza que se aplica para levantar la placa, hasta que su borde inferior alcance el mismo nivel que la superficie del líquido, la fuerza F mide el peso del menisco adherido a la placa, esto es equivalente al producto de la tensión superficial por el perímetro, siempre que el ángulo de contacto sea cero. Si el borde de la placa no coincide exactamente con el nivel de la superficie y la placa esta parcialmente inmersa, es preciso corregir debido al empuje del líquido.

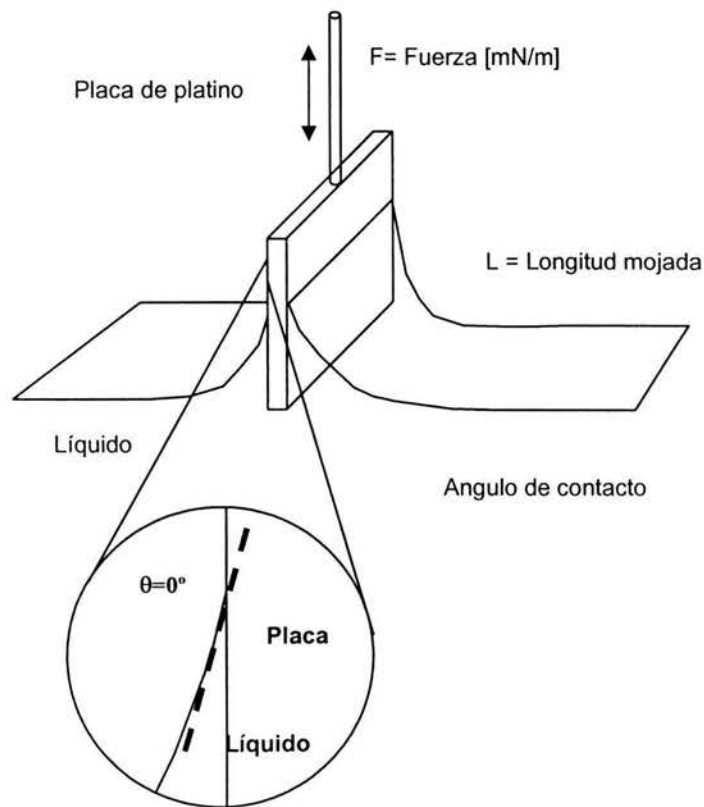


Figura 5.1 Ilustración del método de placa de Wilhelmy para la medición de tensión superficial.



5.2 PREPARACIÓN DE LAS DISOLUCIONES.

El trabajo experimental se divide en dos partes: en la primera etapa se prepararon disoluciones agua-HECMH a diferentes concentraciones de polímero; se les determinó la tensión superficial con el tensiómetro ST PLUS (TANTEC) semi-automático y se construyeron relaciones de tensión vs concentración de polímero a partir de las cuales se evaluaron los parámetros de superficie, evaluados y reportados en la sección de resultados. En la segunda parte, se prepararon soluciones de agua-HMHEC-naproxen con el fin de medir la tensión superficial al sobrenadante y así comparar con los valores de las soluciones patrón y determinar cuánto material polimérico se adsorbió al fármaco mediante la ecuación propuesta por Langmuir (ecuación 1.35). El método se describe en la sección de resultados.

Las soluciones de agua-HMHEC se prepararon en el intervalo de concentraciones de 0.010 g/L hasta 0.30 g/L mediante diluciones consecutivas de una solución con una concentración de 0.75 g/L. Todas las soluciones fueron ajustadas de tal forma que se tuviese una concentración de NaCl 10 mM y un pH= 3.5 (utilizando una solución de HCl 0.1 M). Todas las mediciones de tensión superficial se realizaron a una temperatura de $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$, mediante un baño térmico (PolyScience, modelo 8005). El agua del baño era alimentada a contracorriente hacia el recipiente que contenía la disolución de polímero. Se eligió este intervalo de concentraciones para tener varios puntos que describieran en primera instancia el comportamiento del polímero en disolución, de tal forma que se pudiese distinguir y determinar la zona previa a la saturación (CAC), región de importancia para observar posteriormente las diferencias respecto a las soluciones con fármaco.



Se requiere que la solución original ($0.75 \text{ g}_{\text{HMHEC}}/\text{L}$) sea homogénea ya que el polímero experimenta en un principio un "hinchamiento" y no debe transcurrir demasiado tiempo antes de preparar las soluciones debido a que el polímero forma una capa de gel en el fondo del recipiente. Así también, se debe evitar que las muestras presenten contaminación bacteriana.

El material celulósico utilizado como recubrimiento (Natrosol Plus, marca Aqualon), contiene cerca del 1% en peso de modificación hidrofóbica (cadenas alquílicas de C_{16}). El polímero presenta un peso molecular de aproximadamente $3 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$ y un grado de sustitución de 2.5.

Para la segunda fase de la experimentación, se procedió a preparar, a partir de las soluciones patrón, otras soluciones con fármaco, para tal efecto, se tomaron alícuotas de 50 mL a las que se les agregó una cantidad constante de naproxen (1.0 gramos), esta cantidad de fármaco a suministrar se determinó después de varias pruebas, para detectar los cambios de tensión superficial tanto en la región diluida como en la de saturación. Una vez preparadas las muestras con fármaco, se sometían a un régimen de agitación por una hora y tres horas de reposo, para promover el contacto del naproxen con el polímero en solución. Después de dejar en reposo las soluciones, se extraía un volumen de sobrenadante suficiente para medir la tensión superficial respectiva.

Los datos experimentales se trataron mediante la ecuación de adsorción Gibbs y la ecuación de estado propuesta por Langmuir, para determinar la concentración de bulto de las disoluciones con fármaco y así cuantificar la cantidad de polímero adsorbido sobre la superficie del fármaco.



RESULTADOS Y ANÁLISIS.

En esta sección se muestran los datos experimentales determinados vía tensión superficial, de las soluciones de HECMH, a diferentes concentraciones. Los datos se presentan en diferentes formatos relacionando las variables composición, presión de superficie o tensión superficial, para el análisis de resultados referentes a la adsorción de HECMH. Los datos de las disoluciones sin presencia de fármaco son comparados con datos de tensión superficial de compuestos como el 1-propanol, 2-butoxietanol y primal TT9352 (HASE).

6.1 HIDROXIETIL CELULOSA MODIFICADA COMO MACROTENSOACTIVO.

En los materiales que presentan actividad superficial, uno de los factores que influye en el proceso de adsorción, presente en una o varias interfases, es la estructura química de las moléculas. Para establecer qué tanta actividad superficial posee el HECMH, como macromolécula, se hace un análisis comparativo respecto a otros materiales (en solución acuosa) de diferentes características.

Uno de los experimentos representativos se muestra en la figura 6.1, donde los datos de tensión superficial en función de la concentración de HECMH describen una curva que contiene dos regiones: la primera, describe la región diluida y es la zona más sensible a la presencia de polímero, lo que significa que es el intervalo de concentración donde las moléculas de macrotensioactivo se incorporan a la superficie con relativa facilidad provocando que la caída de tensión superficial sea más pronunciada; la segunda, describe la región de saturación donde ya no hay espacio disponible en la interfase, para la colocación de más moléculas de HECMH lo que conduce a que la tensión superficial en el sistema ya no varíe.

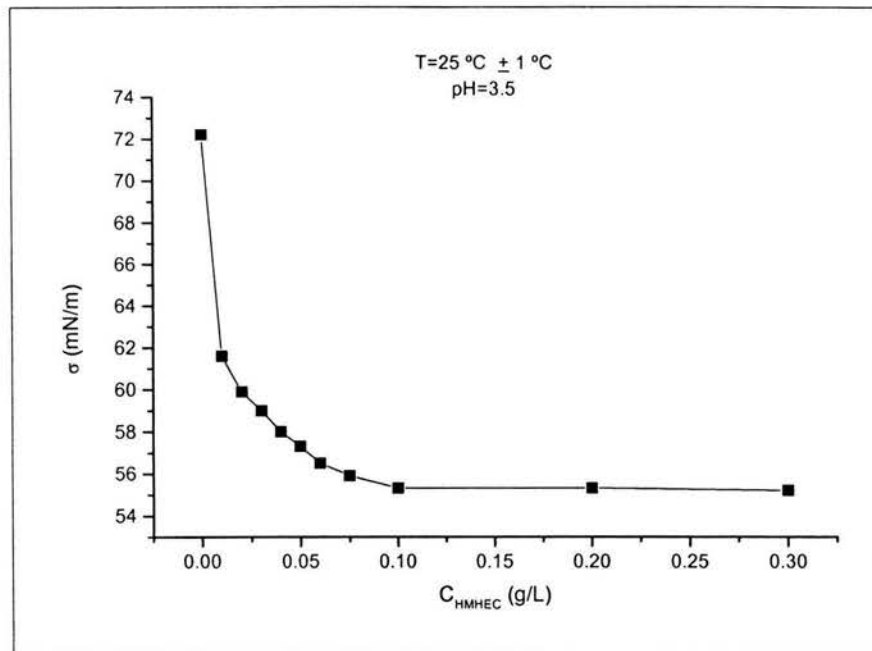


Figura 6.1 Tensión superficial del HECMH en solución a diferentes concentraciones.

Para comparar la actividad superficial de HECMH fueron seleccionados tres casos: 1-propanol, 2-butoxietanol y HASE TT9352, todos ellos en solución acuosa. De las figuras 6.2 y 6.3 se establece que el alcohol y el éter, sin ser tensoactivos convencionales, poseen una mayor actividad de superficie con respecto a los polímeros asociativos, produciendo que el abatimiento de tensión superficial sea más drástico. La explicación a estas diferencias en las actividades con relación al polímero celulósico se atribuye a que las moléculas de HECMH son mucho más grandes, lo que implica que en la interfase líquido-aire exista una compactación más estrecha por parte del butoxietanol y el propanol, la cual no es de la misma magnitud para el derivado celulósico debido al efecto estérico que se presenta debido a la separación entre los grupos hidrofóbicos, los cuales determinan la orientación del resto de la estructura del polímero en la superficie.

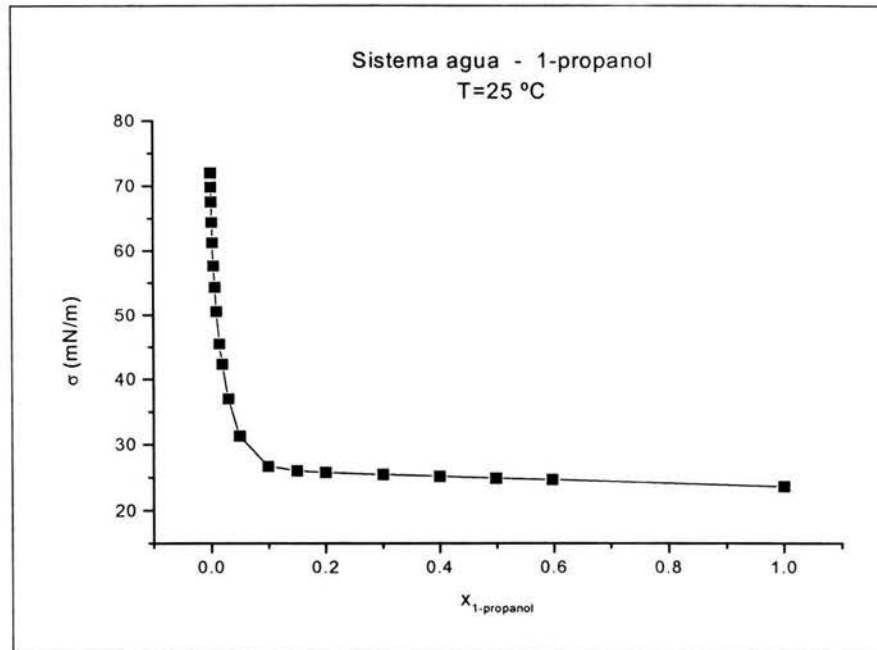


Figura 6.2 Actividad superficial del 1-propanol²⁴ (*).

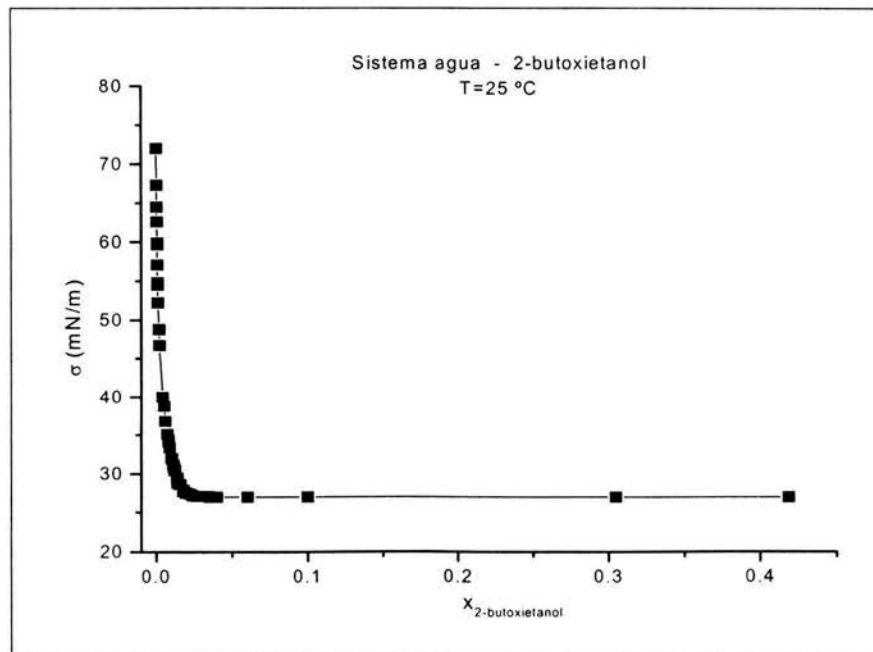


Figura 6.3 Actividad superficial del 2-butoxietanol²⁴ (*).

(*) Concentración en fracción mol.



Con relación al HASE (figura 6.4), a pesar de que posee una estructura más elaborada, presenta una mayor actividad superficial indicando que el empaquetamiento es mayor en la interfase, es decir, se ocupa menos área por molécula. Para los tres ejemplos, la facilidad que tienen las moléculas de migrar, del seno del líquido a la interfase, está determinada por el efecto estérico (debido al tamaño) y por el efecto hidrofóbico, es decir, si el ambiente es muy hostil para el soluto éste experimenta fuerzas que lo empujan hacia la superficie del solvente.

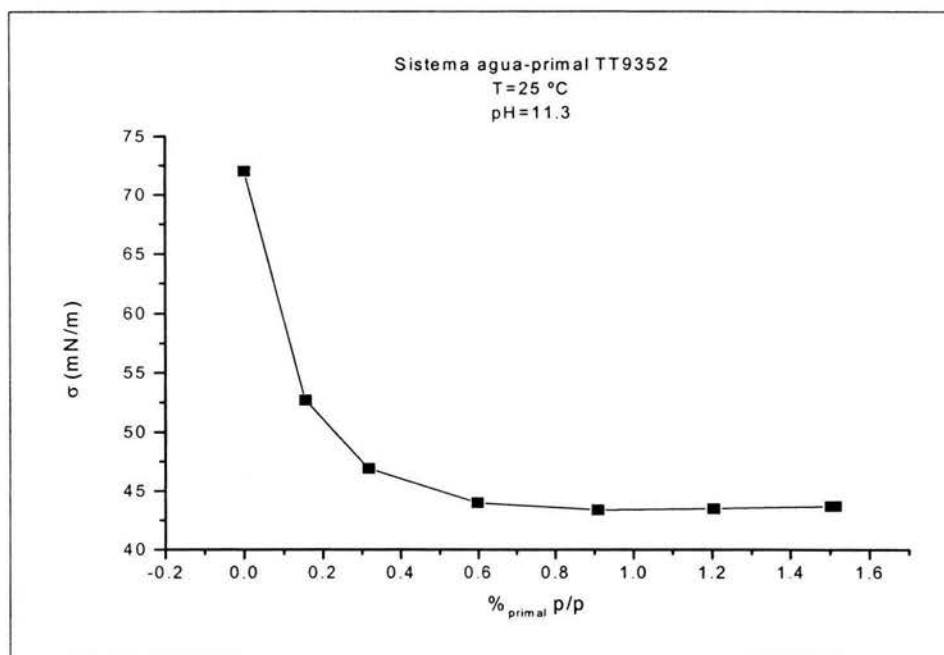


Figura 6.4 Tensión superficial de un polímero HASE en solución a diferentes composiciones²⁵.



Los parámetros contenidos en la Tabla 6.1 resumen cuantitativamente el proceso de adsorción, en la interfase líquido-aire, de cada uno de los componentes citados y en la tabla 6.2 se hace una comparación entre el HECMH y algunos tensoactivos típicos, los datos son recopilados de la literatura²⁶. La obtención de parámetros se describe en la siguiente sección.

Para el HECMH, el valor del área por molécula (Figura 6.1) no corresponde a la proyección de las porciones hidrofílicas de la molécula, sino que existe un efecto global que contempla el área proyectada por los grupos anclados a la superficie, el espacio entre estos y el efecto estérico, la situación es similar con el compuesto HASE. Para el propanol y el butoxietanol la situación es diferente debido a que no poseen una estructura en el espacio tan compleja, ambas poseen una porción hidrofóbica y una hidrofílica y no varias unidades como en los materiales asociativos.

COMPONENTE	π_{sat} (mN/m)	$\Gamma_s RT$ (mN/m)	Γ_s (mol/cm ²)	A (Å ² /molécula)
1-propanol	48.31	24.16	9.9E-10	16.75
2-butoxietanol	45.2	10.35	4.25E-10	39.09
HASE	28.3	6.47	2.65E-10	62.54
HECMH	17	3.42	1.4E-10	118.32

Tabla 6.1 Parámetros obtenidos mediante la ecuación de adsorción de Gibbs.



Aniónicos	Γ_s (mol/cm ²)	A (Å ² /molécula)
C ₁₀ H ₂₁ SO ₃ ⁻ Na ⁺	3.3E-10	50.31
C ₁₀ H ₂₁ O(CH ₂) ₂ SO ₃ ⁻ Na ⁺	4.3E-10	38.61
C ₁₂ H ₂₅ SO ₄ ⁻ Na ⁺	3.2E-10	51.88
C ₁₄ H ₂₉ OC ₂ H ₄ SO ₄ ⁻ Na ⁺	2.1E-10	79.06
Catiónicos		
C ₄ H ₉ SO ₄ ⁻ N(CH ₃) ₃ C ₁₀ H ₂₁	2.5E-10	66.41
C ₈ H ₁₇ SO ₄ ⁻ N(CH ₃) ₃ C ₁₂ H ₂₅	2.7E-10	61.49
C ₁₀ H ₂₁ SO ₄ ⁻ N(CH ₃) ₃ C ₁₀ H ₂₁	2.8E-10	59.29
C ₁₄ H ₂₉ C ₅ H ₅ N ⁺ Br ⁻	2.8E-10	59.29
No iónicos		
C ₈ H ₁₇ CHOHCH ₂ CH ₂ OH	5.1E-10	32.55
C ₁₀ H ₂₁ CHOHCH ₂ OH	6.3E-10	26.35
C ₁₆ H ₃₃ (OC ₂ H ₄) ₆ OH	4.4E-10	37.73
C ₁₆ H ₃₃ (OC ₂ H ₄) ₇ OH	3.8E-10	43.69
HECMH	<u>1.38E-10</u>	<u>118.32</u>

Tabla 6.2 Parámetros para varios tensoactivos²⁶.



6.2 INTERFASE LÍQUIDO-AIRE.

Para determinar la cantidad de HECMH que se adsorbió sobre el fármaco se utilizó la ecuación propuesta por Langmuir (ecuación 1.35) para la representación de los datos experimentales. En esta sección se describe como se obtienen parámetros como la CAC, Γ_s , área por molécula y β .

Una de las restricciones que impone la utilización de la ecuación de Langmuir es que sólo es válida en la zona de región diluida debido a que se parte de la ecuación fundamental del estado ideal bidimensional, por lo que es necesario determinar la zona de saturación (CAC) mediante la relación que se ilustra en la figura 6.5.

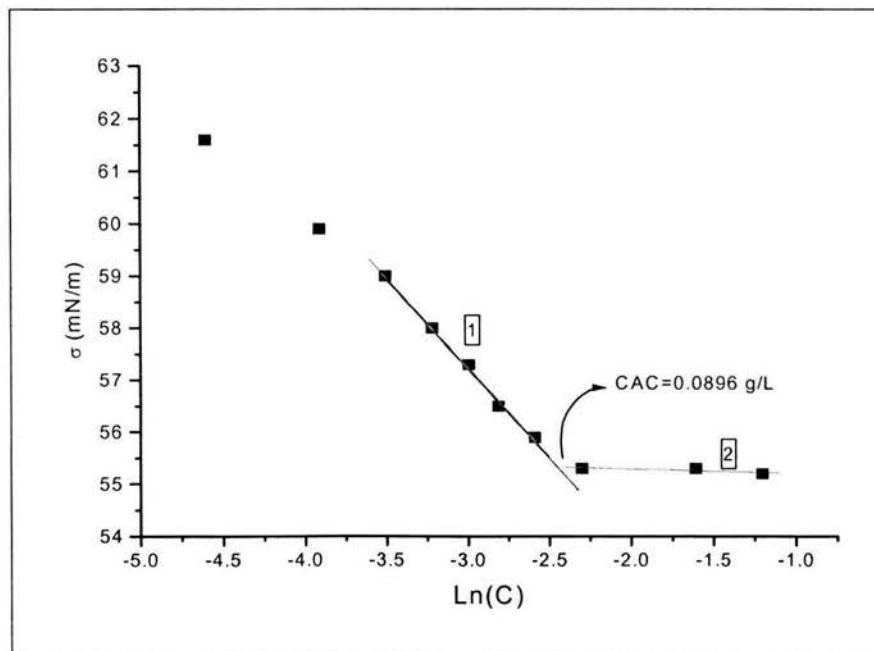


Figura 6.5

La intersección de las rectas 1 y 2 de la figura 6.5 corresponde a la concentración donde comienza la formación de agregados.



Otro método para determinar la concentración donde comienza la formación de agregados es por medio de la ecuación de adsorción de Gibbs integrada²⁷. Obsérvese que los datos experimentales se pueden ajustar como una recta (figura 6.6) en la región donde la pendiente es máxima, obteniendo de esta forma la concentración de superficie de saturación a partir de la pendiente y la CAC por medio de la ordenada de origen.

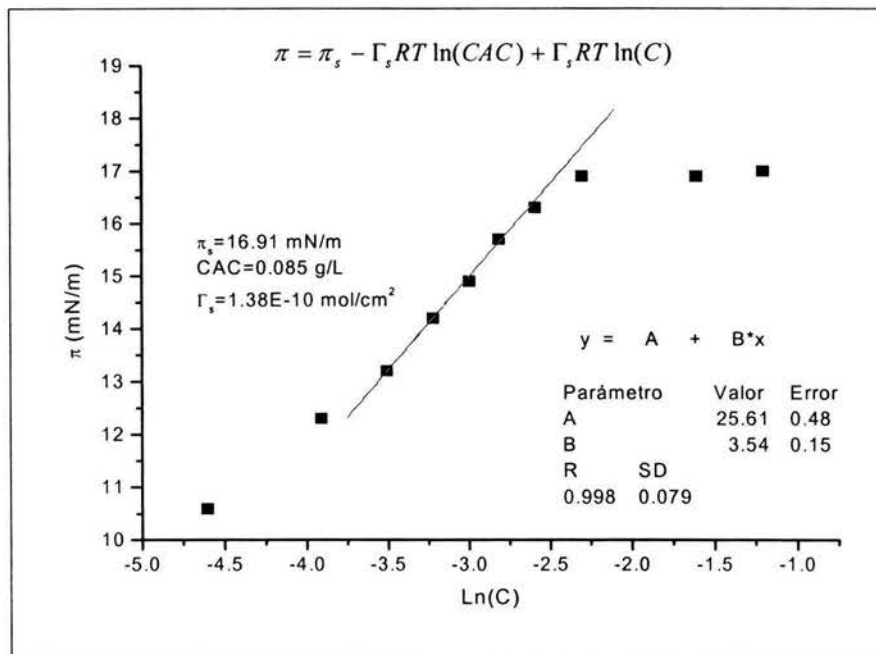


Figura 6.6

En ambos casos el resultado es muy parecido; sin embargo, el método representado en la figura 6.6 resulta ser más conveniente debido a que se puede obtener simultáneamente la concentración de superficie de saturación. Una vez obtenida la CAC, se utilizó el programa Origin 5.0 para el ajuste de los datos experimentales con la ecuación de Langmuir (ecuación 1.35) de donde se determina el valor de los parámetros β (en L/g) y $\Gamma_s RT$ (en mN/m) mediante la minimización de una función de cuadrados mínimos no lineal. Origin 5.0 utiliza un método de regresión no lineal basado en el algoritmo de Levenberg-Marquardt el cual es una modificación al método de Newton para minimizar funciones.



El valor de $\Gamma_s RT$ obtenido mediante este modelo (ecuación 1.35) presenta cierta diferencia con respecto al calculado con la ecuación de Gibbs (3.54 para Gibbs y 2.89 con Langmuir), esto posiblemente se debe al error experimental ya que con la ecuación de Langmuir se toman más datos para el ajuste. En este caso, el uso de concentraciones en lugar de fracciones mol, resulta más conveniente para poder determinar el grado de adsorción por gramo de fármaco.

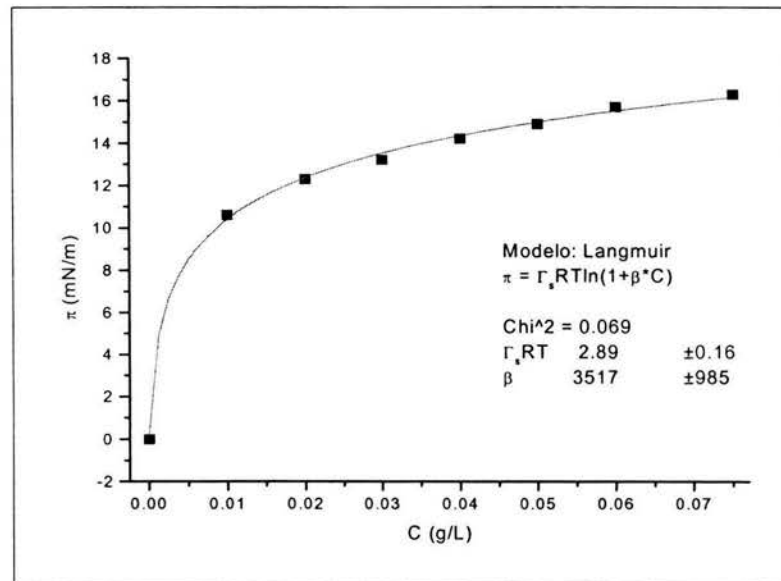


Figura 6.7

6.3 ADSORCIÓN DE HIDROXIETIL CELULOSA MODIFICADA EN NAPROXEN.

La adsorción de tensoactivos sobre superficies sólidas está determinada por dos factores principales; el primero se refiere a la interacción del tensoactivo con la superficie del sólido y el segundo es el grado de hidrofobicidad del tensoactivo. Al respecto, los grupos cetilo presentes en la molécula del polímero son los responsables del proceso de adsorción sobre la superficie del fármaco debido a que el medio acuoso es menos favorable, este comportamiento provoca que exista una distribución del macrotensioactivo en las interfases



líquido-gas y líquido-sólido. En la figura 6.8 se muestra que a soluciones diluidas, el polímero en su totalidad se encuentra recubriendo la superficie del fármaco provocando un notable incremento en la tensión superficial respecto a la solución original. Posteriormente, se llega a una zona en la que la concentración de HECMH es suficiente para recubrir el sólido y para que cierta cantidad emigre a la superficie de la solución (figura 6.8).

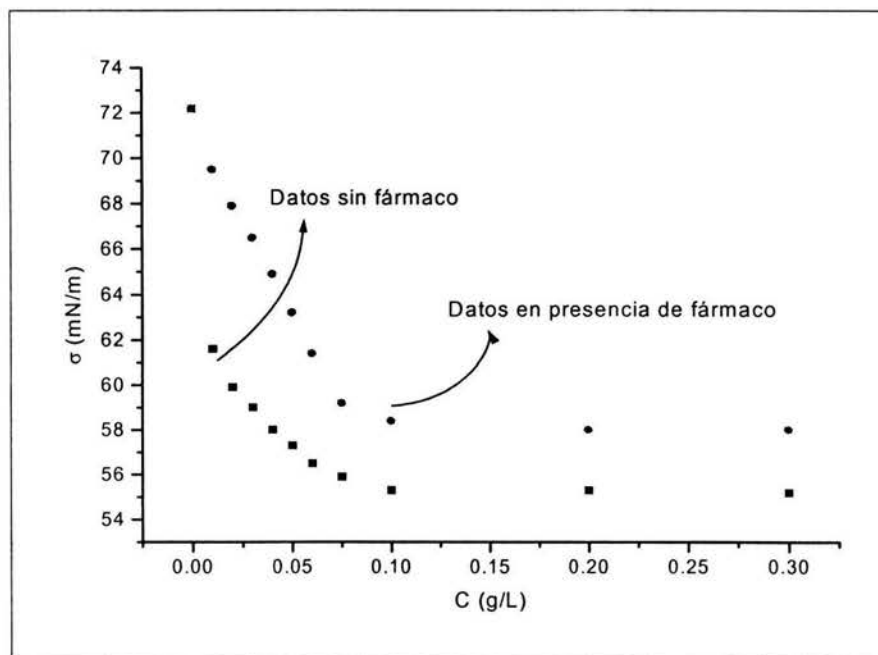


Figura 6.8 Datos de tensión superficial de las soluciones con fármaco y sin fármaco.

En el esquema de la figura 6.9 se establece el método para obtener la cantidad de polímero adsorbido por gramo de fármaco. Se parte de una solución con una determinada concentración inicial de bulto a la cual se le agrega el sólido dando como resultado un cambio en la presión de superficie (trayectoria 1); con la presión de superficie resultante y el ajuste obtenido a partir de la ecuación de Langmuir se evalúa la nueva concentración de polímero en el seno de la fase líquida (trayectoria 2 y 3), la diferencia de concentraciones proporciona la cantidad de HECMH que se presume se encuentra recubriendo las partículas de naproxen.



La curva que representa el sistema agua-HECMH-fármaco (figura 6.9) es de carácter ficticio, para ilustrar el proceso de adsorción se indica un desplazamiento sobre la curva patrón hacia concentraciones y presiones más bajas debido al efecto de la presencia de una nueva interfase. Los resultados generados con el método descrito anteriormente están contenidos en la figura 6.10 y en la tabla 6.3.

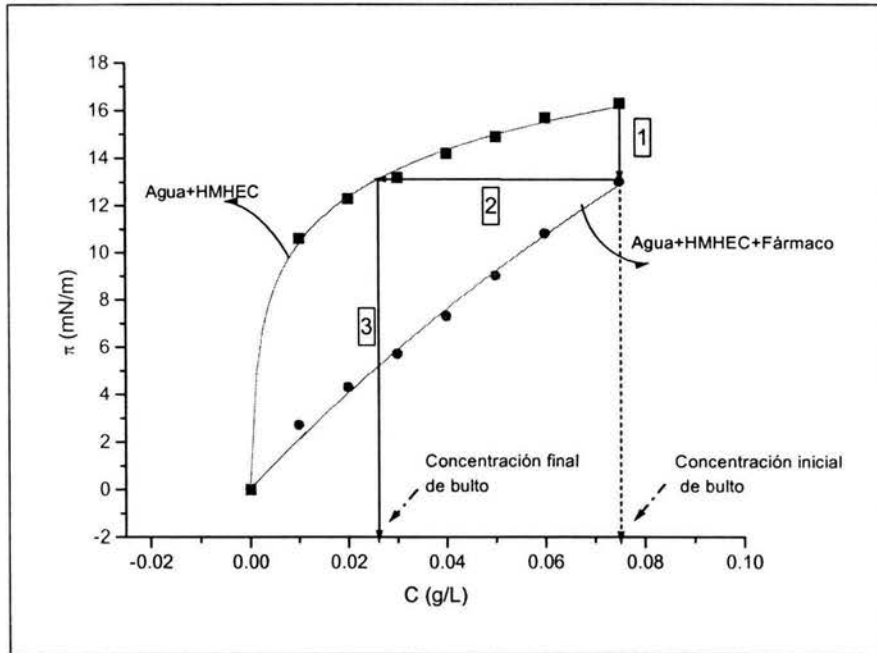


Figura 6.9

De acuerdo a la figura 6.10 y los gráficos anexos en el apéndice, se observa de forma general que el macrotensioactivo se adsorbe al fármaco con una dependencia lineal respecto a la concentración inicial de HECMH. Este comportamiento, descrito por la expresión:

$$\Lambda = \alpha * C_{HMHEC} \tag{6.1}$$

es visible en el intervalo de concentraciones anterior a la zona de saturación de las muestras originales (sin naproxen). La cantidad Λ se define como $\frac{g_{HMHEC_adsorbido}}{g_{fármaco}}$ y se calcula a partir de la diferencia de concentraciones (trayectoria 2 de la figura 6.9) multiplicada por el volumen de la alícuota; α es una constante de proporcionalidad.



Este resultado indica que en el caso de formarse una monocapa sobre el fármaco la superficie disponible del sólido no ha sido recubierta totalmente. Por otro lado, la existencia de más capas es menos favorable debido a la orientación que adquieren las moléculas del macrotensioactivo; las regiones hidrofílicas quedan expuestas al agua por lo que la interacción posterior con las porciones hidrofóbicas es descartada evitando de esta manera la formación de multicapas.

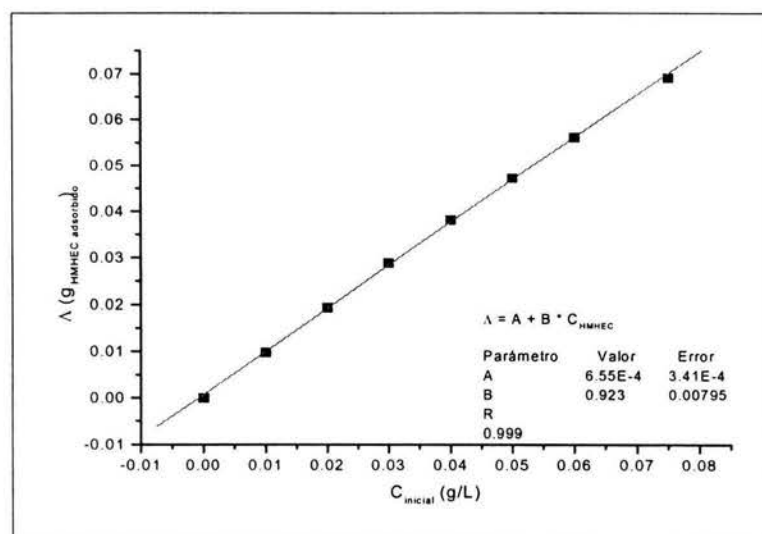


Figura 6.10

En la tabla 6.3 se reportan valores obtenidos para los parámetros Γ_{sRT} , β , CAC y $\pi_{m\acute{a}x}$, para cada corrida efectuada, observándose que no hay demasiada fluctuación en comparación a los datos obtenidos de las soluciones con naproxen (tabla 6.4). Estas variaciones son explicables desde el punto de vista de la cinética de adsorción del polímero en el fármaco, es decir, los lotes que presentan una mayor adsorción sobre el naproxen (corridas 9 y 4), permanecieron más tiempo en reposo antes de ser sometidos a medición.



Corrida	Γ_s RT	β (L/g)	CAC (g/L)	$\pi_{m\acute{a}x}$ (mN/m)
1	2.10	45093	0.16	18.7
2	2.89	3517	0.085	17.0
3	2.18	31047	0.16	18.8
4	2.06	43594	0.14	18.4
5	2.73	10900	0.10	19.1
6	2.25	19664	0.16	18.3
7	2.71	11625	0.10	19.5
8	2.95	3101	0.08	17.0
9	2.09	39167	0.16	18.6
10	2.40	25308	0.15	19.8
Promedio	2.44 ± 0.35		0.13 ± 0.03	18.5 ± 0.9

Tabla 6.3 Parámetros obtenidos para las soluciones agua-HECMH.

Mediante los resultados obtenidos del sistema agua-HECMH-fármaco se puede estimar la superficie que recubre el polímero por gramo de fármaco (\hat{A}):

$$\hat{A} = S \frac{1}{\Gamma_s} \tag{6.2}$$

Donde la cantidad S se refiere a la relación $\frac{mol_{HMHEC_{ads}}}{g_{f\acute{a}rmaco}}$ calculada a partir de la CAC en el

sistema sin fármaco; para esta corrida en particular se tiene el siguiente valor:

$$\hat{A} = 95.42 \text{ cm}^2/\text{g}_{f\acute{a}rmaco}$$



Los datos referentes a la superficie de fármaco recubierta se encuentran en la tabla 6.4:

Corrida	$\pi_{\text{máx_far}}$ (mN/m)	α	$1/\alpha$	\hat{A} (cm ² /g fármaco)
1	17.0	0.029	34.483	168.41
2	14.2	0.043	23.256	95.42
3	18.2	α_1 (0.051) α_2 (-0.14)	----	95.33
4	15.6	0.0413	24.213	322.18
5	16.5	0.033	30.303	95.34
6	17.3	----	----	60.06
7	18.5	0.03	33.333	165.112
8	13.0	0.042	23.81	110.40
9	15.4	0.042	23.81	329.48
10	19.2	----	----	110.96
Promedio	16.5 ± 1.9	0.037 ± 0.006		

Tabla 6.4 Parámetros determinados a partir de las soluciones con naproxen.



CONCLUSIONES

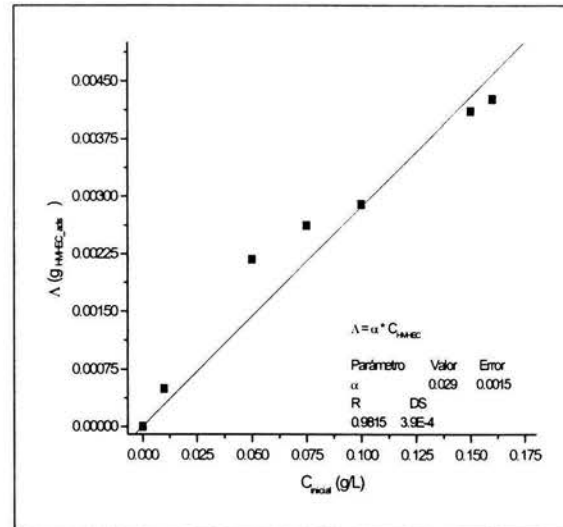
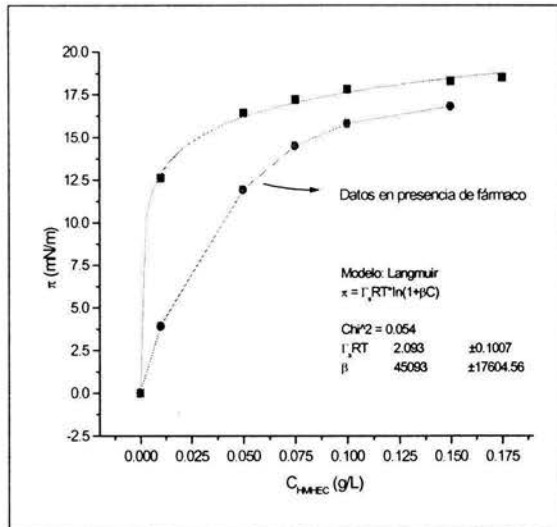
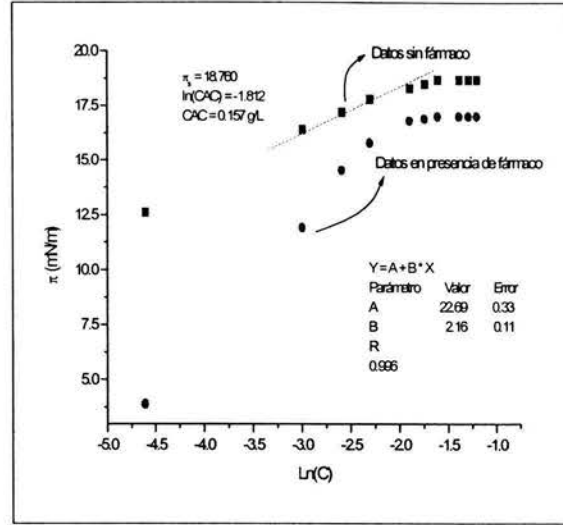
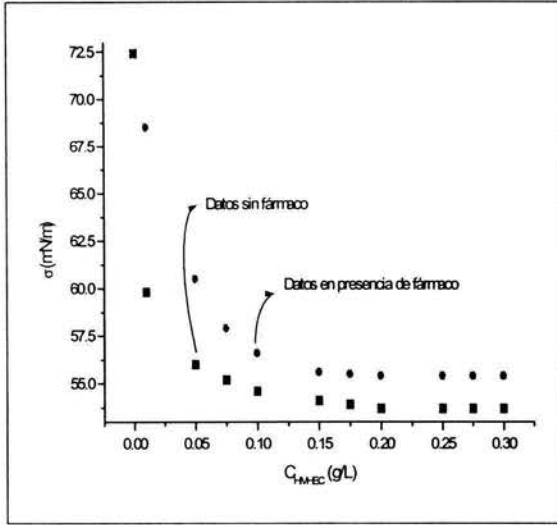
La hidroxietil celulosa modificada, en solución acuosa presenta actividad superficial. La presión superficial de saturación promedio, a 25 °C, es $18.52 \frac{mN}{m} \pm 0.93$, lo que indica una actividad superficial moderada.

De igual forma, el equivalente a la concentración crítica de micelización (CMC) en polímeros con actividad superficial es la concentración crítica de agregación (CAC) que para este sistema es de $0.13 \frac{g_{HMHEC}}{L} \pm 0.03$.

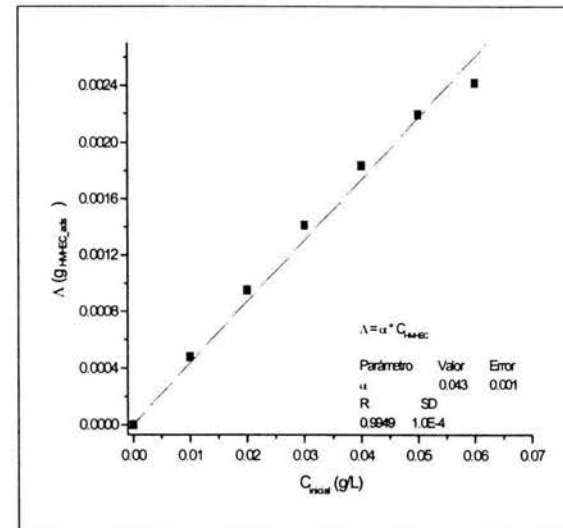
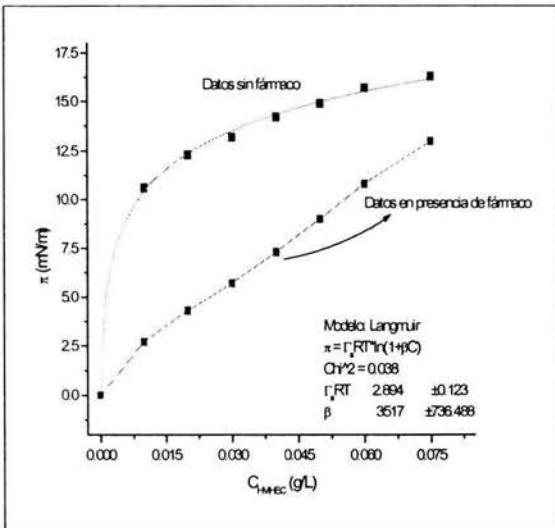
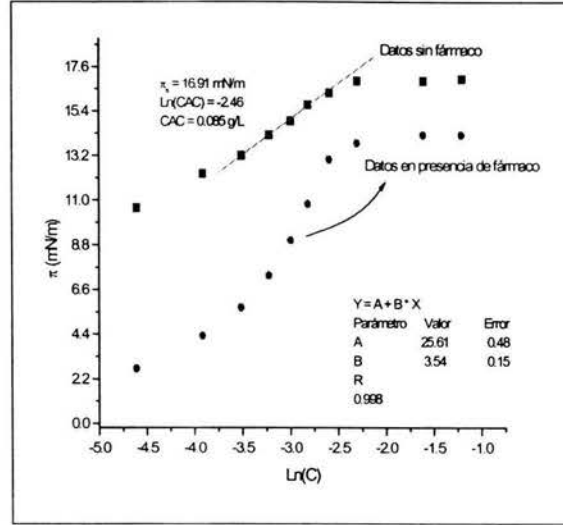
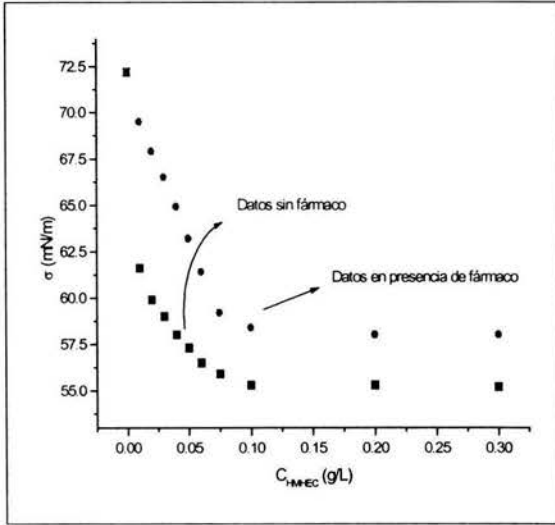
En la región comprendida entre la zona de dilución infinita y la de saturación, la evidencia experimental indica que el polímero se adsorbe sobre la superficie del naproxen; superficie hidrofóbica de fármaco, que presenta un proceso de adsorción lineal respecto a la concentración inicial de HMHEC.

La ecuación propuesta por Langmuir representa satisfactoriamente los datos experimentales de presión superficial contra composición; este modelo permitió evaluar el grado de adsorción del HMHEC sobre naproxen y mediante los parámetros de superficie se calculó el área recubierta por gramo de fármaco.

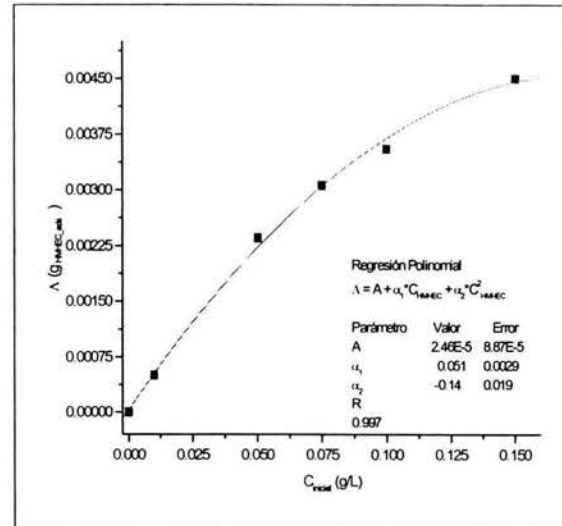
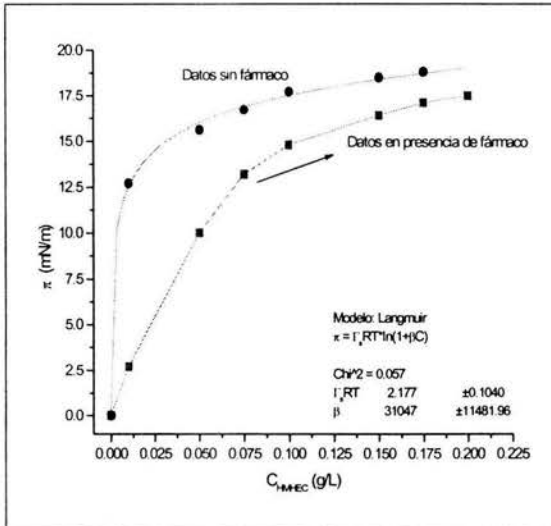
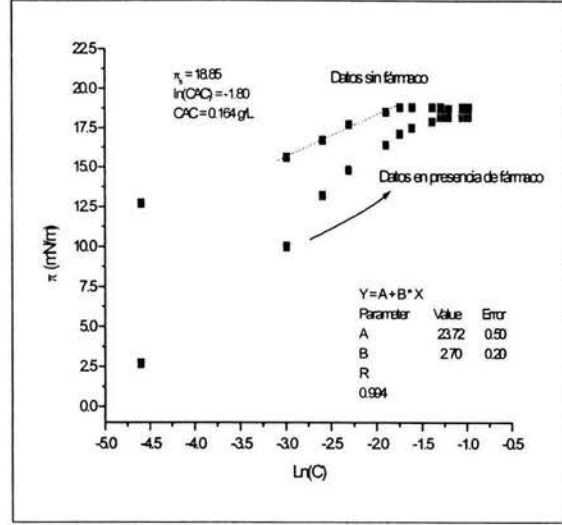
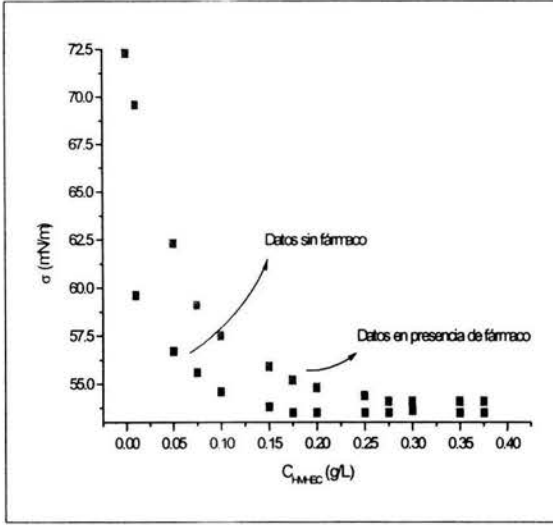
El método utilizado en este trabajo para determinar el grado de adsorción sobre el fármaco es adecuado. Sin embargo, las fluctuaciones experimentales presentes se atribuyen a las propiedades del polímero en solución tales como la solubilidad y la movilidad.



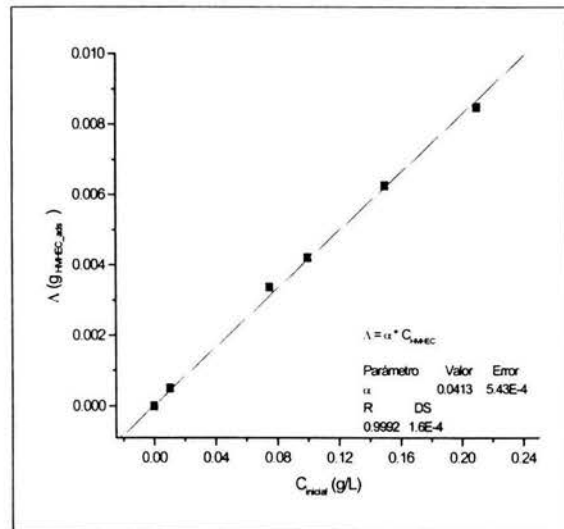
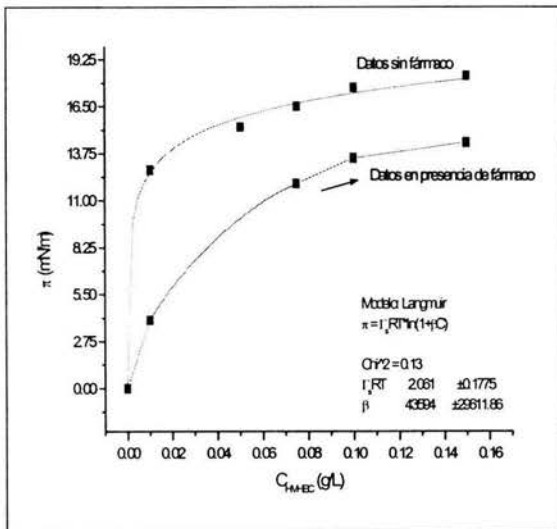
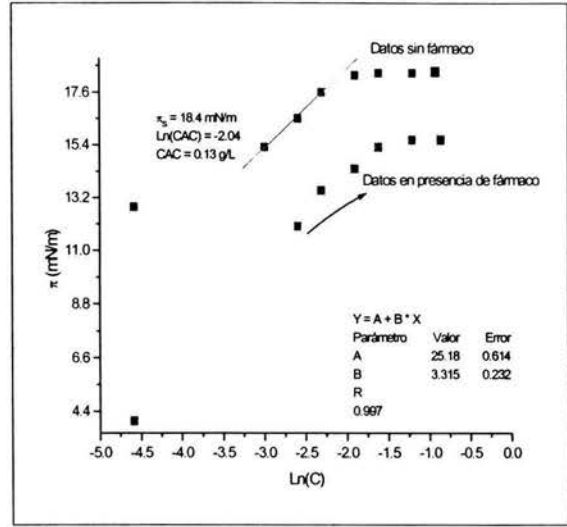
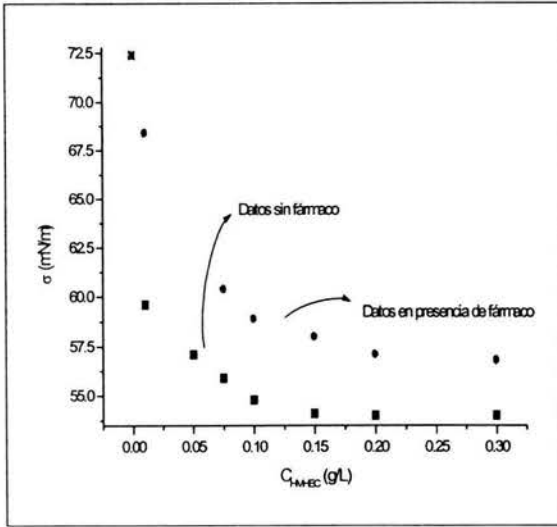
CORRIDA 1



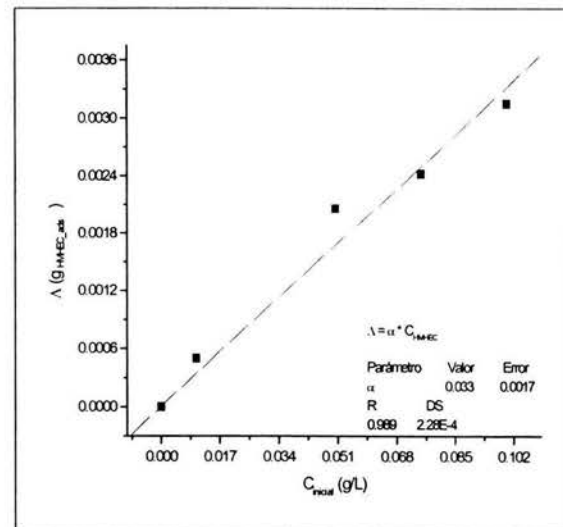
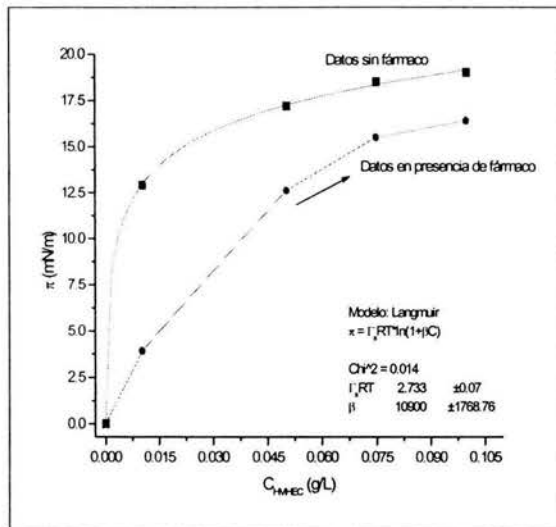
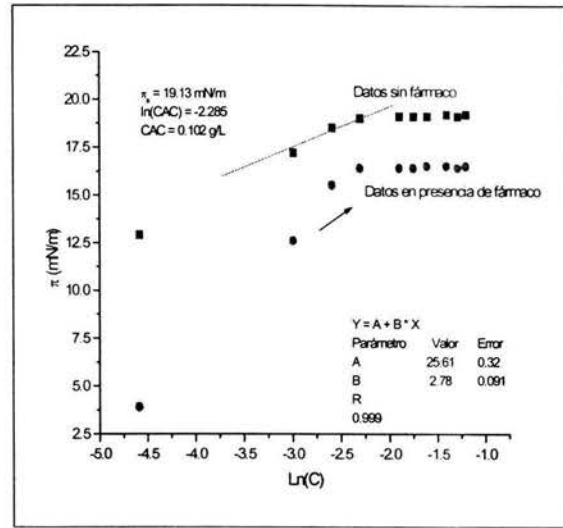
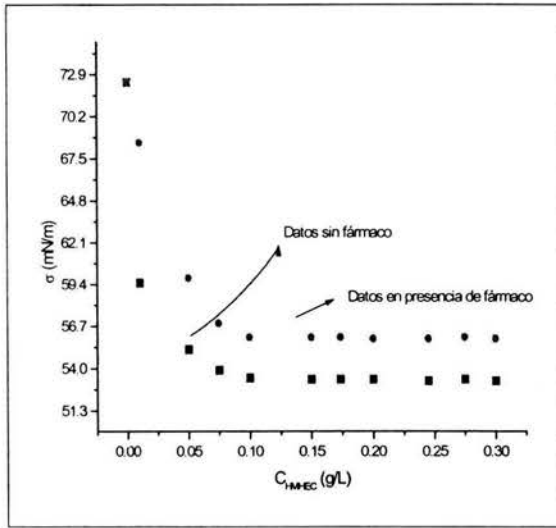
CORRIDA 2



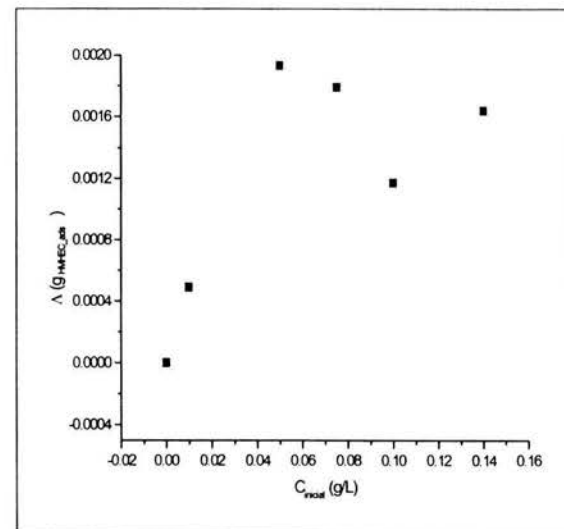
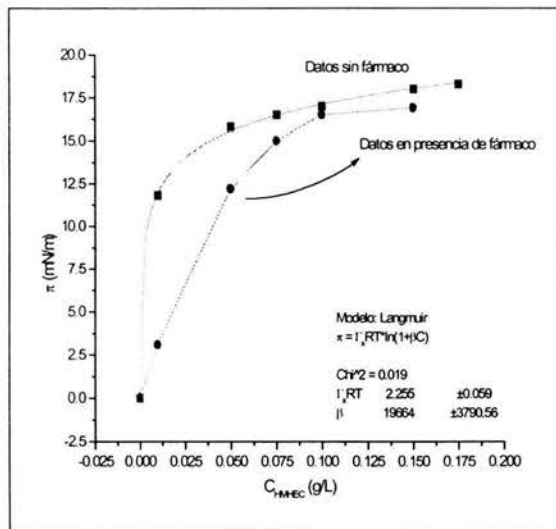
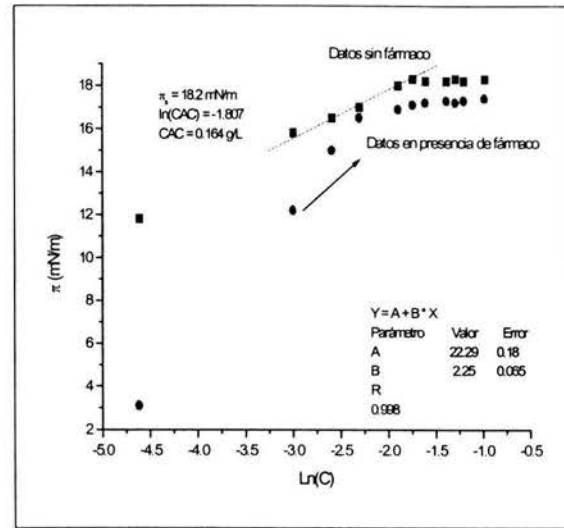
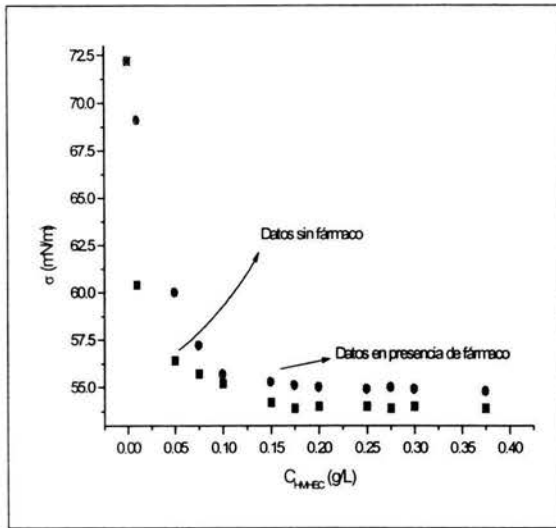
CORRIDA 3



CORRIDA 4

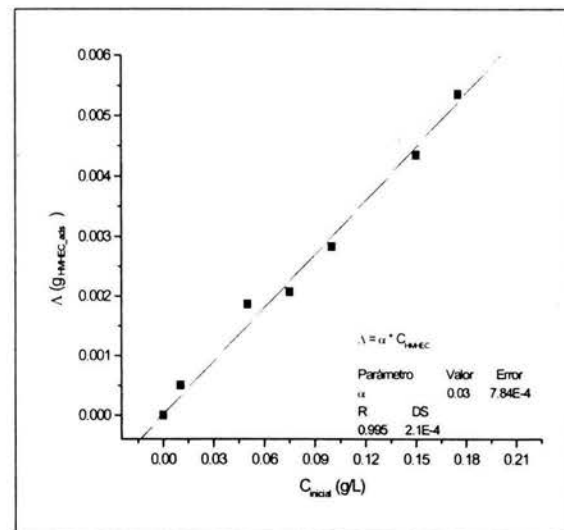
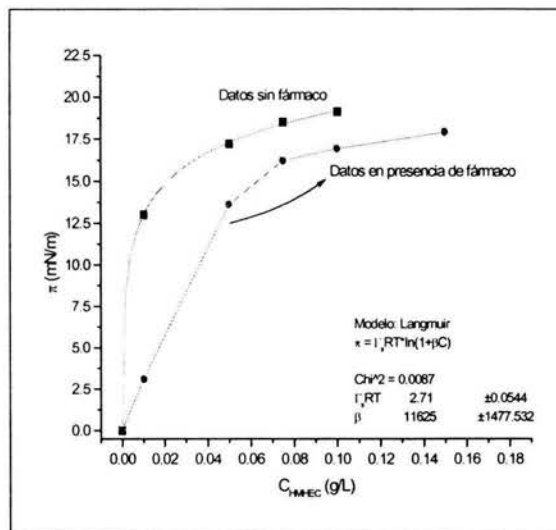
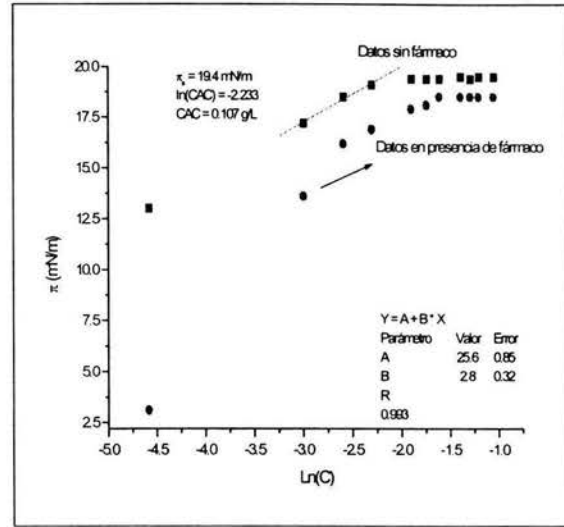
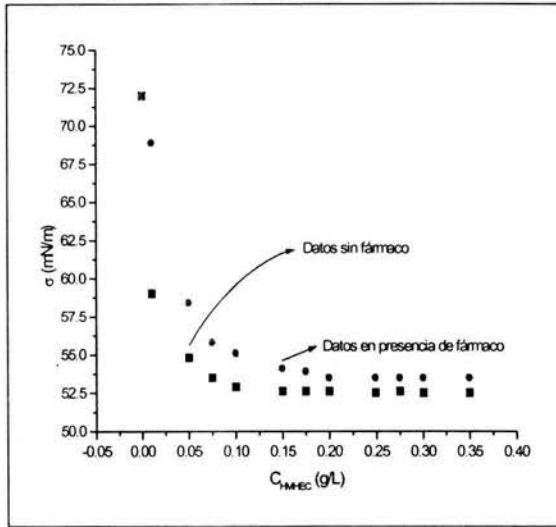


CORRIDA 5

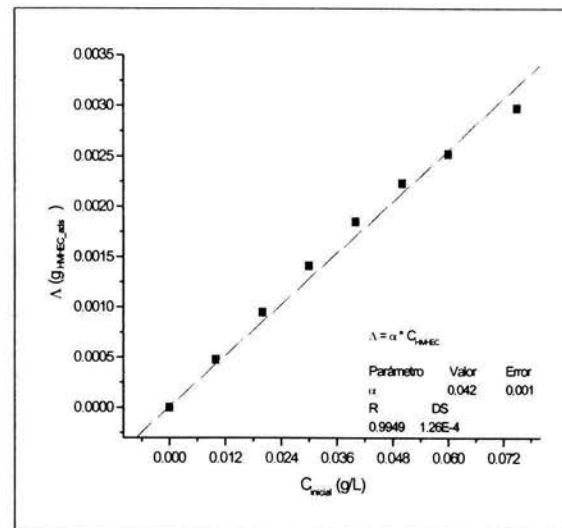
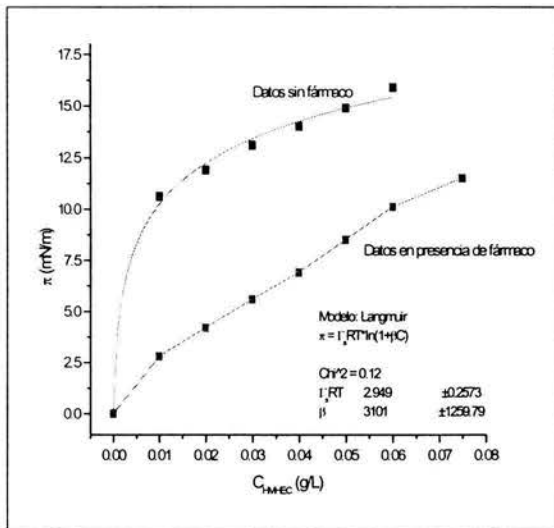
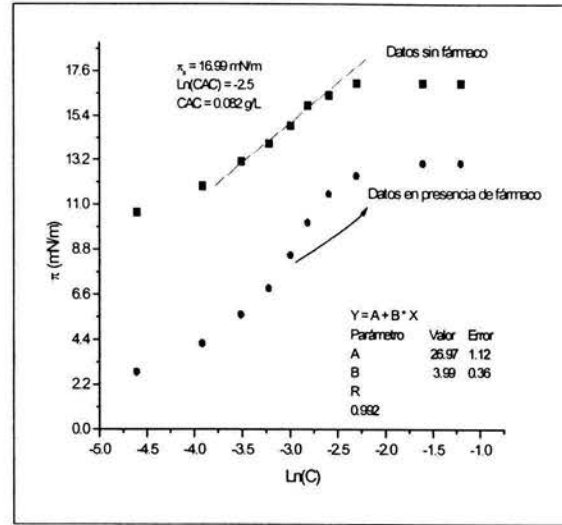
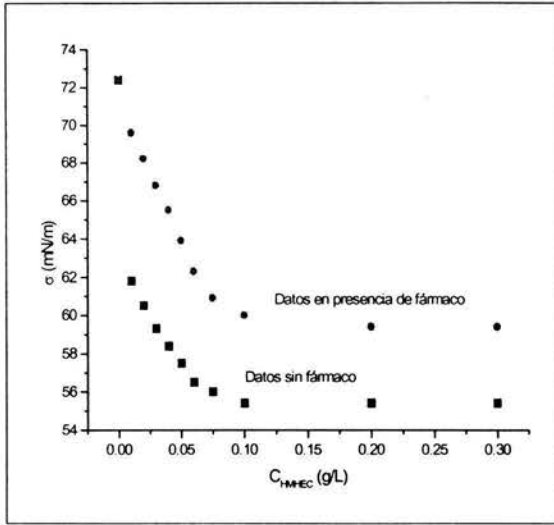


CORRIDA 6

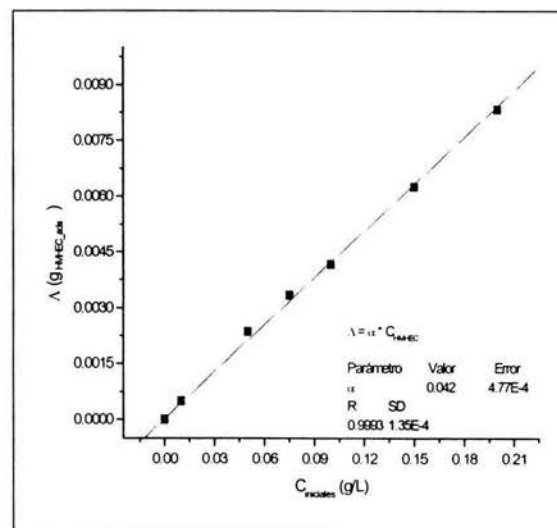
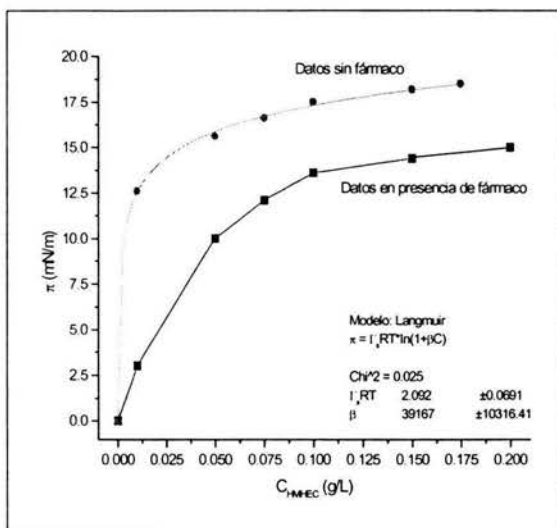
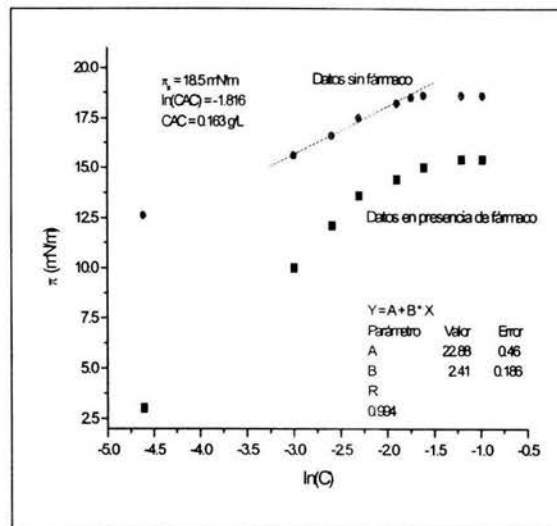
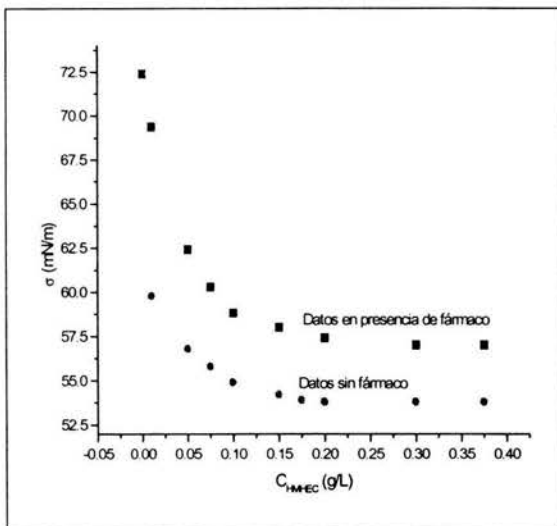
ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA



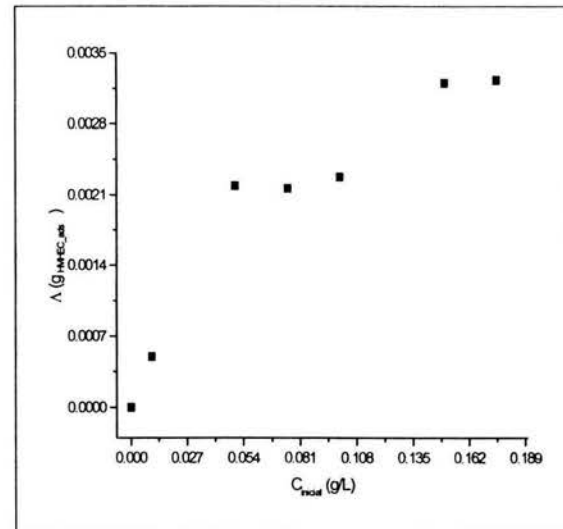
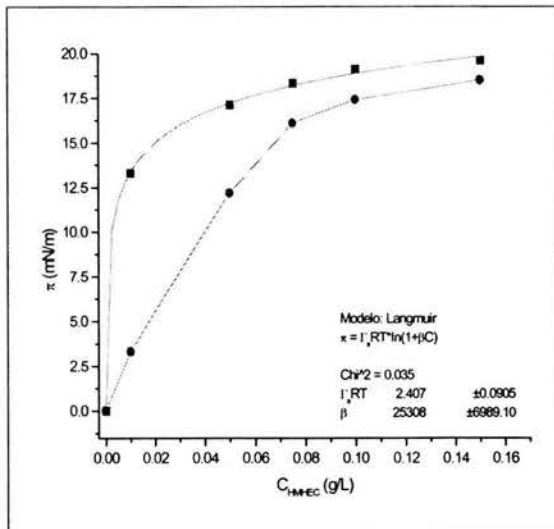
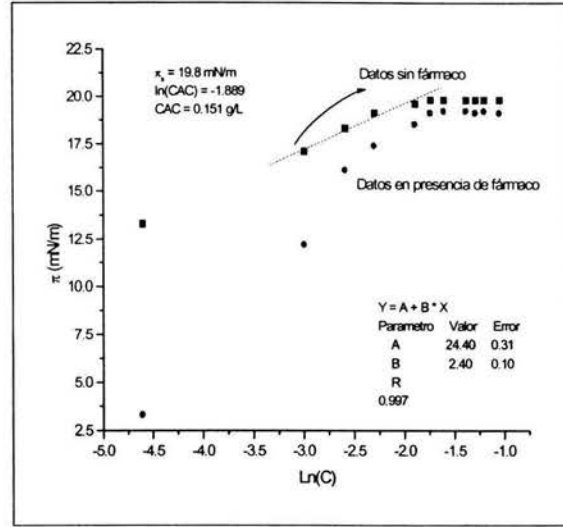
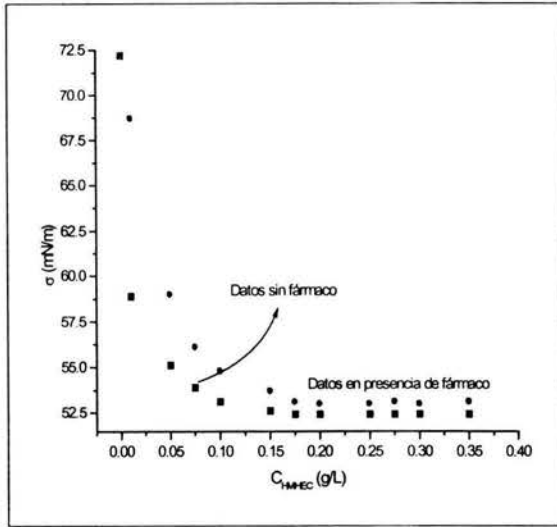
CORRIDA 7



CORRIDA 8



CORRIDA 9



CORRIDA 10



Corrida 1

C_{HMHEC} (g/L)	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{\text{fármaco}}$ (mN/m)	$\pi_{\text{fármaco}}$ (mN/m)
0	72.4	0	72.4	0
0.01	59.8	12.6	68.5	3.9
0.05	56.0	16.4	60.5	11.9
0.075	55.2	17.2	57.9	14.5
0.1	54.6	17.8	56.6	15.8
0.15	54.1	18.3	55.6	16.8
0.175	53.9	18.5	55.5	16.9
0.2	53.7	18.7	55.4	17.0
0.25	53.7	18.7	55.4	17.0
0.275	53.7	18.7	55.4	17.0
0.3	53.7	18.7	55.4	17.0

Corrida 2

C_{HMHEC} (g/L)	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{\text{fármaco}}$ (mN/m)	$\pi_{\text{fármaco}}$ (mN/m)
0	72.2	0	72.2	0
0.01	61.6	10.6	69.5	2.7
0.02	59.9	12.3	67.9	4.3
0.03	59.0	13.2	66.5	5.7
0.04	58.0	14.2	64.9	7.3
0.05	57.3	14.9	63.2	9.0
0.06	56.5	15.7	61.4	10.8
0.075	55.9	16.3	59.2	13.0
0.1	55.3	16.9	58.4	13.8
0.2	55.3	16.9	58.0	14.2
0.3	55.2	17.0	58.0	14.2



Corrida 3

C_{HMHEC} (g/L)	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{\text{fármaco}}$ (mN/m)	$\pi_{\text{fármaco}}$ (mN/m)
0	72.3	0	72.3	0
0.01	59.6	12.7	69.6	2.7
0.05	56.7	15.6	62.3	10
0.075	55.6	16.7	59.1	13.2
0.1	54.6	17.7	57.5	14.8
0.15	53.8	18.5	55.9	16.4
0.175	53.5	18.8	55.2	17.1
0.2	53.5	18.8	54.8	17.5
0.25	53.5	18.8	54.4	17.9
0.275	53.5	18.8	54.1	18.2
0.3	53.6	18.7	54.1	18.2
0.35	53.5	18.8	54.1	18.2
0.375	53.5	18.8	54.1	18.2

Corrida 4

	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{\text{fármaco}}$ (mN/m)	$\pi_{\text{fármaco}}$ (mN/m)
0	72.4	0	72.4	0
0.01	59.6	12.8	68.4	4.0
0.05	57.1	15.3	--	--
0.075	55.9	16.5	60.4	12.0
0.1	54.8	17.6	58.9	13.5
0.15	54.1	18.3	58.0	14.4
0.2	54.0	18.4	57.1	15.3
0.3	54.0	18.4	56.8	15.6



Corrida 5

C_{HMHEC} (g/L)	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{fármaco}$ (mN/m)	$\pi_{fármaco}$ (mN/m)
0	72.4	0	72.4	0
0.01	59.5	12.9	68.5	3.9
0.05	55.2	17.2	59.8	12.6
0.075	53.9	18.5	56.9	15.5
0.1	53.4	19.0	56.0	16.4
0.15	53.3	19.1	56.0	16.4
0.175	53.3	19.1	56.0	16.4
0.2	53.3	19.1	55.9	16.5
0.245	53.2	19.2	55.9	16.5
0.275	53.3	19.1	56.0	16.4
0.3	53.2	19.2	55.9	16.5

Corrida 6

C_{HMHEC} (g/L)	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{fármaco}$ (mN/m)	$\pi_{fármaco}$ (mN/m)
0	72.2	0	72.2	0
0.01	60.4	11.8	69.1	3.1
0.05	56.4	15.8	60.0	12.2
0.075	55.7	16.5	57.2	15.0
0.1	55.2	17.0	55.7	16.5
0.15	54.2	18.0	55.3	16.9
0.175	53.9	18.3	55.1	17.1
0.2	54.0	18.2	55.0	17.2
0.25	54.0	18.2	54.9	17.3
0.275	53.9	18.3	55.0	17.2
0.3	54.0	18.2	54.9	17.3
0.375	53.9	18.3	54.8	17.4



Corrida 7

C_{HMHEC} (g/L)	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{\text{fármaco}}$ (mN/m)	$\pi_{\text{fármaco}}$ (mN/m)
0	72	0	72.0	0
0.01	59.0	13.0	68.9	3.1
0.05	54.8	17.2	58.4	13.6
0.075	53.5	18.5	55.8	16.2
0.1	52.9	19.1	55.1	16.9
0.15	52.6	19.4	54.1	17.9
0.175	52.6	19.4	53.9	18.1
0.2	52.6	19.4	53.5	18.5
0.25	52.5	19.5	53.5	18.5
0.275	52.6	19.4	53.5	18.5
0.3	52.5	19.5	53.5	18.5
0.35	52.5	19.5	53.5	18.5

Corrida 8

C_{HMHEC} (g/L)	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{\text{fármaco}}$ (mN/m)	$\pi_{\text{fármaco}}$ (mN/m)
0	72.4	0	72.4	0
0.01	61.8	10.6	69.6	2.8
0.02	60.5	11.9	68.2	4.2
0.03	59.3	13.1	66.8	5.6
0.04	58.4	14.0	65.5	6.9
0.05	57.5	14.9	63.9	8.5
0.06	56.5	15.9	62.3	10.1
0.075	56.0	16.4	60.9	11.5
0.1	55.4	17.0	60.0	12.4
0.2	55.4	17.0	59.4	13.0
0.3	55.4	17.0	59.4	13.0



Corrida 9

C_{HMHEC} (g/L)	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{\text{fármaco}}$ (mN/m)	$\pi_{\text{fármaco}}$ (mN/m)
0	72.4	0	72.4	0
0.01	59.8	12.6	69.4	3.0
0.05	56.8	15.6	62.4	10.0
0.075	55.8	16.6	60.3	12.1
0.1	54.9	17.5	58.8	13.6
0.15	54.2	18.2	58.0	14.4
0.175	53.9	18.5	--	--
0.2	53.8	18.6	57.4	15.0
0.3	53.8	18.6	57.0	15.4
0.375	53.8	18.6	--	--

Corrida 10

C_{HMHEC} (g/L)	σ (mN/m)	π (mN/m)	$\sigma_{\text{fármaco}}$ (mN/m)	$\pi_{\text{fármaco}}$ (mN/m)
0	72.2	0	72.2	0
0.01	58.9	13.3	68.7	3.3
0.05	55.1	17.1	59.0	12.2
0.075	53.9	18.3	56.1	16.1
0.1	53.1	19.1	54.8	17.4
0.15	52.6	19.6	53.7	18.5
0.175	52.4	19.8	53.1	19.1
0.2	52.4	19.8	53.0	19.2
0.25	52.4	19.8	53.0	19.2
0.275	52.4	19.8	53.1	19.1
0.3	52.4	19.8	53.0	19.2
0.35	52.4	19.8	53.1	19.1



BIBLIOGRAFÍA

1. Lourdes Isabel Espino Hernández. "Dispersión de bióxido de titanio en medio acuoso". Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM (1997).
2. Oscar Torreblanca Cruz. "Polimerización en emulsión y termodinámica de tensoactivos en solución: agua-acetato de vinilo-emulsificante(s)". Tesis de Maestría. Facultad de Química. UNAM (2003).
3. Samorjai G. A. "Fundamentos de química de superficies". Edit. Alambra. 1ª Ed española 1975.
4. Arthur W. Adamson. "Physical Chemistry of Surfaces". John Wiley & Sons. 1982.
5. Holmberg K., Jönson B, Kronberg B. "Surfactants and polymers in aqueous solution". 2ª edición. John Wiley & Sons. Inglaterra, 2003.
6. L. M. Zhang. "Cellulosic associative thickeners". Carbohydrate Polymers. 45 (2001) 1-10.
7. Yamanaka Yoko, Esumi Kunito. "Adsorption of hydroxyethylcellulose or hydrophobically modified cellulose and anionic surfactant from their binary mixtures on particles". Colloids and Surfaces A. 122 (1997) 121-123.
8. W. K. Ng, K. C. Tam, R. D. Jenkins. "Rheological properties of methacrylic acid/ethyl acrylate co-polymer: comparison between an unmodified and hydrofobically modified sistem". Polymer. 42 (2001) 249-259.
9. S. Dai, K. C. Tam, R. D. Jenkins. "Aggregation behavior of methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer in dilute solutions". European Polymer Journal. 36 (2000) 2671-2677.



10. W. P. Seng, K. C. Tam, R. D. Jenkins. "Rheological properties of model alkali-soluble associative (HASE) polymer in ionic and non-ionic surfactant solutions". *Colloids and Surfaces A*. 154 (1999) 365-382.
11. H. Tan, K. C. Tam, V. Tirtaatmadja, R. D. Jenkins, D. R. Bassett. "Extensional properties of model hydrophobically modified alkali-soluble associative (HASE) polymer solutions". *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. 92 (2000) 167-185.
12. J. Edward Glass. "adsorption of hydrophobically-modified, ethoxylated urethane thickeners on latex and titanium dioxide disperse phases". *Advances in Colloid and Interface Science*. 79 (1999) 123-148.
13. J. Edward Glass. "The effects of associative thickener on dispersions". North Dakota State University, Polymers and Coatings Department. 1999.
14. Luiz Roberto Eiger. "Cellosize hydroxyethyl cellulose as a protective colloid and thickener for latex paints". Union Carbide de Brasil.
15. Rolf Andreas Lauten, Anna-Lena Kjoniksen, Bo Nyström. "Adsorption and desorption of unmodified and hydrophobically modified ethyl(hydroxyethyl)cellulose on polystyrene latex particles in the presence of ionic surfactants using dynamic light scattering". *Langmuir*. 16 (2000) 4478-4484.
16. Daniel W. Verstrat. "Formulating with associative rheology modifiers". Alco Chemical.
17. Natrosol Plus (folleto), Grade 330. Modified hydroxyethylcellulose. Hercules.
18. E. Bednarek, W. Bocian, J. C. Dobrowolski, L. Kozerski. "The conformation of naproxen anion studied by HNMR and theoretical methods". *Journal of Molecular Structure*. 559 (2001) 369-377.



19. G. A. Pozarnsky, E. Matijevic. "Preparation of monodisperse colloids of biologically active compounds: Naproxen". *Colloids and Surfaces*. 125 (1997) 47-52.
20. Ifat Katzhendler, Karsten Mäder, Michael Friedman. "Structure and hydration properties of hydroxypropyl methylcellulose matrices containing naproxen and naproxen sodium". *International Journal of Pharmaceutics*. 200 (2000) 161-179.
21. David L. Tomasko, Michael T. Timko. "Tailoring of specific interaction to modify the morphology of naproxen". *Journal of Crystal Growth*. 205 (1999) 233-243.
22. Paul Bandfiel, John Carothers, Phillip Nguyen. "Naproxen, naproxen sodium and naproxen betainate sodium monohydrate salts". *Pharmaceutics I*. Abril 2001.
23. Fredrik Carlsson, Ulla Elofsson, Thomas Arnebrant, Marin Malmsten. "Interactions between local anaesthetic agents and poly(n-isopropyl acrylamide) through phase behavior, surface tension and adsorption measurement". *Journal of Colloid and Interface Science*. 233 (2001) 320-328.
24. Luis Miguel Trejo Candelas. "Estudio termodinámico de la agregación de anfífilos no iónicos en agua y disolventes no polares". Tesis Doctoral. UNAM. Facultad de Química (1995).
25. Efrén Hernández Baltazar. "Propiedades de polímeros asociativos y su comportamiento durante la liberación de fármacos". Tesis Doctoral. Facultad de Química (ref. a publicar). UNAM (2004).
26. Milton J. Rosen. "Systematic analysis of surface-active agents". New York: Interscience Publishers.
27. A. Miriam Novelo Torres, Jesús Gracia Fadrique. "Concentración micelar crítica mediante la ecuación de adsorción de Gibbs". *Educación Química* (ref. a publicar). UNAM (Enero 2005).



28. Efrén Hernández, Jesús Gracia Fadrique. "Surface properties of an associative álcali soluble polymer (Acrisol TT-935)". *Colloids and Surfaces A*. 238 (2004) 113-122.
29. Lehninger, Nelson, Cox. "Principios de bioquímica". Ediciones Omega. 2^a Edición. Barcelona (1995).