

**ESTUDIOS VISCOSIMÉTRICOS PARA EVALUAR EL FENÓMENO DE  
ASOCIACIÓN ENTRE EL EUDRAGIT E-100® MODIFICADO Y LA  
CARBAMAZEPINA EN MEDIO ACUOSO**

**ANGÉLICA ESTEFANIA BARRERA CONTRERAS**

**UNIVERSIDAD ICESI  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES  
SANTIAGO DE CALI, VALLE**

**2014**

**ESTUDIOS VISCOSIMÉTRICOS PARA EVALUAR EL FENÓMENO DE  
ASOCIACIÓN ENTRE EL EUDRAGIT E-100® MODIFICADO Y LA  
CARBAMAZEPINA EN MEDIO ACUOSO**

**ANGÉLICA ESTEFANIA BARRERA CONTRERAS**

**PROYECTO DE GRADO**

**ASESOR: CONSTAIN SALAMANCA MEJÍA Ph.D**

**UNIVERSIDAD ICESI**

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES**

**SANTIAGO DE CALI, VALLE**

**2014**

## CONTENIDO

LISTADO DE FIGURAS .....	1
LISTADO DE TABLAS .....	2
LISTADO DE GRÁFICAS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
OBJETIVOS.....	7
Objetivo General .....	7
Objetivos Específicos .....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO .....	10
Planteamiento del Problema y Pertinencia del Proyecto.....	10
MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE.....	11
Estado del Arte .....	11
Marco teórico.....	11
Los polímeros y sus aplicaciones farmacéuticas .....	11
Polímeros Eudragit®.....	13
Formación de los Ionómeros del Eudragit E-100.....	14
Reología .....	15
Estudios Viscosimétricos .....	16
Viscosimetría capilar.....	18
Transiciones Conformacionales.....	19
Aspectos Generales del Fármaco Modelo .....	20
METODOLOGÍA .....	22
1. Materiales .....	22
2. Métodos.....	22
Estandarización metodológica .....	22
Estudios viscosimétricos.....	24
MATRIZ DE MARCO LÓGICO .....	28
RESULTADOS .....	30
Estandarización metodológica.....	30
Estudios Viscosimétricos.....	33

1. Determinación de la viscosidad relativa de soluciones del fármaco modelo en agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4 .....	33
2. Determinación de la viscosidad relativa de soluciones ionoméricas en agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4 .....	34
3. Estudio viscosimétrico de la transición conformacional .....	35
4. Estudio viscosimétrico para evaluar el fenómeno de asociación entre el Clorhidrato de Eudragit E-100 y la carbamazepina en medio acuoso .....	36
5. Estimación de la viscosidad intrínseca del polímero .....	37
DISCUSIÓN .....	40
Estandarización metodológica.....	40
Estudios Viscosimétricos.....	40
CONCLUSIONES .....	46
RECOMENDACIONES .....	47
BIBLIOGRAFÍA .....	48
ANEXO 1. Determinación de la uniformidad de la temperatura en el baño termostato .....	51
Materiales y equipos .....	51
Ejecución de estudio .....	51
Resultados y discusión.....	51
ANEXO 2. Preparación de los sistemas buffer utilizados en el estudio .....	53
1. Preparación del buffer pH 1,2 y fuerza iónica 0,15M .....	53
2. Preparación del buffer pH 7,4 y fuerza iónica 0,15M .....	54
ANEXO 3. Tablas de los valores obtenidos para el tiempo de escurrimiento y la viscosidad relativa en el estudio de viscosimetría capilar .....	56

## LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del copolímero del Eudragit E-100 (Evonik, Technical Information, 2012).....	14
Figura 2. Ionización del sistema polimérico Eudragit E100® en medio ácido. ....	15
Figura 3. Conformación extendida del polímero en solución acuosa. (Salamanca, C.H, 2011).....	19
Figura 4. Forma ovillada del polímero en solución acuosa. (Salamanca, C.H, 2011).....	20
Figura 5. Fórmula estructural de la Carbamazepina (DrugBank, 2005).....	20

## LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Matriz de Marco Lógico. ....	28
Tabla 2. Datos obtenidos de los tiempos de escurrimiento del agua en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ). ....	30
Tabla 3. Datos obtenidos de los tiempos de escurrimiento del buffer pH 1,2 en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ). ....	31
Tabla 4. Datos obtenidos de los tiempos de escurrimiento del buffer pH 7,4 en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ). ....	31
Tabla 5. Datos obtenidos del tiempo de escurrimiento del agua en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) Y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ) evaluados durante tres días diferentes. ....	32
Tabla 6. Datos obtenidos del tiempo de escurrimiento del sistema buffer pH 1,2 en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ) evaluados durante tres días diferentes. ....	32
Tabla 7. Datos obtenidos del tiempo de escurrimiento del buffer pH 7,4 en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ) evaluados durante tres días diferentes. ....	32
Tabla 8. Ubicación de los termómetros en el baño termostato. ....	51
Tabla 9. Datos obtenidos para los valores de temperatura reportados por tres termómetros acoplados a un baño termostato. ....	52
Tabla 10. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas de los solventes puros. ....	56
Tabla 11. Valores para los tiempos de escurrimiento de soluciones del fármaco modelo en agua. ....	56
Tabla 12. Valores de viscosidad relativa de soluciones del fármaco modelo en agua. ....	57
Tabla 13. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento de soluciones de carbamazepina en buffer pH 1,2. ....	57
Tabla 14. Valores obtenidos de las viscosidades relativas de soluciones de carbamazepina en buffer pH 1,2. ....	58
Tabla 15. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento de soluciones de carbamazepina en buffer pH 7,4. ....	58
Tabla 16. Valores obtenidos de las viscosidades relativas de soluciones de carbamazepina en buffer pH 7,4. ....	59
Tabla 17. Valores para los tiempos de escurrimiento de soluciones poliméricas en agua. ....	60
Tabla 18. Valores obtenidos para la viscosidad relativa de soluciones poliméricas en agua. ....	61
Tabla 19. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento de soluciones de polímero en buffer pH 1,2. ....	62
Tabla 20. Valores obtenidos para las viscosidades relativas de soluciones de polímero en buffer pH 1,2. ....	63
Tabla 21. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento de soluciones de	

polímero en buffer pH 7,4. ....	64
Tabla 22. Valores obtenidos para las viscosidades relativas de soluciones de polímero en buffer pH 7,4. ....	65
Tabla 23. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución iónica 10000mg/L en función del pH.....	66
Tabla 24. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución iónica 5000mg/L en función del pH. ....	67
Tabla 25. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución iónica 1500mg/L en función del pH. ....	68
Tabla 26. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución iónica 700mg/L en función del pH. ....	69
Tabla 27. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución iónica 300mg/L (s) en función del pH. ....	70
Tabla 28. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución iónica 75mg/L en función del pH. ....	71
Tabla 29. Valores obtenidos para los tiempos de Escurrimiento de la solución iónica con el fármaco modelo a diferentes valores de pH. ....	72
Tabla 30. Valores obtenidos para la viscosidad relativa de la solución iónica con el fármaco modelo a diferentes valores de pH. ....	72
Tabla 31. Valores obtenidos para los tiempos de Escurrimiento de la solución con el fármaco modelo a diferentes valores de pH.....	73
Tabla 32. Valores obtenidos para la viscosidad relativa de la solución con el fármaco modelo a diferentes valores de pH. ....	73

## LISTADO DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Datos obtenidos para los valores de viscosidad relativa de un set de soluciones de carbamazepina por medio de una metodología de viscosimetría capilar. ◇ Agua, □ Buffer pH 1.2, 0.15 M y △ Buffer pH 7.4, 0.15 M. ....	34
Gráfica 2. Datos obtenidos para los valores de viscosidad relativa de varias soluciones ionoméricas por medio de una metodología de viscosimetría capilar. ◇ Agua, □ Buffer pH 1.2, 0.15 M y △ Buffer pH 7.4, 0.15 M. ....	35
Gráfica 3. Datos obtenidos para los valores de viscosidad relativa de diferentes soluciones ionoméricas a valores de pH del medio 2, 4, 6, 8 y 10. ◇ 1000mg/L, □ 5000mg/L, △ 1500mg/L, × 700mg/L, * 300mg/L, O 75mg/L. ....	36
Gráfica 4. Datos obtenidos para los valores de viscosidad relativa de la solución ionomérica, de la solución de carbamazepina y de la solución ionomérica + carbamazepina respecto al pH del medio. ◇ Polímero + carbamazepina, □ Carbamazepina y △ Polímero. ....	37
Gráfica 5. Relaciones de Huggins y Kraemer para el Eudragit E-100 modificado en medio acuoso. O Relación de Huggins y △ Relación de Kraemer. ....	38
Gráfica 6. Viscosidad Intrínseca del Eudragit E-100 modificado a partir de las ecuaciones de Tanglertpaibul-Rao. ◇ Modelo 1, □ Modelo 2 y △ Modelo 3. ....	39

## RESUMEN

Este proyecto pretendió evaluar el fenómeno de asociación química del material polimérico, Clorhidrato de Eudragit E-100, con un fármaco de referencia, como la carbamazepina, utilizando una metodología de viscosimetría capilar, previamente estandarizada. Para los ensayos se utilizó un viscosímetro capilar tipo Oswald o Ubbelohde, cuyo parámetro de medida experimental consistió en el tiempo de flujo o escurrimiento, que permitió determinar de forma indirecta los valores de viscosidad relativa de las soluciones poliméricas del Clorhidrato de Eudragit E-100 en presencia y ausencia del fármaco. Se evaluaron los tiempos de escurrimiento a condiciones de 37°C, y valores de pH correspondientes a 1,2; 2; 4; 6; 7,4; 8 y 10.

Se encontró que la estandarización del método presenta una apropiada repetibilidad y precisión intermedia. También, se obtuvo un efecto de la concentración y fuerza iónica del medio en las viscosidades relativas de las soluciones ionoméricas. Y se determinó la zona de transición conformacional del Clorhidrato de Eudragit E-100 respecto al pH del medio. Este hecho permitió obtener una marcada incidencia en el comportamiento reológico de las soluciones poliméricas en presencia y ausencia de carbamazepina, presumiendo con ello un potencial fenómeno de asociación polímero-fármaco. Se detectó además que la carbamazepina o fármaco modelo no afecta la viscosidad del sistema acuoso.

## ABSTRACT

This project intended to assess the phenomenon of chemical association of the polymeric material, Hydrochloride Eudragit E-100, with a reference drug, as carbamazepine, using a methodology of capillary viscometry, previously standardized. A capillary viscometer known as Oswald or Ubbelohde viscometer, whose experimental measurement parameter is the flow time, or run-time was used. The run-time values have an indirect relationship with the relative viscosity, thereby allowing for differences between the relative viscosities of the polymer solutions Hydrochloride Eudragit E-100 in the presence and absence of drug. The determination of the run-time values were taken at 37 ° C, and pH values corresponding to 1.2, 2, 4, 6, 7.4, 8, and 10.

We found that the standardized method showed a property repeatability and intermediate precision. Also, an effect of concentration and ionic strength of the medium in the relative viscosities of the ionomer solutions was obtained. And, a conformational transition phenomenon of Hydrochloride Eudragit E-100 in function of the pH of the medium was checked. This made possible to obtain a marked effect on the rheological behavior of the polymer solutions in the presence and absence of carbamazepine, thereby assuming a potential phenomenon of polymer-drug association. Moreover, we obtained that carbamazepine or model drug does not affect the viscosity of the aqueous media.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Evaluar el fenómeno de asociación entre el material polimérico, Clorhidrato de Eudragit E-100®, y un fármaco modelo, carbamazepina, en medio acuoso empleando técnicas viscosimétricas.

### **Objetivos Específicos**

1. Estandarizar las condiciones óptimas de funcionamiento del Viscosímetro de Oswald.
2. Determinar, comparar y analizar los valores de viscosidad relativa de las soluciones poliméricas en relación a las viscosidades de las soluciones de carbamazepina sola y de carbamazepina en presencia del polímero, a 37°C y valores de pH correspondientes a 1.2, 2.0, 4.0, 6.0, 7.4, 8.0 y 10.0 con valor de fuerza iónica de 0.15M.

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de un producto farmacéutico es un proceso que ocurre habitualmente en tres etapas fundamentales: investigación, transferencia tecnológica y desarrollo. Dentro de la etapa de investigación, los estudios de pre-formulación de tipo fisicoquímicos, son relevantes en la caracterización tanto de excipientes como de ingredientes farmacológicamente activos. Los estudios viscosimétricos forman parte de esta categoría, y suelen emplearse en la obtención de conocimiento reológico relevante de distintas matrices farmacéuticas. En este proyecto, se empleó una metodología de viscosimetría capilar para evaluar el fenómeno de asociación entre el Clorhidrato de Eudragit E-100 y un fármaco modelo, carbamazepina, en medio acuoso, usando el viscosímetro de Oswald o Ubbelohde.

El Eudragit E-100, material polimérico de interés en este proyecto, es un copolímero neutro que al ser sometido a un proceso de ionización, presenta una modificación química en su estructura, favoreciendo la formación de un sistema ionomérico (polímero iónico), denominado químicamente como Clorhidrato de Eudragit E-100. Dicha modificación, conlleva a que éste adquiera propiedades de hidrofiliidad, que le permiten ser soluble en medio acuoso, en virtud de los grupos ionizables formados a partir de la protonación en medio ácido. Además el polímero modificado presenta la capacidad potencial de asociar sustratos farmacológicos apolares o medianamente polares, mediante fenómenos de adsorción interfacial o asociación en la pseudo-fase polimérica, debido a transiciones conformacionales que pueden tener este tipo de polímeros.

De esta forma, los polímeros iónicos en solución pueden tener una conformación interna aleatoria, de forma ovillada, o una conformación interna de cadena extendida, en virtud del grado de repulsión entre las cadenas, asociado a las condiciones del medio como pH, fuerza iónica, presencia de un tercer componente etc. Este tipo de conformaciones poliméricas presenta un efecto importante en las condiciones reológicas del sistema. Si bien, en un régimen de estudio diluido, las cadenas de polímeros bajo una forma extendida tenderán a fluir con gran facilidad por lo que serán soluciones de baja viscosidad, mientras que las cadenas en forma ovillada serán soluciones que presentarán menor fluidez o mayor viscosidad. Lo contrario ocurre en un régimen de estudio concentrado, en el cual una transición hacia una conformación extendida conlleva a un sistema altamente viscoso, mientras que una transición hacia una conformación de ovillo permitirá un mayor flujo y en tanto una menor viscosidad.

La viscosidad de distintas soluciones poliméricas constituye un parámetro reológico que comúnmente se determina por medio del uso de viscosímetros. Los viscosímetros de tipo capilar como el viscosímetro de Oswald, suelen ser los más

utilizados. Para su estimación se deben tener en cuenta parámetros como temperatura, pH, concentración, fuerza iónica, entre otros.

Para la determinación de los valores de viscosidad de las soluciones del polímero de estudio en presencia y ausencia del fármaco modelo, inicialmente fue importante estandarizar las condiciones óptimas de funcionamiento del viscosímetro de Oswald, puesto que, de esta forma se garantizan resultados confiables y reproducibles. Posteriormente, fue posible la determinación de los tiempos de escurrimiento, como parámetro de medida experimental. A partir de los cuales se establecieron los valores de viscosidad relativa de tales soluciones. Estos valores fueron relacionados con el fenómeno de asociación entre el fármaco y la conformación del polímero en el solvente acuoso, permitiendo con esto el cumplimiento de los objetivos planteados en este proyecto de investigación.

## DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

### Planteamiento del Problema y Pertinencia del Proyecto

Una de las grandes áreas de investigación en el ámbito farmacéutico está relacionada con la obtención de nuevos excipientes farmacéuticos de tipo polimérico, para ser evaluados como potenciales sistemas matriciales de liberación modificada de fármacos, entre otros intereses. En este contexto, una caracterización fisicoquímica de los sistemas poliméricos en disolución se hace fundamental en las etapas de pre-formulación. De esta manera, los estudios viscosimétricos se convierten en una herramienta fisicoquímica útil en la evaluación de la asociación polímero-fármaco, dado que es una técnica simple y económica.

Debido a esto, el enfoque de este proyecto radica en el estudio fisicoquímico de un excipiente conocido comercialmente como Eudragit E-100®, un sistema polimérico derivado de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, el cual tras una modificación química exhibirá propiedades fisicoquímicas tales que permitirán una mayor solubilización en medio acuoso y su asociación con fármacos apolares, en este caso la carbamazepina. El fenómeno de asociación polímero-fármaco será evaluado utilizando estudios viscosimétricos, contribuyendo así en la caracterización fisicoquímica del Eudragit E-100® modificado, bajo el marco de una etapa básica de pre-formulación que conlleve posteriormente a etapas más aplicadas relacionadas con el diseño y formulación de formas farmacéuticas con perfiles de liberación modificada. Si el excipiente demuestra la potencialidad que se desea, contribuiría también a la solución de otro problema común en la industria farmacéutica, como lo es la carencia de excipientes óptimos para formulaciones de liberación modificada.

Hasta el día de hoy se han estudiado una gran variedad de polímeros con potencialidad en mejorar propiedades como liberación, disolución y estabilidad fisicoquímica de diferentes fármacos. Entre estos se destacan los polímeros de carácter anfifílico, pues poseen propiedades tensoactivas que permiten la formación de distintas clases de asociaciones, que pueden actuar como excelentes reservorios de fármacos específicos, destacándose los compuestos derivados de los óxidos de etileno y propileno y anhídrido maléico; así como los copolímeros de poli (ácido láctico-ácido glicólico) y poli (etilen-vinilacetato) (Wang, Fraizer, & Breng, 2002).

Ante esta situación y bajo el contexto del proyecto se buscó dar respuesta a la siguiente pregunta: ¿Permitirá el Eudragit E-100 modificado, la asociación del fármaco modelo y con ello una variación de la viscosidad del sistema polímero-carbamazepina en medio acuoso?

## MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

### Estado del Arte

Los datos bibliográficos existentes, hasta el día de hoy, a cerca de estudios reológicos para sistemas poliméricos en disolución, demuestran que los parámetros reológicos tales como valores de viscosidad y de deformación de corte o cizalla, resultan importantes en la caracterización molecular y como parámetro de calidad en términos técnicos de diseño, pre-formulación y formulación de fármacos y excipientes farmacéuticos. Creuzet et al utilizaron algunos estudios reométricos para la caracterización de los parámetros reológicos de sistemas de ácido hialurónico modificados hidrofólicamente en solución acuosa (Creuzet, Kadi, Rinaudo, & Auzély-Velty, 2006). Los estudios de viscosimetría capilar por su parte, resultan atractivos y populares para la estimación del peso promedio de distintos tipos de sistemas poliméricos. Parada et al determinaron el peso molecular promedio viscoso de quitosano a partir de la ecuación de Mark-Houwink, demostrando la calidad del polímero obtenido tras la modificación química de la quitina obtenida del exoesqueleto del camarón (Parada, Crespín, Miranda, & Katime, 2004). Sin embargo, con respecto al uso de la metodología viscosimétrica para la evaluación del grado de interacción polímero-sustrato farmacológico, los antecedentes existentes son escasos.

En este contexto, la actual propuesta investigativa consistió en evaluar la potencialidad del Clorhidrato de Eudragit® E-100, como sistema excipiente de preparados farmacéuticos, utilizando una metodología de viscosimetría capilar. Esperando que esté presente la capacidad de asociar sustratos farmacológicos orgánicos en la interfase polimérica, mejorando con ello la solubilidad del fármaco de referencia, y evidenciándose en un cambio de las características viscosimétricas de las soluciones ionoméricas en presencia y ausencia de esta. Con esto, se proporciona evidencia objetiva sobre la potencialidad aplicativa del sistema polimérico Clorhidrato de Eudragit E-100 en formulaciones de liberación modificada. Así como también se provee información objetiva sobre la utilidad de esta técnica para este tipo de fines.

### Marco teórico

#### ***Los polímeros y sus aplicaciones farmacéuticas***

Un polímero es un tipo particular de macromolécula, caracterizado por tener una unidad repetitiva a lo largo de su estructura, dicha unidad se conoce con el nombre de monómero. Cuando las unidades estructurales son idénticas este recibe el nombre de homopolímero, pero si procede de dos o más monómeros

recibe el nombre de copolímero. A su vez los copolímeros pueden categorizarse en función al tipo de reacción de copolimerización utilizada para su obtención en: copolímeros al azar, alternantes, en bloque y en injerto (Lopez, 2004).

Los copolímeros en bloque han mostrado alta potencialidad como excipientes en formulaciones farmacéuticas. Una de las características fundamentales que deben tener los copolímeros para ser utilizados en aplicaciones farmacéuticas, es que deben presentar dualidad en su polaridad (anfifilicidad), es decir, poseer propiedades tensoactivas que permitan la formación de distintas clases de asociaciones, tales como micelas y estructuras líquido cristalinas, que pueden actuar como excelentes vehículos de agentes farmacológicos al estar disueltos en medio acuoso.

Entre los copolímeros en bloque anfifílicos más utilizados en formulaciones farmacéuticas se encuentran los compuestos por bloques derivados de los óxidos de etileno (hidrofílicos) y de propileno (lipofílicos), a los que se conoce con el nombre genérico de Poloxamer y los nombres comerciales de Pluronic y Synperonic. Estos han mostrado potencial funcionalidad en la administración de fármacos anticancerígenos y liberación sostenida de principios activos por vía parenteral (Pascualli, Chiappetta, & Bregni, 2005). También se destacan propiedades interesantes de los copolímeros derivados del ácido láctico, anhídrido maléico y ácido acrílico, entre otros.

Entre las ventajas de estos polímeros se encuentran su bajo costo, biocompatibilidad a los preparados farmacéuticos y capacidad de aportar mejoría a las propiedades fisicoquímicas, farmacotécnicas y biofarmacéuticas de los principios activos con los que exhiban interacción.

En este orden de ideas, aquellos sistemas poliméricos con capacidad de solubilizarse en medios acuosos y de generar auto-organizaciones que permitan la asociación de agentes terapéuticos confiriéndoles propiedades biofarmacéuticas favorables, representan gran potencialidad como excipientes al momento de diseñar nuevas formas farmacéuticas eficaces.

Por otra parte, una estrategia para brindarle mejores propiedades anfipáticas a los sistemas poliméricos en solución acuosa, consiste en adicionar grupos funcionales hidrofóbicos que permitan obtener poli-electrolitos con propiedades tensoactivas similares a la de los agentes surfactantes convencionales (TANFORD & WILEY, 1998). Los poli-electrolitos son un grupo de polímeros solubles en agua, cuyos monómeros pueden perder iones y pasar a ser eléctricamente cargados, favoreciéndose las interacciones ión-dipolo en el medio acuoso. Los iones que se desprenden reciben el nombre de contraiones y los polímeros pueden ser clasificados como aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos, dependiendo del tipo de carga que se genere sobre la cadena del polímero.

En general, estos polímeros característicos han generado gran interés y aplicabilidad industrial, por ejemplo algunos polímeros solubles en agua, tales como carboximetilcelulosa, goma xantana, poliacrilamidas y poliacrilamidas modificadas, son utilizados como aditivos en muchas etapas del proceso de perforación, producción, transporte y procesamiento del petróleo (Fernandez, Polímeros en Solución y Aplicación de Polímeros en la Industria Petrolera, 2011).

En un contexto farmacéutico y de interés especial dentro de este proyecto, se encuentra el estudio de sistemas polielectrolitos de la familia comercialmente conocida como Eudragit®. Los cuales han evidenciado importantes propiedades que los han hecho eficaces en el desarrollo y diseño de formulaciones farmacéuticas novedosas.

### ***Polímeros Eudragit®***

Los polímeros Eudragit® (Poli-metacrilatos) son copolímeros al azar que derivan de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con propiedades fisicoquímicas determinadas por sus grupos funcionales (Evonik, 2011). Tales propiedades han llevado a que estos sean usados ampliamente en diferentes áreas industriales, por ejemplo, se han empleado en dispositivos electrónicos, componentes ópticos, pinturas y en sistemas farmacéuticos como excipientes de liberación modificada (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Los copolímeros Eudragit® de interés farmacéutico, resultan atractivos en virtud de su estabilidad química, compatibilidad con otros materiales y una considerable variedad de tipos disponibles comercialmente, con diferentes propiedades de solubilidad, permeabilidad y forma física. Son biocompatibles y farmacológicamente inertes, además de ser bien tolerados por la piel y las mucosas (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Actualmente, los Eudragit® forman parte de distintas especialidades farmacéuticas disponibles en el mercado, por ejemplo comprimidos recubiertos de omeprazol (Astra-Zeneca), diltiazem(Aventis), y mesalazina(GlaxoSmithKline), incorporan en su formulación Eudragit LD30D-55, Eudragit RS30D y Eudragit L respectivamente (Lira de Sá Barreto, 2009).

La gran variedad de los Poli-metacrilatos pueden clasificarse en dos categorías: aquellos solubles en fluidos gástricos por la formación de sales (L, S, FS y E) permitiendo la liberación del IFA (ingrediente farmacológicamente activo) en forma dependiente del pH y aquellos insolubles pero permeables en fluido gástrico (RS, RL y NE), que permiten una liberación controlada del IFA por hinchamiento de forma independiente del pH. Entre sus aplicaciones vale la pena destacar su papel como materiales de recubrimiento en tabletas y pellets para el enmascaramiento del sabor, resistencia a fluido gástrico y liberación controlada o sostenida de fármacos (Evonik, 2011).

La versatilidad de estos copolímeros se basa en diferencias en sus pesos moleculares y composición monomérica, dado que aunque presenten el mismo esqueleto molecular, difieren en los grupos funcionales, siendo esto determinante para clasificarlos como aniónicos, catiónicos y neutros.

El sistema polimérico Eudragit E (E100, E12,5 y EPO), cuyo nombre químico es poli (butilmetacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1), corresponde a un polimetacrilato de tipo neutro, soluble a pH digestivo y usado ampliamente para el enmascaramiento organoléptico de formas farmacéuticas sólidas orales (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Cuando estos sistemas se encuentran en medios acuosos acidulados, tienen la capacidad de adquirir carga positiva en su grupo funcional dimetilaminoetil, formando así macro-estructuras catiónicas con la propiedad de generar interacciones electrostáticas con moléculas iónicas de carga opuesta, generando lo que se conoce como complejo de asociación iónica polímero-fármaco o bien complejos de asociación electrostática polímero-fármaco, para el caso en que la molécula de carga opuesta se trate de un ingrediente farmacológicamente activo.

El copolímero Eudragit E100 mostrado a continuación es el sistema polimérico de interés para esta investigación:

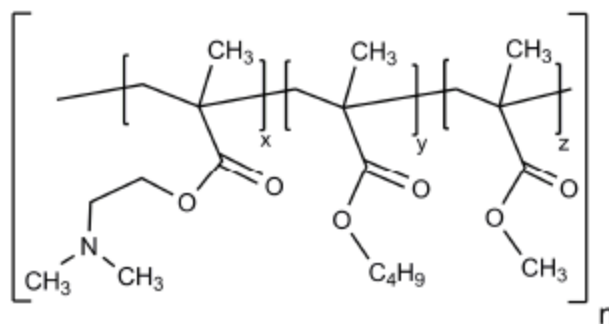
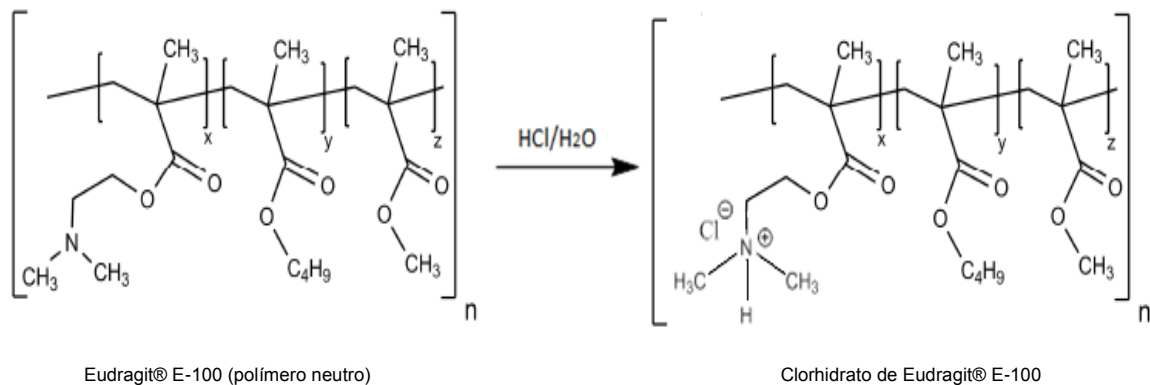


Figura 1. Estructura química del copolímero del Eudragit E-100 (Evonik, Technical Information, 2012).

### **Formación de los Ionómeros del Eudragit E-100**

El Eudragit E-100 modificado figura como el material polimérico de interés en este proyecto. La metodología para su obtención fue estandarizada por estudiantes del grupo de Investigación de Físicoquímica Farmacéutica de la Universidad Icesi, y consistió en una protonación en medio acidulado para generar la forma ionizada del polímero, confiriéndole con esto propiedades de solubilidad o hidrofiliicidad en medio acuoso. Para esto se utilizó como material de partida el Eudragit E-100 y se hizo reaccionar en cantidad equimolar con soluciones acuosas de HCl concentradas. A continuación se ilustra el proceso de modificación química del Eudragit E-100, y de interés especial en este proyecto.



**Figura 2. Ionización del sistema polimérico Eudragit E100® en medio ácido.**

### **Reología**

La reología es la rama física que se ocupa de la deformación y el flujo de la materia (Vila Jato, 1997). Las propiedades de flujo influyen en cada una de las etapas de un proceso de desarrollo farmacéutico, como el llenado, el mezclado, el envasado y la remoción del producto desde su contenedor (Lee, Venkat, & Lee, 2009).

Desde el punto de vista reológico los sistemas son sólidos si conservan su forma y volumen, líquidos si conservan su volumen y gases si ni su volumen ni su forma permanecen constantes cuando se aplican fuerza sobre ellos. Los sólidos ideales se deforman cuando se les aplica tensiones pero recuperan completamente su forma original cuando estas tensiones cesan. Esa capacidad de recuperar su forma se denomina elasticidad. De manera similar, los líquidos pueden ser comprimidos hasta volúmenes bastante pequeños pero recuperan su volumen original cuando se elimina la presión. Este comportamiento de fluidos o líquidos recibe el nombre de comportamiento viscoso o plástico (Gennaro, 2003).

La gran mayoría de productos farmacéuticos forman parte de esta última categoría. Y tendrán diferentes propiedades de deformación o flujo dependiendo de la relación entre la fuerza y velocidad de corte o cizalla (Vila Jato, 1997). El parámetro reológico obtenido de esta relación se conoce como viscosidad y está representada matemáticamente por la ley de viscosidad de Newton.

Los polímeros, por su parte, modifican la reología de un líquido debido a su alto peso molecular. Además de los enredos entre cadenas y las interacciones polímero-disolvente. Su comportamiento en solución se puede predecir considerando la estructura química y el volumen hidrodinámico (volumen ocupado por la cadena solvatada). Por lo general, las soluciones acuosas de los polímeros solubles en agua muestran comportamiento pseudoplástico. Esto significa que la viscosidad disminuye al aumentar la velocidad de cizallamiento (Fernandez, Polímeros en Solución y Aplicación de Polímeros en la Industria Petrolera, 2011).

### **Estudios Viscosimétricos**

Los materiales poliméricos como componentes en formulaciones farmacéuticas generan una notable influencia en lo que respecta a sus características reológicas, siendo la viscosidad un parámetro indispensable a evaluar en tales productos.

La viscosidad de un sistema depende de la estructura química del polímero, de sus interacciones con el solvente y del peso molecular. Normalmente, una macromolécula o polímero disperso en un disolvente, adquiere un volumen hidrodinámico por lo que la viscosidad del sistema aumenta. En el caso de poli-electrolitos las características reológicas no solo dependerán del peso molecular, sino también de la distribución de carga iónica en la cadena polimérica (Fernandez, 2011).

La viscosimetría de un sistema polimérico en solución evalúa la habilidad intrínseca que tiene un material polimérico de aumentar la viscosidad de un disolvente a una temperatura específica. Además se encuentra asociado a la forma y tamaño de las moléculas poliméricas en solución y al grado de interacción polímero-disolvente. Desde un punto de vista fisicoquímico esto último resulta importante y de interés especial en la investigación, ya que un polímero iónico presenta cambios conformacionales en su estructura una vez interacciona con otras moléculas. Dichos cambios conformacionales, es decir, el paso de una conformación extendida a una conformación ovillada al azar o viceversa a causa de un compuesto farmacológico, tendrán gran influencia en las características reológicas del sistema permitiendo la evaluación del grado de interacción fármaco-polímero en disolución.

La viscosidad de una solución polimérica en un régimen diluido, es determinada relativa a la viscosidad del disolvente, lo que matemáticamente se expresa como:

Viscosidad relativa ( $\eta_r$ ):

$$\eta_r = \frac{\eta}{\eta_0} = \frac{t_r \rho_{sln}}{t_r^0 \rho_{slt}} \quad (Ec. 1)$$

Donde  $\eta$ ,  $t_r$ , y  $\rho_{sln}$  son la viscosidad, el tiempo de escurrimiento y la densidad de la solución polimérica, mientras que  $\eta_0$ ,  $t_r^0$ , y  $\rho_{slt}$  son la viscosidad, el tiempo de escurrimiento y la densidad del solvente puro, respectivamente. Obsérvese que la viscosidad relativa es adimensional.

Otras formas de expresar la viscosidad de soluciones poliméricas se expresan a continuación:

Viscosidad específica ( $\eta_{sp}$ ):

$$\eta_{sp} = \eta_r - 1 \quad (Ec. 2)$$

Viscosidad reducida ( $\eta_{red}$ ):

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{C} \quad (Ec. 3)$$

Donde C es la concentración del polímero. Esta forma de expresión de la viscosidad corresponde a una medida de la habilidad del polímero para aumentar la viscosidad de un solvente.

Viscosidad Inherente ( $\eta_{inh}$ ):

$$\eta_{inh} = \frac{\ln \eta_r}{C} \quad (Ec. 4)$$

Se sabe que en solución las moléculas de polímero generan interacciones intermoleculares. Para eliminar las interacciones es necesario extrapolar a concentración cero para obtener la viscosidad inherente y reducida, comúnmente conocida como viscosidad intrínseca, mostrada a continuación:

Viscosidad Intrínseca:

$$[\eta] = \left( \frac{\eta_{sp}}{C} \right)_{C \rightarrow 0} = \left( \frac{\ln \eta_r}{C} \right)_{C \rightarrow 0} \quad (Ec. 5)$$

La viscosidad intrínseca  $[\eta]$  mide la habilidad de una molécula de polímero para aumentar la viscosidad de un disolvente en ausencia de interacciones intermoleculares.

Existen dos ecuaciones comunes para evaluar la viscosidad intrínseca conocidas como las ecuaciones de Huggins y Kraemer, las cuales se describen a continuación (Donati & Paoletti, 2009):

Ecuación de Huggins:

$$\left( \frac{\eta_{sp}}{C} \right) = [\eta]_H + K_H [\eta]_H^2 C \quad (Ec. 6)$$

Ecuación de Kraemer:

$$\left( \frac{\ln \eta_r}{C} \right) = [\eta]_K - K_K [\eta]_K^2 C \quad (Ec. 7)$$

Donde  $[\eta]_H$  y  $[\eta]_K$  representan la viscosidad intrínseca o índice límite de viscosidad, mientras que  $K_H$  y  $K_K$  son las constantes de Huggins y Kraemer

respectivamente.

Por otra parte, ese tipo de modelos matemáticos resultan útiles en la determinación del peso molecular promedio viscosimétrico ( $M_w$ ) de diferentes tipos de polímeros. Por ejemplo, para un biopolímero como el caso de alginatos se ha calculado experimentalmente la viscosidad intrínseca de soluciones diluidas del polímero utilizando la relación de Huggins o Kraemer; luego de determinada tal viscosidad se puede usar la relación MHS para determinar el peso molecular viscosimétrico del polímero en cuestión.

Relación MHS:

$$[\eta] = K(M_w)^a \quad (\text{Ec. 8})$$

Donde K y a, son constantes que varían según el polímero, en el caso de los alginatos el factor a es un parámetro que indica la extensión y conformación de las cadenas (Donati & Paoletti, 2009).

### ***Viscosimetría capilar***

La viscosidad es una propiedad distintiva de los fluidos, y está ligada a su resistencia al deformarse continuamente cuando se le somete a un esfuerzo de corte (Sánchez Hernández, 2008). Existen en el mercado diferentes métodos para determinar la viscosidad de líquidos o fluidos, destacándose los viscosímetros como los más comunes. Hay desde viscosímetros de tubo capilar, viscosímetros rotativos, viscosímetros de vidrio capilar, hasta viscosímetros de caída de esferas (Araujo Reyes, 2011). Entre estos, los viscosímetros de vidrio capilar son los instrumentos más utilizados.

El viscosímetro de vidrio capilar de Oswald o Ubbelohde, de interés especial en este proyecto, es un método muy utilizado para la medida de viscosidades relativas de líquidos puros, biológicos y especialmente para fluidos newtonianos. Este emplea una técnica bastante simple, y es muy fácil de utilizar. Su principal desventaja radica en que la medición de la viscosidad depende de la intervención humana, puesto que el tiempo de flujo o escurrimiento se determina a través de un cronómetro manual y las capacidades visuales del observador (Sánchez Hernández, 2008). En otras palabras, el viscosímetro de Oswald se encuentra sujeto a errores del operador, por lo que es un método que presenta una alta variabilidad intrínseca.

Por otra parte, el viscosímetro de vidrio capilar de Oswald o Ubbelohde, figura como un método útil y económico para la caracterización fisicoquímica de materiales poliméricos en disolución, debido a que permite determinar la viscosidad relativa de diferentes soluciones poliméricas a partir del parámetro

experimental conocido como tiempo de flujo o escurrimiento. Su funcionamiento se encuentra descrito en la sección metodológica.

### **Transiciones Conformationales**

Los poli-electrólitos en solución pueden tener fenómenos de transición conformational en función del pH del medio. Dichos cambios conformationales pueden tener un efecto indirecto sobre la viscosidad del sistema. De esta manera, el polímero podrá encontrarse en su forma de cadena extendida, si se encuentra en un medio donde priman las repulsiones electrostáticas de la cadena principal sobre las repulsiones hidrofóbicas entre las cadenas laterales y el medio acuoso, tal como se muestra en la figura 3 (Salamanca, 2007).

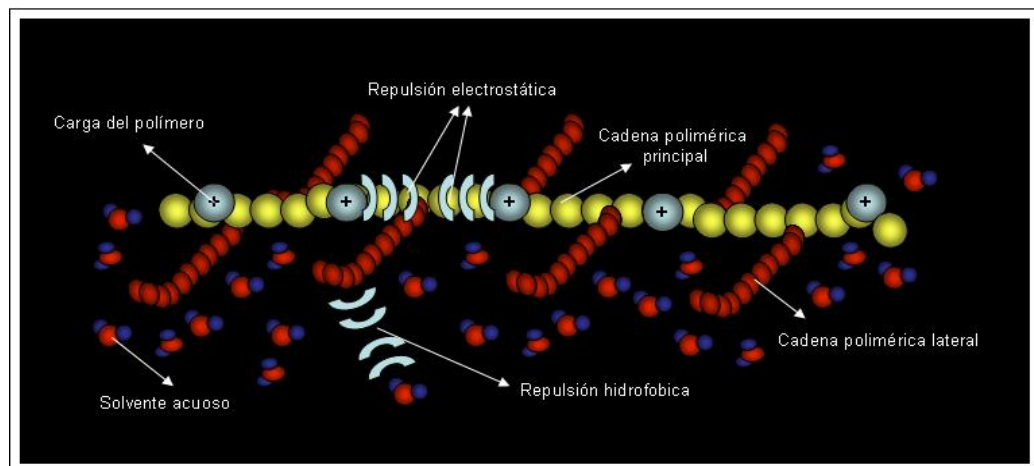


Figura 3. Conformación extendida del polímero en solución acuosa. (Salamanca, C.H, 2011).

Por otra parte, cuando se da una disminución de las repulsiones electrostáticas por apantallamiento de cargas, bien sea por cambios en el pH, fuerza iónica o adición de un contra-ión, se van a presentar efectos de ovillamiento, las repulsiones hidrofóbicas de la cadena lateral primarán sobre las electrostáticas, y se tendrá como producto final la formación de la pseudo-fase polimérica (Salamanca, 2007), esto se representa en la figura 4.

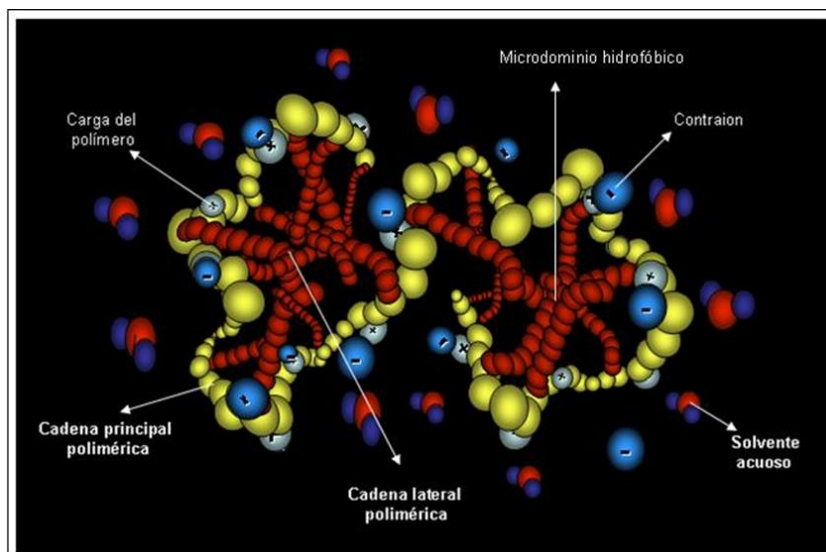


Figura 4. Forma ovillada del polímero en solución acuosa. (Salamanca, C.H, 2011).

El efecto sobre la viscosidad depende a su vez de condiciones espaciales del medio como concentración del polímero y naturaleza química de este. Si bien, en un régimen de estudio diluido, el polímero en su forma de cadena extendida tenderá a fluir cómodamente, debido a la facilidad de desplazamiento de las cadenas en el solvente; mientras que el polímero en una forma de ovillo, atraparé solvente en sus cavidades provocando mayor resistencia al flujo. Por otra parte, en un régimen de estudio concentrado, las cadenas del polímero en forma extendida tenderán a enredarse, dando una mayor viscosidad al sistema; mientras que el polímero micro-agregado u ovillado fluiré sin tal resistencia.

### **Aspectos Generales del Fármaco Modelo**

Desde el punto de vista químico, la carbamazepina (CBZ) es un derivado del iminoestilbeno con un grupo carbonilo en la posición cinco; siendo este esencial para su actividad anticonvulsiva potente. Es un fármaco indicado en el tratamiento de la epilepsia (Montaño, 2011). Su fórmula estructural se encuentra a continuación:

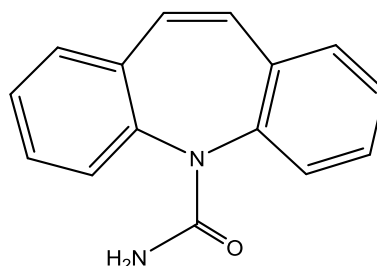


Figura 5. Fórmula estructural de la Carbamazepina (DrugBank, 2005).

Posee un peso molecular de 236 g/mol y una longitud de onda de máxima

absorción de 285nm (Moffat, Osselton, & Widdop, 2003). La CBZ tiene un pka de 13,9 (desprotonación del grupo NH<sub>2</sub>) y un pkb de 2,3 alusivo al ácido conjugado de esta (Sun, Zeng, & Lemely, 2013).

En términos biofarmacéuticos presenta propiedades complejas, condicionadas principalmente por su solubilidad acuosa limitada (17µg/mL). Cuando se administra por vía oral se absorbe con lentitud y de manera errática, suelen observarse cifras plasmáticas máximas entre 4 u 8 horas después de la ingestión. Posee un metabolismo hepático y eliminación renal (DrugBank, 2005). Se encuentra en la clasificación biofarmacéutica como un fármaco clase II (alta permeabilidad intestinal y baja solubilidad acuosa).

La CBZ fue elegida como fármaco de referencia dado que es bastante estable fisicoquímicamente, puesto que es neutro en un amplio rango de pH, por lo que se degrada muy poco a las condiciones de estudio utilizadas.

## METODOLOGÍA

Se utilizó una metodología de viscosimetría capilar para evaluar el fenómeno de asociación entre el Eudragit E-100 modificado y un fármaco modelo, carbamazepina, en medio acuoso.

### 1. Materiales

Durante la sección experimental se utilizaron los siguientes equipos: viscosímetros capilares serie 150 y 300 marca Cannon-Fenske®, con diámetro de capilar de 0,78 y 1,27mm y capacidad de 41,1 y 40,8mL respectivamente. Un termómetro digital marca ETI® con una sensibilidad de 0,1°C, y un medidor de pH y conductividad marca SCHOTT® Instruments, ambos previamente calibrados. Así mismo un baño termostatado, un cronómetro y una balanza analítica marca Radwag® AS 220.

Los compuestos utilizados fueron: Carbamazepina estándar de referencia marca Sigma Aldrich, agua grado tipo 2 obtenida del equipo Elix 10 UV Millipore, y soluciones buffer pH 1,2 y 7,4. Los reactivos para la preparación de los sistemas buffer poseen grado reactivo y se adquirieron de J.T. Baker (ácido clorhídrico al 37%) y de Merck (bases y sales de sodio y potasio). Además, se empleó soluciones concentradas de NaOH y HCl. Así como el material polimérico Clorhidrato de Eudragit E-100, el cual fue previamente obtenido y caracterizado como se muestra en la figura 2.

### 2. Métodos

#### ***Estandarización metodológica***

Con el objetivo de evaluar la metodología de viscosimetría capilar y, así mismo las condiciones óptimas del funcionamiento del viscosímetro de Oswald, se procedió a realizar un estudio de estandarización mediante la determinación de algunos parámetros críticos, tales como exactitud y precisión del método.

#### **Preparación de los sistemas buffer**

Se utilizó ácido clorhídrico y cloruro de potasio para el buffer ácido, mientras que para el buffer fisiológico pH 7,4 se utilizó fosfato monobásico de potasio e hidróxido de sodio. Se siguieron las indicaciones de preparación de la farmacopea vigente (USP 36-NF 31, 2013), y se ajustó la fuerza iónica a 0,15 M con cloruro de potasio. Una descripción más detallada se realiza en el anexo 2.

## **Determinación de la precisión del método**

La precisión de una metodología puede ser evaluada desde dos parámetros conocidos como repetibilidad y precisión intermedia. La repetibilidad es la precisión obtenida de varias mediciones bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo. Mientras que la precisión intermedia por su parte, es la capacidad de un proceso de dar resultados precisos variando algunas de las condiciones experimentales.

Para evaluar la repetibilidad se determinó el tiempo de escurrimiento de los tres medios en cuestión (agua tipo 2, solución buffer pH 7,4 y solución buffer pH1,2), realizando 10 mediciones consecutivas bajo el mismo método, en el mismo laboratorio, por el mismo operador obteniendo datos por tres días diferentes. Se usó un volumen de 10mL de solución y se midió a temperatura controlada de 37°C *in situ*.

La precisión intermedia se evaluó mediante la determinación de los tiempos de escurrimiento para los mismos medios (agua, solución buffer pH 7,4 y solución buffer pH1,2) en tres días diferente. De igual forma se utilizó una cantidad de muestra de 10mL a una temperatura *in situ* de 37°C constante.

Para la determinación de la repetibilidad y precisión intermedia se tuvo en cuenta un apropiado lavado del viscosímetro de Oswald entre cada medida, y un correcto procedimiento de uso tal como se describe a continuación:

### *1.1 Protocolo de limpieza del viscosímetro de Oswald*

- 1.1.1 Sostener el viscosímetro desde su base con mucha precaución.
- 1.1.2 Vaciar completamente la solución analizada por el brazo ancho del viscosímetro.
- 1.1.3 Enjuagar el viscosímetro inicialmente con una pequeña cantidad del solvente utilizado, seguidamente con agua destilada un par de veces y finalmente con etanol. Para el caso en que la solución de estudio sea de naturaleza polimérica se deberá lavar con una cantidad suficiente de mezcla sulfocrómica dos veces antes de enjuagar con agua y dejarla actuar por un tiempo mínimo de tres horas.
- 1.1.4 Secar el viscosímetro lo más completamente posible succionando el aire a través de él.

### *1.2 Funcionamiento del viscosímetro de Oswald*

- 1.2.1 Encender el baño termostato y programar el equipo a la temperatura deseada.
- 1.2.2 Armar el montaje con el viscosímetro tratando de mantener el brazo capilar de manera perpendicular al eje, como se observa en la figura 5.
- 1.2.3 Adicionar al viscosímetro por el brazo ancho del mismo, 10mL de solución.
- 1.2.4 Alcanzar la temperatura *in situ* deseada (37°C).

- 1.2.5 Bombear la solución con una perilla en el brazo capilar de manera que el menisco quede ligeramente por encima de la graduación de la marca superior (A).
- 1.2.6 Con un cronómetro medir el tiempo que tarda en caer el menisco desde la marca superior (A) hasta la marca inferior (B) del viscosímetro.
- 1.2.7 Registrar el tiempo de escurrimiento obtenido.

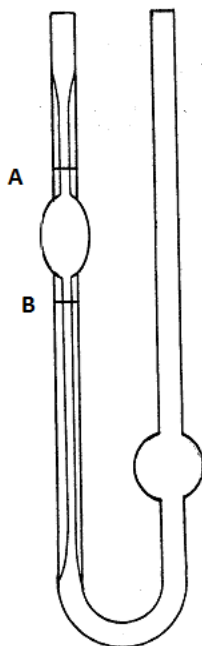


Figura 1. Viscosímetro de Oswald.

### ***Estudios viscosimétricos***

Una vez determinada la precisión de la metodología de viscosimetría capilar, se procedió al desarrollo de estudios para las soluciones poliméricas, en presencia y ausencia de carbamazepina, o fármaco modelo, utilizando tres medios de interés tales como agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4, con fuerza iónica 0.15M y un baño termostatado, dada la fuerte dependencia de estos ensayos con la temperatura. Para esto se hizo necesaria la determinación de las viscosidades relativas de soluciones del fármaco solo, del polímero puro y del polímero asociado al fármaco, en función de factores externos tales como concentración y pH del medio. A continuación se describen los ensayos realizados:

#### **1. Determinación de la viscosidad relativa de soluciones del fármaco modelo en agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4.**

En esta sección experimental, el enfoque estuvo dirigido a la obtención de las viscosidades relativas de soluciones de carbamazepina en los tres medios de estudio establecidos (agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4), con el ánimo de evaluar

su efecto sobre la viscosidad del sistema.

### **Ejecución de estudio**

Se preparó un set de soluciones de carbamazepina a diferente concentración en tres medios tales como: agua, solución buffer pH 7,4 y solución buffer pH1,2. Como concentración máxima se eligió un valor muy próximo al límite de su solubilidad (170µg/mL) correspondiente a 150mg/L. A partir de esta solución se realizaron diluciones sucesivas, obteniendo concentraciones de 75mg/L, 37,5mg/L, 18,75mg/L y 9,375mg/L.

Una vez preparadas las soluciones de carbamazepina se determinó su tiempo de escurrimiento, realizando seis mediciones, utilizando el viscosímetro capilar Cannon-Fenske® serie 150 y una cantidad de muestra de 10mL a una temperatura constante *in situ* de 37°C. Finalmente, se determinaron las viscosidades relativas de las soluciones de carbamazepina en agua, solución buffer pH 7,4 y solución buffer pH1,2, a partir de los tiempos de escurrimientos tanto de los solventes puros como de las soluciones en cuestión descritas anteriormente.

## **2. Determinación de la viscosidad relativa de soluciones ionoméricas en agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4**

Con el ánimo de evaluar el efecto de la concentración del Eudragit E-100 en los valores de viscosidad de las soluciones, y así conocer la concentración óptima de interés para estudios posteriores, se procedió a la determinación de la viscosidad relativa de soluciones ionoméricas utilizando el viscosímetro capilar de Oswald y tres medios diferentes tales como agua tipo 2, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4.

### **Ejecución de estudio**

Se prepararon soluciones ionoméricas a partir de distintas concentraciones de Clorhidrato de Eudragit E-100 en agua, solución buffer pH 7,4 y solución buffer pH1,2. Para esto se establecieron concentraciones bajas del polímero representando regímenes diluidos de estudio y concentraciones un poco mayores para simular un régimen semi-diluido o más concentrado.

Como régimen diluido se eligieron concentraciones desde 500mg/L hasta 37,5mg/L. Mientras que las concentraciones del régimen semi-diluido oscilan desde 700mg/L hasta 5000mg/L. Para su preparación se realizaron diluciones sucesivas partiendo de la solución de mayor a la de menor concentración.

Una vez se prepararon las soluciones ionoméricas se procedió a determinar los tiempos de escurrimiento de cada una, y con ellos los valores de viscosidad relativa tal como se estableció en la sección anterior.

### **3. Estudio viscosimétrico de la transición conformacional**

El Eudragit E-100 modificado es un polímero pH dependiente, por lo que puede experimentar transiciones conformacionales en virtud de pH del medio. Debido a esto, se planteó conocer el valor del pH al cual ocurre la transición conformacional, por medio de la determinación de las viscosidades relativas de diferentes soluciones poliméricas tras una modificación de su pH *in situ*. Para esto se procedió como se describe a continuación.

#### **Ejecución de estudio**

Inicialmente, se preparó una solución acuosa del polímero a una concentración de  $1 \times 10^4$  mg/L. Posterior a esto, se realizaron algunas diluciones sucesivas hasta una concentración mínima de 75 mg/L. Luego se procedió a determinar los tiempos de escurrimiento de cada solución, realizando seis repeticiones para cada concentración y un ajuste previo del pH del medio a diferentes valores tales como 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 10,0.

Finalmente se determinaron las viscosidades relativas de cada una de las soluciones, a partir de los tiempos de escurrimiento obtenidos y el tiempo de escurrimiento de los solventes puros.

### **4. Estudio viscosimétrico para evaluar el grado de asociación entre el Clorhidrato de Eudragit E-100 y la carbamazepina en medio acuoso**

Para evaluar el fenómeno de asociación entre el polímero de estudio y el fármaco modelo en medio acuoso, se procedió a la determinación de las viscosidades relativas de las soluciones iónicas en presencia y ausencia de carbamazepina, así como de las soluciones de carbamazepina puras, utilizando un viscosímetro capilar de Oswald y realizando una variación *in situ* del pH del medio, como se detalla a continuación.

#### **Ejecución de estudio**

Primero se preparó una solución acuosa del polímero Clorhidrato de Eudragit E-100 a una concentración de  $1 \times 10^4$  mg/L, posteriormente se adicionó a ésta 15 mg de carbamazepina y se esperó hasta completa disolución. Por otra parte, se preparó una solución de carbamazepina pura a una concentración de 150 mg/L.

Luego se procedió a determinar los tiempos de escurrimiento de cada solución, realizando seis repeticiones y un previo ajuste del pH del medio a diferentes valores establecidos tales como 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 10,0. Finalmente se determinaron las viscosidades relativas de cada solución a partir los tiempos de escurrimiento obtenidos y los tiempos de escurrimiento del solvente puro.

## 5. Tratamiento de datos

Con el propósito de conocer la viscosidad intrínseca del material polimérico Clorhidrato de Eudragit E-100, se utilizaron los modelos matemáticos de Huggins, Kraemer y Tanglertpaibul-Rao para su estimación. Para esto se partió de las viscosidades relativas de las soluciones ionoméricas acuosas a diferentes valores de concentración, mostradas en la tabla 19 en el anexo 3. Estas fueron obtenidas de manera experimental a partir de los tiempos de escurrimiento de tales soluciones y de los solventes puros.

Los modelos de Huggins y Kraemer son los más populares (Donati & Paoletti, 2009), y se representan matemáticamente a partir de las siguientes ecuaciones:

Ecuación de Huggins:

$$\left(\frac{\eta_{sp}}{C}\right) = [\eta]_H + K_H [\eta]_H^2 C \quad (Ec.6)$$

Ecuación de Kraemer:

$$\left(\frac{\ln \eta_r}{C}\right) = [\eta]_K - K_K [\eta]_K^2 C \quad (Ec.7)$$

Donde  $[\eta]_H$  y  $[\eta]_K$  representan la viscosidad intrínseca o índice límite de viscosidad, mientras que  $K_H$  y  $K_K$  son las constantes de Huggins y Kraemer respectivamente.

Por otra parte, las ecuaciones de Tanglertpaibul-Rao, también son útiles para obtener el valor de viscosidad intrínseca  $[\eta]$  de las diferentes soluciones ionoméricas.

Existen tres modelos matemáticos para estas ecuaciones y se describen a continuación:

Modelo 1.

$$\eta_r = 1 + [\eta]C \quad (Ec.9)$$

Donde  $\eta_r$  y  $[\eta]$  son la viscosidad relativa y viscosidad intrínseca, respectivamente y  $C$  la concentración. La viscosidad intrínseca  $[\eta]$  se obtuvo de la pendiente de la ecuación lineal conseguida al graficar  $\eta_r$  Vs  $C$ .

Modelo 2.

$$\eta_r = e^{[\eta]C} \quad (Ec.10)$$

Donde  $\eta_r$  y  $[\eta]$  son la viscosidad relativa y viscosidad intrínseca, respectivamente y  $C$  la concentración. La viscosidad intrínseca  $[\eta]$  se obtuvo de la pendiente de la ecuación exponencial conseguida al graficar  $\ln \eta_r$  Vs  $C$ .

Modelo 3.

$$\eta_r = \frac{1}{1 - [\eta]C} \quad (\text{Ec. 11})$$

Donde  $\eta_r$  y  $[\eta]$  son la viscosidad relativa y viscosidad intrínseca, respectivamente y  $C$  la concentración. La viscosidad intrínseca  $[\eta]$  se obtuvo de la pendiente de la ecuación recíproca conseguida al graficar  $1 - \frac{1}{\eta_r}$  Vs  $C$ .

## MATRIZ DE MARCO LÓGICO

Tabla 1. Matriz de Marco Lógico.

<b>Objetivo General</b>			
Evaluar el fenómeno de asociación entre el material polimérico, Clorhidrato de Eudragit E-100®, y un fármaco modelo, carbamazepina, en medio acuoso empleando técnicas viscosimétricas.			
<b>Objetivos Específicos</b>	<b>Actividades</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Supuesto</b>
1. Estandarizar las condiciones óptimas de funcionamiento del Viscosímetro de Oswald.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Realizar una revisión bibliográfica sobre los conceptos generales y estudios realizados a partir de metodologías de viscosimetría capilar.</li> <li>- Determinar y normalizar las variables críticas de control de la metodología viscosimétrica.</li> <li>- Obtener los parámetros estadísticos de estandarización metodológica tales como repetibilidad y precisión intermedia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coeficientes de variación obtenidos de la evaluación de repetibilidad y precisión intermedia de la metodología de viscosimetría capilar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Viscosímetro capilar de Oswald.</li> <li>- Disponibilidad del laboratorio.</li> <li>- Disponibilidad de tiempo.</li> </ul>
2. Determinar,	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medición de los</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Viscosímetro capilar</li> </ul>

<p>comparar y analizar los valores de viscosidad relativa de las soluciones poliméricas en relación a la viscosidad es de las soluciones de carbamazepina sola y de carbamazepina en presencia del polímero, a 37°C y valores de pH correspondientes a 1.2, 2.0, 4.0, 6.0, 7.4, 8.0 y 10.0 con valor de fuerza iónica de 0.15M.</p>	<p>tiempos de escurrimiento del solvente puro, de la soluciones de carbamazepina y del polímero solas y de la solución polimérica con la carbamazepina, a partir de 10mL de cada solución a una temperatura <i>in situ</i> de 37°C utilizando el viscosímetro capilar de Oswald, y dos valores de pH de interés tales como 1,2 y 7,4, a una fuerza iónica de 0,15M.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinación del rango de pH al cual ocurre la transición conformacional del polímero Clorhidrato de Eudragit E-100.</li> <li>- Determinación y análisis de las viscosidades relativas de las soluciones poliméricas con y sin la carbamazepina, así como de las soluciones de carbamazepina pura, a diferentes valores de pH tales como 2, 4 ,6 8 y 10.</li> <li>- Estimación de la viscosidad intrínseca del material polimérico Clorhidrato de Eudragit E-100 a partir de diferentes modelos matemáticos reportados por la literatura.</li> </ul>	<p>comparativos de viscosidad relativa entre las soluciones acuosas y poliméricas de carbamazepina a condiciones de temperatura, pH y fuerza iónica establecidas.</p>	<p>de Oswald.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbamazepina grado farmacéutico.</li> <li>- Disponibilidad de reactivos.</li> <li>- Disponibilidad del laboratorio.</li> <li>- Disponibilidad de tiempo.</li> </ul>
---	--	---	---

## RESULTADOS

### Estandarización metodológica

Con el ánimo de evaluar la repetibilidad y precisión intermedia de la metodología de viscosimetría capilar, se procedió a la determinación de los tiempos de escurrimiento de soluciones acuosas y buffer pH 1,2 y 7,4 utilizando dos tipos de viscosímetros (serie 150 y 300) tal como se estableció en la sección metodológica.

1. Determinación de la repetibilidad del método: se realizaron diez medidas de los tiempo de escurrimiento de soluciones de agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4 utilizando dos tipos de viscosímetros de Oswald serie 150 con diámetro de 0,78mm y serie 300 con diámetro 1,27mm, obteniendo resultados por tres días diferentes. Los resultados se muestran a continuación:

**Tabla 2.** Datos obtenidos de los tiempos de escurrimiento del agua en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ).

Repeticiones	Viscosímetro 150			Viscosímetro 300		
	Tiempos de escurrimiento (s)			Tiempos de escurrimiento (s)		
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3
1	22	23	22	4	5	4
2	23	23	22	4	4	4
3	23	23	23	4	4	4
4	23	22	23	5	4	5
5	22	22	24	4	5	4
6	23	23	22	5	4	4
7	23	23	22	4	4	4
8	23	23	23	4	4	4
9	22	22	23	4	5	4
10	22	23	23	5	4	5
<b>Promedio</b>	22,6	22,7	22,7	4,3	4,3	4,2
<b>Desviación Estándar</b>	0,5	0,5	0,7	0,5	0,5	0,4
<b>%CV</b>	2,3	2,1	2,9	11,2	11,2	10,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

**Tabla 3.** Datos obtenidos de los tiempos de escurrimiento del buffer pH 1,2 en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ).

Repeticiones	Viscosímetro 150			Viscosímetro 300		
	Tiempos de escurrimiento (s)			Tiempos de escurrimiento (s)		
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3
1	23	24	23	5	4	4
2	23	23	23	5	5	4
3	23	23	23	4	5	5
4	23	22	23	4	5	4
5	24	23	23	4	4	4
6	23	23	22	4	4	5
7	22	23	22	5	5	4
8	23	23	23	4	5	4
9	22	23	22	5	5	4
10	23	22	23	4	4	4
<b>Promedio</b>	22,9	22,9	22,7	4,4	4,6	4,2
<b>Desviación Estándar</b>	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4
<b>%CV</b>	2,5	2,5	2,1	11,7	11,2	10,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C	37,1°C

**Tabla 4.** Datos obtenidos de los tiempos de escurrimiento del buffer pH 7,4 en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ).

Repeticiones	Viscosímetro 150			Viscosímetro 300		
	Tiempos de escurrimiento (s)			Tiempos de escurrimiento (s)		
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3
1	24	23	23	4	4	5
2	24	23	24	5	4	4
3	24	23	23	4	4	4
4	24	23	23	4	4	5
5	25	22	23	4	5	5
6	23	23	23	5	4	4
7	23	23	24	5	5	4
8	23	23	24	4	4	5
9	23	23	24	5	5	5
10	23	23	23	4	4	5
<b>Promedio</b>	23,6	22,9	23,4	4,4	4,3	4,6
<b>Desviación Estándar</b>	0,7	0,3	0,5	0,5	0,5	0,5
<b>%CV</b>	2,9	1,4	2,2	11,7	11,2	11,2
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,1°C	37,2°C

2. Determinación de la precisión intermedia del método: se realizó una medida del tiempo de escurrimiento para el agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4 por tres días de estudio diferente, utilizando dos viscosímetros capilares de Oswald serie 150 con diámetro de 0,78mm y serie 300 con diámetro 1,27mm, los resultados se muestran a continuación:

**Tabla 5.** Datos obtenidos del tiempo de escurrimiento del agua en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) Y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ) evaluados durante tres días diferentes.

Día	Viscosímetro 150	Viscosímetro 300
	Tiempos de escurrimiento(s)	Tiempos de escurrimiento(s)
1	22,6	4,3
2	22,7	4,3
3	22,7	4,2
<b>Promedio</b>	22,7	4,3
<b>Desviación Estándar</b>	0,1	0,1
<b>%CV</b>	0,3	1,4

**Tabla 6.** Datos obtenidos del tiempo de escurrimiento del sistema buffer pH 1,2 en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ) evaluados durante tres días diferentes.

Día	Viscosímetro 150	Viscosímetro 300
	Tiempos de escurrimiento(s)	Tiempos de escurrimiento(s)
1	22,9	4,4
2	22,9	4,6
3	22,7	4,2
<b>Promedio</b>	22,8	4,4
<b>Desviación Estándar</b>	0,1	0,2
<b>%CV</b>	0,5	4,5

**Tabla 7.** Datos obtenidos del tiempo de escurrimiento del buffer pH 7,4 en el viscosímetro 150 ( $\phi=0,78\text{mm}$ ) y 300 ( $\phi=1,27\text{mm}$ ) evaluados durante tres días diferentes.

Día	Viscosímetro 150	Viscosímetro 300
	Tiempos de escurrimiento(s)	Tiempos de escurrimiento(s)
1	23,6	4,4
2	22,9	4,3
3	23,4	4,6
<b>Promedio</b>	23,3	4,4
<b>Desviación Estándar</b>	0,4	0,1
<b>%CV</b>	1,5	3,4

## Estudios Viscosimétricos

Los estudios viscosimétricos se realizaron por medio de la técnica de viscosimetría capilar, utilizando un viscosímetro de Oswald marca Cannon-Fenske® serie 150 con diámetro de capilar de 0,78mm, sumergido en un baño termostatado. Para ello se utilizaron soluciones de carbamazepina en presencia y ausencia del material ionomérico de interés, empleando tres medios de disolución diferentes (agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4).

### 1. Determinación de la viscosidad relativa de soluciones del fármaco modelo en agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4

Se prepararon algunas soluciones de carbamazepina, de distinta concentración, en agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4, con el ánimo de determinar los tiempos de escurrimiento realizando un máximo de seis repeticiones. Los resultados de los valores de los tiempos de escurrimiento se presentan en las tablas 13, 15 y 17 del anexo 3.

Una vez obtenidos los tiempos de escurrimiento de las soluciones de estudio y los solventes puros, es posible obtener matemáticamente la viscosidad relativa a través de la ecuación 1 referida previamente.

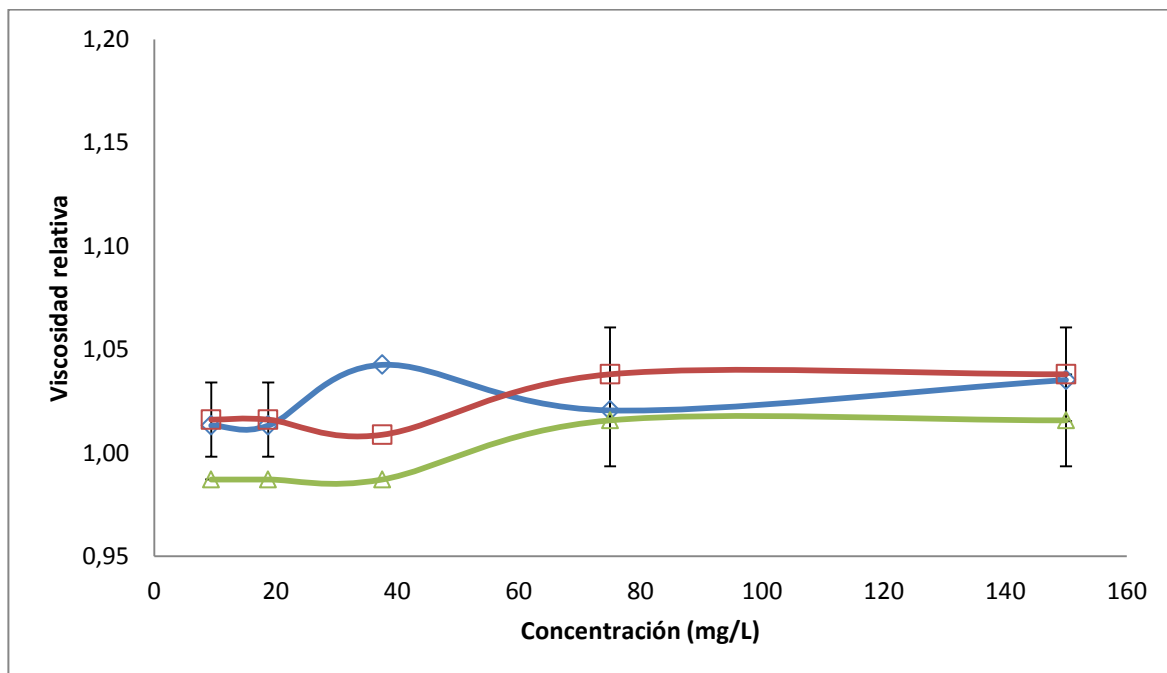
Una muestra de cálculo se presenta a continuación:

Viscosidad relativa para la solución acuosa de carbamazepina 37,5mg/L:

$$\eta_r = \frac{\eta}{\eta_0} = \frac{t_r}{t_r^0} \quad (Ec. 1)$$

$$\eta_r = \frac{\eta}{\eta_0} = \frac{23,7s}{22,7s} = 1,04$$

En la siguiente gráfica se presenta el comportamiento de las viscosidades relativas de las soluciones de carbamazepina a cinco distintas concentraciones en tres medios diferentes:

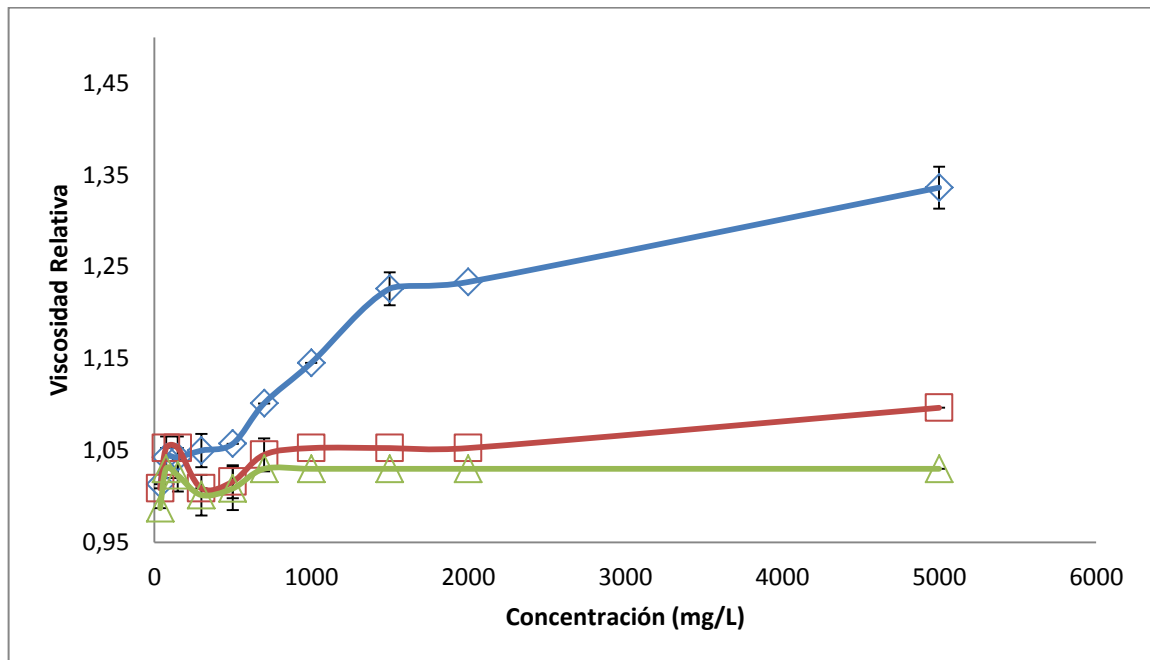


**Gráfica 1.** Datos obtenidos para los valores de viscosidad relativa de un set de soluciones de carbamazepina por medio de una metodología de viscosimetría capilar.  $\diamond$  Agua,  $\square$  Buffer pH 1,2, 0,15 M y  $\triangle$  Buffer pH 7,4, 0,15 M.

## **2. Determinación de la viscosidad relativa de soluciones ionoméricas en agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4**

Para determinar las viscosidades relativas de las soluciones poliméricas en agua, solución buffer pH 7,4 y solución buffer pH 1,2, se obtuvieron los tiempos de escurrimientos tanto de los solventes puros como de las soluciones poliméricas descritas anteriormente. Los resultados de los tiempos de escurrimiento se pueden observar en las tablas 19, 21, 23 y 12 del anexo 3. A partir de los tiempos de escurrimiento y la ecuación 1 descrita en el apartado anterior se logró obtener los valores de viscosidad relativa para las soluciones ionoméricas evaluadas a distintas concentraciones de estudio.

La siguiente gráfica permite apreciar el comportamiento de las viscosidades relativas de las soluciones poliméricas evaluadas por una metodología de viscosimetría capilar:



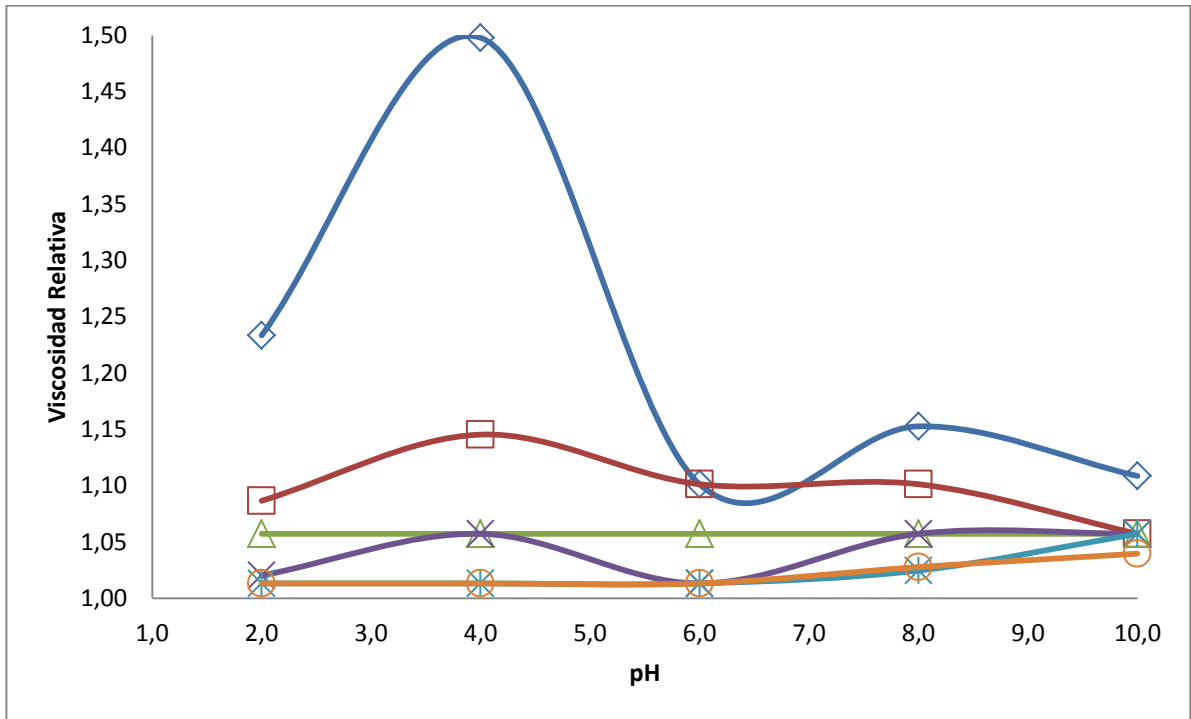
**Gráfica 2.** Datos obtenidos para los valores de viscosidad relativa de varias soluciones iónicas por medio de una metodología de viscosimetría capilar.  $\diamond$  Agua,  $\square$  Buffer pH 1.2, 0.15 M y  $\triangle$  Buffer pH 7.4, 0.15 M.

### 3. Estudio viscosimétrico de la transición conformacional

Los cambios de viscosidad experimentados por las soluciones iónicas al variar el pH han sido interpretados como un efecto de la transición conformacional del polímero. Debido a esto se propuso obtener los valores de las viscosidades relativas de las soluciones iónicas en agua en función del pH del medio. Para esto, se obtuvieron inicialmente los tiempos de escurrimientos tanto del solvente puro como de las soluciones poliméricas descritas anteriormente. Tales resultados se muestran en las tablas 25-30 del anexo 3.

A partir de los tiempos de escurrimiento obtenidos y la ecuación 1 se pudo obtener los valores de las viscosidades relativas de cada solución iónica en estudio como función del pH del medio.

La siguiente gráfica muestra las viscosidades relativas de diferentes concentraciones del polímero en solución en función del pH:

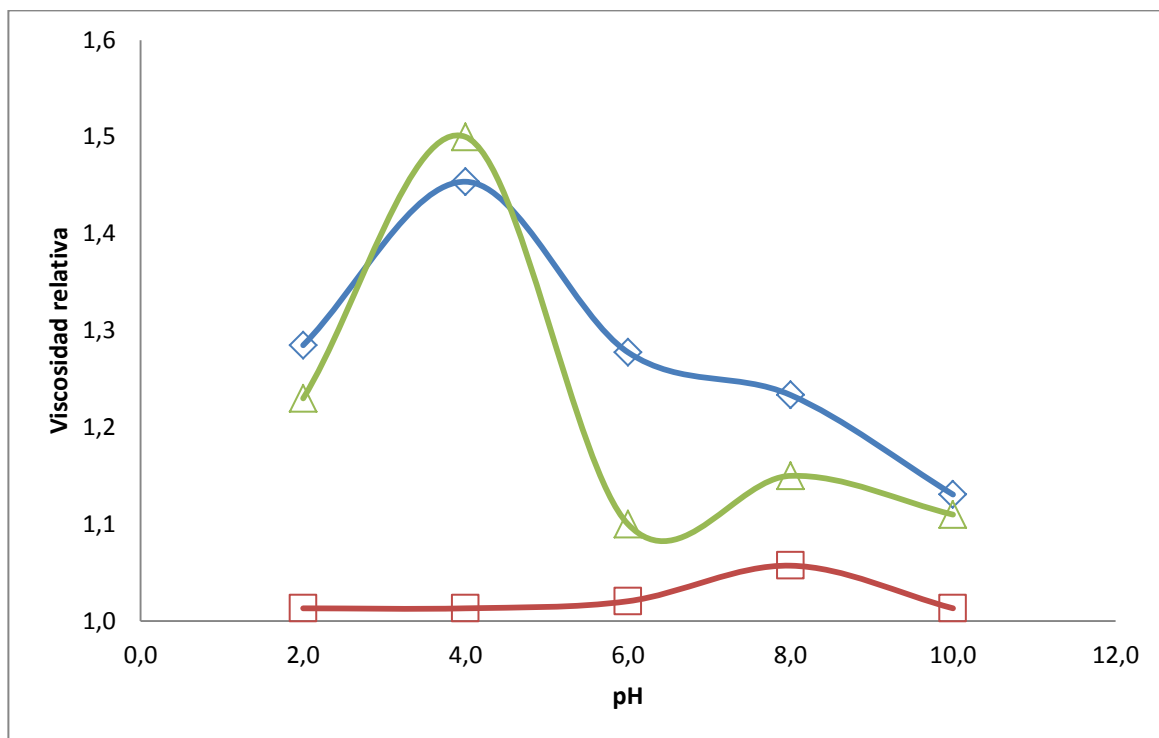


**Gráfica 3.** Datos obtenidos para los valores de viscosidad relativa de diferentes soluciones ionoméricas a valores de pH del medio 2, 4, 6, 8 y 10. ◇1000mg/L, □ 5000mg/L, △ 1500mg/L, × 700mg/L, \* 300mg/L, ○ 75mg/L.

#### **4. Estudio viscosimétrico para evaluar el fenómeno de asociación entre el Clorhidrato de Eudragit E-100 y la carbamazepina en medio acuoso**

Se realizó la determinación de los tiempos de escurrimiento para soluciones acuosas de carbamazepina y polímero puro, así como para soluciones del polímero en presencia de carbamazepina, teniendo en cuenta una variación *in situ* del pH del medio. Los resultados de los tiempos de escurrimiento de esta sección experimental se encuentran en las tablas 31 y 33 del anexo 3.

Teniendo en cuenta la ecuación 1 y los tiempos de escurrimiento tabulados para los solventes y las soluciones de estudio, se determinaron matemáticamente las viscosidades relativas de las mismas. Los valores de viscosidad obtenidos se ilustran en la siguiente gráfica.



**Gráfica 4.** Datos obtenidos para los valores de viscosidad relativa de la solución ionomérica, de la solución de carbamazepina y de la solución ionomérica + carbamazepina respecto al pH del medio.  $\diamond$  Polímero + carbamazepina,  $\square$  Carbamazepina y  $\triangle$  Polímero.

### 5. Estimación de la viscosidad intrínseca del polímero

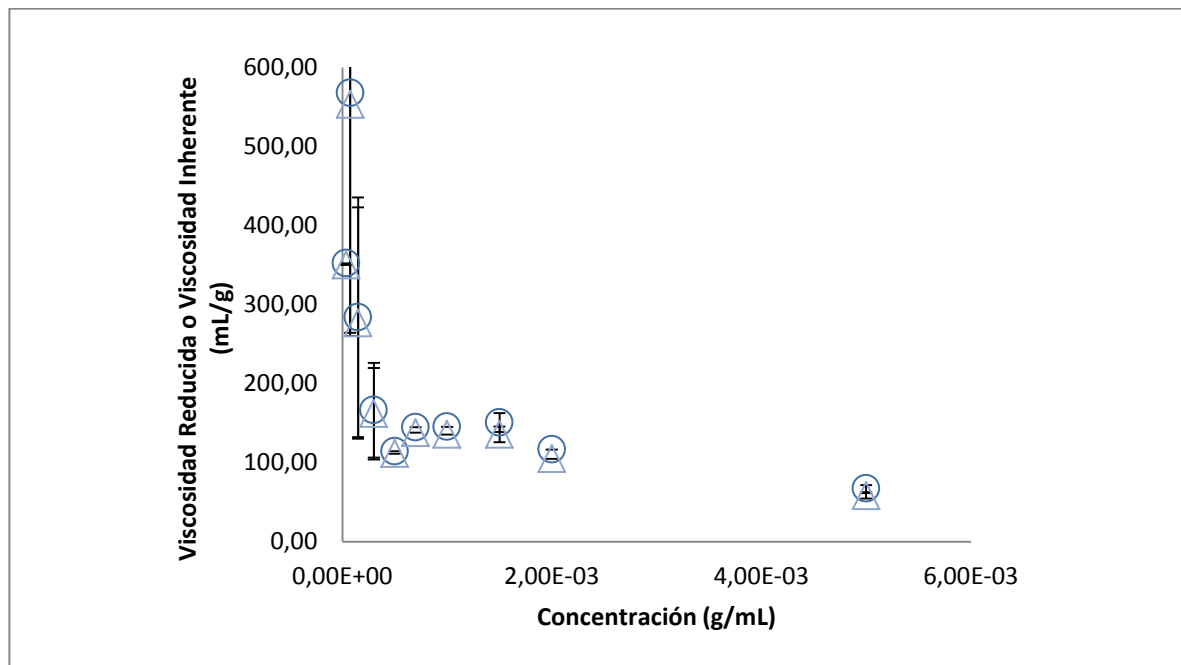
Se calculó la viscosidad intrínseca a partir de los modelos matemáticos de Huggins, Kraemer y Tanglerpaibul-Rao. Para esto, se partió de las medidas de los tiempos de escurrimiento de las soluciones ionoméricas de diferentes concentraciones, tal como se muestra en la tabla 18. Con estos tiempos de escurrimiento se obtuvo el valor de viscosidad relativa de tales soluciones (Ec.1) y posteriormente la viscosidad específica (Ec.2) de las mismas. Seguidamente se determinó el valor de las viscosidades reducidas y las viscosidades inherentes (Ecuaciones 3 y 4).

En la siguiente tabla se muestran los valores obtenidos para la viscosidad relativa, la viscosidad específica, la viscosidad reducida y la viscosidad inherente de 10 soluciones ionoméricas de diferente concentración en medio acuoso.

**Tabla 8.** Valores obtenidos para diferentes tipos de viscosidades evaluadas para soluciones ionoméricas en medio acuoso a distintas concentraciones.

Solución	Concentración (g/mL)	Viscosidad Relativa	Viscosidad Específica	Viscosidad Reducida (mL/g)	Viscosidad Inherente (mL/g)
1	3,75E-05	1,01	0,01	352,42	350,11
2	7,50E-05	1,04	0,04	567,79	553,36
3	1,50E-04	1,04	0,04	283,90	276,68
4	3,00E-04	1,05	0,05	166,42	161,99
5	5,00E-04	1,06	0,06	114,54	111,38
6	7,00E-04	1,10	0,10	144,75	137,87
7	1,00E-03	1,15	0,15	145,37	135,73
8	1,50E-03	1,23	0,23	150,76	135,85
9	2,00E-03	1,23	0,23	116,74	104,92
10	5,00E-03	1,34	0,34	67,25	57,95

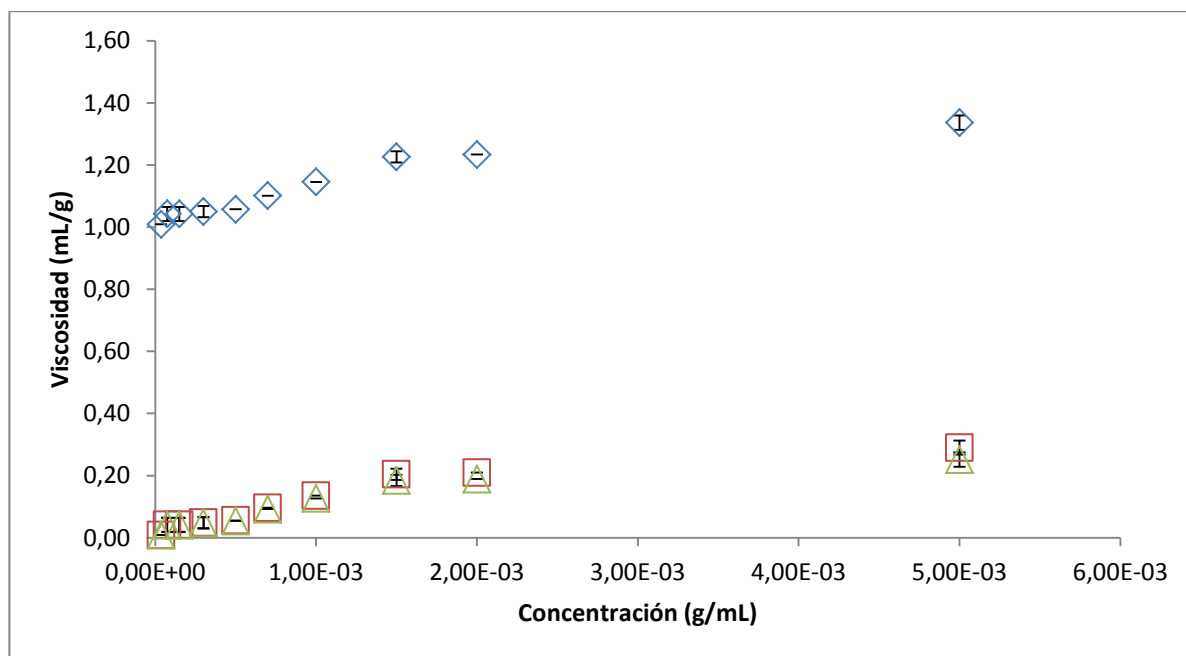
Al graficar las viscosidades reducidas e inherentes en función de la concentración de polímero se obtuvieron las relaciones de Huggins (Ec.7) y Kraemer (Ec.6). La siguiente gráfica presenta las relaciones de Huggins y Kraemer obtenidas a partir de los datos mostrados en la tabla 8.



**Gráfica 5.** Relaciones de Huggins y Kraemer para el Eudragit E-100 modificado en medio acuoso. ○ Relación de Huggins y △ Relación de Kraemer.

Por otra parte, también se utilizaron los modelos de Tanglertpaibul-Rao para la estimación de la viscosidad intrínseca, a partir de las ecuaciones 9, 10 y 11 y los valores de viscosidad relativa para diferentes soluciones ionoméricas mostrados en la tabla 8.

La siguiente gráfica presenta los modelos de Tanglertpaibul-Rao, obtenidas al graficar  $\eta_r$ ,  $\ln \eta_r$  y  $1 - \frac{1}{\eta_r}$  en función de la concentración.



**Gráfica 6.** Viscosidad Intrínseca del Eudragit E-100 modificado a partir de las ecuaciones de Tanglertpaibul-Rao.  $\diamond$  Modelo 1,  $\square$  Modelo 2 y  $\triangle$  Modelo 3.

Para un mejor entendimiento del lector, en la siguiente tabla se simplifican los valores de viscosidad intrínseca obtenidos a partir de las relaciones de Huggins, Kraemer y Tanglertpaibul-Rao.

**Tabla 9.** Valores obtenidos de viscosidad intrínseca del material polimérico Eudragit E-100 modificado en solución acuosa a partir de diferentes modelos matemáticos.

Parámetro	Relación de Huggins	Relación de Kraemer	Modelo 1 de Tanglertpaibul-Rao	Modelo 2 de Tanglertpaibul-Rao	Modelo 3 de Tanglertpaibul-Rao
Ecuación	$\left(\frac{\eta_{sp}}{C}\right)$ $= [\eta]_H$ $+ K_H [\eta]_H^2 C$	$\left(\frac{\ln \eta_r}{C}\right)$ $= [\eta]_K$ $- K_K [\eta]_K^2 C$	$\eta = 1 + [\eta]C$	$\eta_r = e^{[\eta]c}$	$\eta_r = \frac{1}{1 - [\eta]C}$
Viscosidad Intrínseca	273,2 mL/g	265,75 mL/g	66,418 mL/g	56,548 mL/g	48,392 mL/g
$R^2$	0,3028	0,3152	0,8588	0,8356	0,8115

## DISCUSIÓN

### **Estandarización metodológica**

Los resultados obtenidos durante la estandarización metodológica fueron evaluados con el coeficiente de variación como parámetro estadístico, el cual mide la magnitud de la variabilidad de la distribución de los datos. Este presenta la ventaja de dar esta medida en términos porcentuales por lo que es una medida común para estimaciones. Se suele considerar que el resultado de una estimación es bueno si su coeficiente de variación es menor del 5%; aceptablemente práctico, entre el 5% y el 10%; de baja precisión si es mayor del 10%. Y menor del 15% y no útil si es mayor del 15% (Departamento Administrativo Nacional de Estadística, 2006).

Los datos del estudio de estandarización de la metodología de viscosimetría capilar, para el caso de repetibilidad del método, demuestran que la metodología viscosimétrica establecida arrojará resultados repetibles y confiables para el caso del viscosímetro serie 150 con diámetro de capilar 0,78mm, debido a que el coeficiente de variación es menor de 5% en todos los casos. No obstante el viscosímetro serie 300 con diámetro de capilar 1,27mm arroja resultados menos precisos, puesto que el coeficiente de variación fue en la mayoría de los casos mayor del 10%. Esto refleja un efecto del diámetro del capilar en las medidas de los tiempos de escurrimiento de la solución evaluada, ya que las mediciones experimentales variaron considerablemente entre ambos tipos de viscosímetros. En virtud de esto, se decidió trabajar en los estudios posteriores con el viscosímetro serie 150, debido a que arrojó resultados bastante acertados y se está menos sujeto a errores del operador.

Por su parte, los resultados de precisión intermedia para los dos tipos de viscosímetros disponibles arrojan un coeficiente de variación menor del 5%, lo que permite concluir que la metodología viscosimétrica empleada es reproducible en el laboratorio.

### **Estudios Viscosimétricos**

Para evaluar el fenómeno de asociación entre el Clorhidrato de Eudragit E-100 y la carbamazepina en disolución, inicialmente se evaluó el efecto del medio (agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4) y la concentración en los valores de viscosidades relativas de las soluciones del fármaco modelo. La gráfica 1 muestra como los valores de viscosidad de las soluciones de carbamazepina en tres medios

diferentes, presentan una tendencia constante con respecto a la concentración del fármaco utilizado, es decir, no se observa un aumento de la viscosidad a medida que aumenta la concentración del fármaco. Además, los valores de viscosidad relativa fluctúan en intervalo de viscosidad muy similar a la viscosidad relativa de cada disolvente puro, en este caso agua y soluciones buffer pH 1,2 y 7,4. También, se observó cómo los valores de viscosidad relativa no varían considerablemente entre los medios de estudio.

En este orden de ideas, se sabe que las soluciones de carbamazepina son soluciones mono-moleculares, por lo que se espera que el aporte de esta sobre la viscosidad del sistema no sea imponente en términos cuantitativos, lo que resulta coherente con los resultados experimentales pues las diferencias entre los valores de viscosidades de tales disoluciones en comparación con los solventes puros son muy pequeñas. Conjuntamente, se observó como a pesar de un aumento en la concentración de carbamazepina, la viscosidad del sistema permanece prácticamente igual, ratificando lo mencionada anteriormente. Con respecto a los diferentes medios no se detectan diferencias considerables, ya que como se ha mencionado la carbamazepina es un fármaco bastante estable y que predomina en su estado parcialmente neutro en las condiciones de pH utilizadas, por lo que no es de esperarse un efecto de este en la viscosidad de las soluciones.

La gráfica 2 por su parte, muestra el comportamiento obtenido al evaluar el efecto de la concentración y del pH del medio, en los valores de viscosidad relativa de las soluciones ionoméricas. Por una parte, en cuanto al efecto de la concentración en la viscosidad del sistema, se obtuvo una tendencia creciente en los valores de viscosidad relativa de las soluciones del polímero en cada uno de los medios de estudio (agua, buffer pH 1,2 y buffer pH 7,4). Además, los valores de viscosidad relativa de las soluciones poliméricas en comparación con las viscosidades relativas de las soluciones de carbamazepina y las soluciones de solvente puras obtenidas son en la mayoría de los casos mayores. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado en la literatura, ya que los polímeros son estructuras macromoleculares, que tienden a aumentar la viscosidad del medio disolvente, debido al volumen hidrodinámico característico que adquieren en solución (Fernandez, 2011). De esta manera, es de esperarse que a medida que aumenta la concentración del polímero en solución aumente la viscosidad del sistema.

Por otra parte, se observó que el efecto de la concentración a la viscosidad del sistema es considerablemente apreciable en regímenes de estudio semi-diluidos, puesto que en regímenes de estudio diluido, la estructura polimérica, en cuanto a tamaño y extensión espacial no representan un efecto notable. El Eudragit E-100, posee cadenas alquílicas de máximo cuatro átomos de carbonos, con un peso de 47000g/mol por cada unidad monomérica (Evonik, 2011), por tanto en soluciones diluidas el aumento en la viscosidad es moderado debido a que las interacciones son menores ya que, como es claro, la dilución dificulta la probabilidad de encuentro entre las cadenas, disminuyendo su nivel de “enredamiento” u

“ovillamiento”, lo que conlleva a que la solución fluya fácilmente, y con viscosidades similares a las de los solventes en su estado puro.

Con respecto a los valores de viscosidad relativa de las soluciones ionoméricas obtenidos en buffer pH 1,2 y pH 7,4, de igual forma se obtuvo un patrón creciente de viscosidad relativa de las soluciones. Sin embargo, el incremento no es potencialmente comparable con el manifestado en el caso del agua como medio solvente. Esto es debido posiblemente a cambios fisicoquímicos originados por las condiciones de los medios tales como pH y fuerza iónica.

Por un lado, se sabe que el polímero de estudio Clorhidrato de Eudragit E-100, es un polímero modificado hidrofólicamente, soluble en medio acuoso, en virtud de su esqueleto hidrofílico y grupos laterales hidrofóbicos en su estructura macromolecular (ver figura 1) (Henni , Deyme, Stachakocsky, LeCerf, Picton , & Rosilio , 2004). Por lo que se ha reportado que este tipo de polímeros asociados en solución son frecuentemente eficientes modificadores reológicos (Creuzet, Kadi, Rinaudo, & Auzély-Velty, 2006). No obstante, las propiedades fisicoquímicas y reológicas de los polímeros modificados hidrofólicamente dependen no solo de parámetros estructurales del polímero como la naturaleza del esqueleto macromolecular y la longitud de los residuos hidrofóbicos, sino también de condiciones del medio como pH, fuerza iónica, entre otros (Henni , Deyme, Stachakocsky, LeCerf, Picton , & Rosilio , 2004).

El Clorhidrato de Eudragit E-100 en solución buffer pH 1,2 se encuentra en su forma parcialmente ionizada, debido a la protonación del grupo amino terciario en una de sus cadenas laterales, favoreciendo una conformación interna polimérica de cadena extendida, por las fuerzas de repulsión electrostáticas existente en la misma cadena polimérica. Este cambio conformacional conlleva a un aumento del dinamismo del sistema debido a repulsiones por interacciones de largo alcance dentro de la estructura del polímero, lo que puede dar lugar a estados intermedios que afecten su viscosidad. Generalmente, en regímenes diluidos y semi-diluidos, la forma de cadena extendida permite que el solvente pase más fácil entre la estructura macromolecular, lo que se traduce en una menor resistencia al flujo. Ergo la solución se hace más fluida, menos enmarañada y más extendida, por lo que la viscosidad disminuye notablemente, tal como se observa en la figura 2. Donde a pesar de un aumento de concentración de polímero la viscosidad de las soluciones ionoméricas permanece relativamente constante, y muy similar la viscosidad del disolvente en su estado puro.

Por su parte, en una solución buffer pH 7,4, el Clorhidrato de Eudragit E-100 tiende a adquirir una conformación más ovillada debido a interacciones de tipo favorable dentro de la estructura polimérica. Logrando con ello un mayor grado de empaquetamiento que induce la formación de agregados que dificultan la fluidez del medio al presentar resistencia. Así pues, comúnmente en regímenes diluidos el sistema pierde dinamismo y por ende se espera un aumento en la viscosidad. No

obstante, dicho comportamiento no fue obtenido de manera experimental, por lo que se entra a considerar otros factores influyentes como es el caso de la fuerza iónica del medio. El buffer pH 7,4 conformado por fosfato monobásico de potasio e hidróxido de sodio a unas concentraciones definidas aportan un valor de fuerza iónica de 0,15M. Dado que el polímero a este pH depende únicamente de interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno y repulsiones hidrofóbicas por parte de los grupos apolares, puede presumirse un potencial efecto salino negativo, que modifique su solubilidad y con ello el comportamiento reológico del sistema formado. Lo que físicamente se entiende como una menor cantidad de moléculas de solvente libres para solvatar el polímero, disminuyendo su solubilidad, por lo que su contribución a la viscosidad del sistema se vuelve despreciable. Es así, como se observó que a pesar de un aumento en la concentración del polímero en buffer pH 7,4, la viscosidad se asemeja considerablemente con la viscosidad del disolvente puro.

Debido a que los cambios de viscosidad relativas experimentados por las soluciones ionoméricas en soluciones buffer pH 1,2 y pH 7,4, no fueron muy significativos con respecto a las viscosidades relativas del solvente puro, se propuso investigar un posible efecto de transición conformacional del polímero en medio acuoso. Se ha mencionado que el Clorhidrato de Eudragit E-100 es un polielectrólito con grupos ionizables e hidrofóbicos colgando de la cadena principal por lo que puede formar microestructuras semejantes a micelas intramoleculares. Lo que conlleva a que presente un comportamiento fuertemente dependiente del pH (Acevedo Pizarro , 2002). A bajos pH el polímero está totalmente extendido debido a la ionización del grupo amino terciario en su cadena lateral, a medida que estos grupos van siendo neutralizados, las interacciones hidrofóbicas van adquiriendo mayor importancia, y a pH básico se produce una auto-agregación. Es de esperarse que los polielectrólitos que tengan un mayor carácter hidrofóbico en la cadena lateral formen microagregados en un rango de pH más amplio (Acevedo Pizarro , 2002). En este trabajo se obtuvo un rango de pH de transición conformacional entre 4 y 6, tal como se observa en el gráfico 3.

El cambio conformacional inducido por el pH y que lleva a la macromolécula de una configuración extendida (bajos pH) a una configuración compacta (altos pH) tiene asociado un cambio en la viscosidad de la disolución. Por un lado, se pudo apreciar como a concentraciones en regímenes diluidos las viscosidades relativas de las soluciones ionoméricas en función del pH permanecen prácticamente constantes, dificultando apreciar la zona de pH a la que ocurre la transición conformacional. Lo que corresponde con lo mencionado anteriormente, puesto que las macro-estructuras se encuentran más dispersas, habrá más solvente separándolas y menos probabilidad de interacción polímero-polímero, por lo que los valores de viscosidad manifestados serán relativamente bajos. Cuando se emplearon concentraciones de 5000 y 1000mg/L de polímero, si fue posible apreciar la transición, observando una tendencia creciente a valores de pH bajos y un decremento pH más básicos. El cambio obtenido se debe a que en regímenes

concentrados o menos diluidos, la macromolécula extendida presenta una mayor resistencia al flujo viscosimétrico que una molécula ovillada, puesto que el solvente tendrá mayor dificultad de desplazamiento entre las cadenas poliméricas.

Al evaluar el fenómeno de asociación entre el polímero y el fármaco de referencia, carbamazepina, en medio acuoso en función del pH, se observó una tendencia similar a la obtenida en las soluciones poliméricas puras. No obstante, los valores de viscosidad relativa de las soluciones del polímero en presencia de carbamazepina son más bajas que las viscosidades de las soluciones del polímero solas y más altas que las soluciones de carbamazepina puras, como se observa en la gráfica 4. Esto permite presumir que existe una posible asociación entre el Clorhidrato de Eudragit E-100 y la carbamazepina en medio acuoso, pues de no ser así los valores obtenidos hubieran sido completamente similar que para las soluciones ionoméricas evaluadas. La carbamazepina, al igual que el Clorhidrato de Eudragit E-100, se encuentra cargada positivamente a valores de pH bajos, mientras a valores de pH básicos predomina su forma molecular o neutra. Debido a que el polímero adquiere una conformación de cadena extendida a pH ácidos, puede presentar un fenómeno de asociación con el fármaco por mecanismo de adsorción en la estructura macromolecular. Mientras tanto, a pH básicos el polímero en solución tiende a formar micro-agregados moleculares de naturaleza hidrofóbica, favoreciendo la ubicación de la carbamazepina por interacciones hidrofóbicas repulsivas dentro de estas cavidades.

Cabe aclarar que se desconoce el grado de estabilidad química del polímero de estudio, lo que resulta importante dado que este es susceptible a mecanismos de hidrólisis en virtud del pH, debido a la presencia de grupos funcionales tipo éster en su estructura. Por lo que puede incurrirse en un sesgo significativo en los valores de viscosidad relativa de las soluciones estudiadas, por lo que debe ser considerado en estudios posteriores.

Finalmente, para la estimación de la viscosidad intrínseca del Clorhidrato de Eudragit E-100, se obtuvieron los modelos matemáticos representados en las gráficas 5 y 6. La viscosidad intrínseca de una mezcla polímero-solvente  $[\eta]$ , es definida como la viscosidad de una solución de polímero infinitamente diluida o bien, como el volumen hidrodinámico ocupado por una macromolécula, en relación con el tamaño y conformación de los enlaces de esta con el solvente particular (Higiro, Herald, & Alavi, 2006). Esta se calcula usualmente, por las medidas de los tiempos de escurrimiento, con las ecuaciones de Kraemer y Huggins (G. Ovejero, 2010).

La estimación de la viscosidad intrínseca a partir de la ecuación de Huggins suele utilizarse para valores de viscosidad relativa entre 1,2 y 2,0, y las correspondientes viscosidades específicas entre 0,2 y 1,0, debido a que para soluciones muy diluidas y valores de viscosidad menores, el segundo factor de la ecuación Huggins se torna despreciable y el cálculo se vuelve errático (Higiro, Herald, &

Alavi, 2006). Normalmente, un polímero en estudio que cumple la expresión de Huggins, presenta una viscosidad reducida que crece conforme aumenta la concentración del polímero (Parada, Crespín, Miranda, & Katime, 2004).

Por otra parte, se ha demostrado que la estimación de la viscosidad intrínseca a partir de la ecuación de Kraemer también puede fallar cuando se tienen regímenes de estudio muy diluidos (Higiro, Herald, & Alavi, 2006). Además se reporta que la tendencia de la viscosidad inherente a partir de este modelo es decreciente en función de la concentración del polímero evaluado (Fernandez, 2011).

Debido a que en este estudio viscosimétrico no se buscó trabajar con soluciones poliméricas cuyos valores de viscosidad relativa se ajustaran los rangos antes mencionados, y los patrones de tendencia obtenidos para ambos modelos no corresponden con los reportados en la literatura, se puede presumir que las soluciones ionoméricas de interés no se ajustan a las relaciones de Huggins y Kraemer, por lo que no resulta indicado estimar la viscosidad intrínseca a partir de tales relaciones, lo que se puede ver con los resultados obtenidos.

Por su parte, para soluciones muy diluidas, las ecuaciones de Tanglertpaibul-Rao han manifestado una estimación más efectiva de la viscosidad intrínseca (Behrouziana, Seyed, & Karazhiyanb, 2013). Higiro demostró que los métodos de determinación de la viscosidad intrínseca basados en la pendiente de gráficos tienen un ajuste lineal con coeficientes de determinación ( $R^2$ ) más altos y bajos márgenes de error.

En este estudio, la viscosidad intrínseca del Eudragit E-100 modificado en un régimen diluido fue determinada teniendo en cuenta los modelos de Tanglertpaibul-Rao, obteniendo en las tres ecuaciones coeficientes de correlación lineal más acertados. Teniendo en cuenta los resultados, el Clorhidrato de Eudragit E-100 presenta una viscosidad intrínseca cuyo valor se encuentra en un rango entre 66,418 y 48,392 mL/g.

## CONCLUSIONES

Se logró estandarizar una metodología de viscosimetría capilar, bajo parámetros de repetibilidad y precisión intermedia del método.

Los datos de viscosidad relativa de las soluciones de carbamazepina en agua, buffer pH 1,2 y 7,4, indican que no existe un efecto remarcable del medio y de la concentración en las medidas obtenidas.

Regímenes de estudio concentrados o poco diluidos presentan un efecto significativo en las viscosidades relativas de las soluciones ionoméricas en medio acuoso, mientras que regímenes diluidos no alteran considerablemente la viscosidad del sistema.

El aporte del Clorhidrato de Eudragit E-100 en medio acuoso sobre la viscosidad del sistema se encuentra influenciado por las condiciones del medio como pH, fuerza iónica, concentración entre otras.

Existe un efecto de transición conformacional inducida por pH del Clorhidrato de Eudragit E-100 en medio acuoso, en un intervalo de pH entre 4 y 6.

Las ecuaciones de Tanglertpaibul-Rao, constituyen un modelo matemático que permite estimar la viscosidad intrínseca de polímeros en regímenes de estudio diluidos.

El polímero de estudio, Clorhidrato de Eudragit E-100, presentó la capacidad potencial de asociar la Carbamazepina a valores de pH básico, debido a la formación de la pseudo-fase polimérica.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar un estudio de estabilidad fisicoquímica del polímero evaluado, dado que es susceptible a hidrólisis en virtud del pH. De esta forma se respaldarán los resultados obtenidos en este proyecto o bien se realizarán otros estudios que permitan garantizar resultados confiables en el rango de estabilidad del Eudragit E-100 modificado.

También es recomendable evaluar diferentes concentraciones del polímero en los estudios viscosimétrico. Esto permitirá obtener resultados más contundentes y menos sujetos a errores del operador.

Finalmente, cabe mencionar que el propósito de la metodología viscosimétrica para evaluar el grado de interacción polímero-fármaco, es una técnica complementaria a otro tipo de ensayos fisicoquímicos tales como estudios de ultrafiltración, estudios fotofísicos, etc. Por lo que por sí sola es una metodología que no permitirá caracterizar completamente un polímero particular.

## BIBLIOGRAFÍA

Acevedo Pizarro , B. (2002). *Estudio fotofísico de las transiciones conformacionales en polielectrólitos aniónicos* . Chile .

Ambrogi, V., Marmottini , F., & Pagano, C. (2012). Amorphous carbamazepine stabilization by the mesoporous silicate SBA-15. *Elsevier* , Perugia.

Araujo Reyes, I. (04 de Septiembre de 2011). *Slideshire*. Recuperado el 03 de Junio de 2014, de <http://www.slideshare.net/ItariAraujoReyes/viscosímetros-9124344>

Behrouziana, F., S. M., & Karazhiyanb, H. (2013). *Intrinsic viscosity of cress (Lepidium sativum) seed gum: Effect of salts and sugars*. Mashhad: Elsevier.

Creuzet, C., Kadi, S., Rinaudo, M., & Auzély-Velty, R. (2006). New associative systems based on alkylated hyaluronic acid . *Elsevier* , 2706.

Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2006). *Metodología Diseño Muestral Encuesta de Desempeño Institucional*. Bogotá D.C.

Donati, I., & Paoletti, S. (2009). *Alginates: Biology and Applications*. New York: Springer.

*DrugBank*. (13 de Junio de 2005). Recuperado el 11 de Noviembre de 2013, de <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00564>

Evonik, I. (2011). *EUDRAGIT Polimeros Acrílicos para Formas Sólidas Orales*. Germany.

Fernandez, I. (2011). *Polímeros en Solución y Aplicación de Polímeros en la Industria Petrolera*. Venezuela.

G. Ovejero, M. E. (2010). Thermodynamic interactions of three SBS (styrene–butadiene–styrene) triblock copolymers with different solvents, by means of intrinsic viscosity measurements. *European Polymer Journal* , 2262-2264.

GARCÍA, A. G. (2001). *Ensayo Clínico en España*. España.

Gennaro, A. (2003). *Remington Farmacia*. Panamericana.

Henni , W., Deyme, M., Stachakocsky, M., LeCerf, D., Picton , L., & Rosilio , V. (2004). Aggregation of hydrophobically modified polysaccharides in solution and at the air–water interface. *Elsevier* , 316-317.

Higiro, J., Herald, T., & Alavi, S. (2006). Rheological study of xanthan and locust bean gum interaction in dilute solution: Effect of salt. Manhattan: Elsevier.

Lee, C., Venkat, M., & Lee, Y. (2009). Thixotropic property in pharmaceutical formulations. *Elsevier* , 89-90.

Lira de Sá Barreto, L. C. (2009). *Utilidad de algunos copolímeros acrílicos para el control de liberación de fármacos en pelets matriciales elaborados por extrusión-esferonización*. Santiago de Compostela.

Lopez, F. (2004). *Fundamentos de Polímeros*. Venezuela: Universidad de los Andes.

Moffat, A., Osselton, M., & Widdop, B. (2003). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons* (Vol. 2).

MONTAÑO, L. F. (2011). *Desarrollo de un comprimido de carbamazepina con matriz hidrofílica mediante compresión directa*. Riobamba, Ecuador.

Parada, L., Crespín , G., Miranda, R., & Katime , I. (2004). CARACTERIZACIÓN DE QUITOSANO POR VISCOSIMETRÍA CAPILAR Y VALORACIÓN POTENCIOMÉTRICA. *Revista iberoamericana de polímeros* , 5-9.

Pascualli, R., Chiappetta, D., & Bregni, C. (2005). *Los Copolímeros en Bloques Anfífilos y sus Aplicaciones Farmacéuticas*. Buenos Aires: UBA.

ROSEBAUM, S. (2011). *Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. New Jersey: Wiley.

Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6° ed.). London: Pharmaceutical Press.

Salamanca, C. H. (2007). *CAPITULO V. RETENCIÓN DE SUSTRATOS NITROIMIDAZÓLICOS POR POLI ELECTRÓLITOS ANIÓNICOS EN SOLUCIÓN*.

Sánchez Hernández, B. E. (2008). *Viscosímetro de Bola*. México D.F.

Sara, R. (2011). *Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. New Jersey: Wiley.

Sun, S. P., Zeng, X., & Lemely, A. (2013). *Kinetics and mechanism of carbamazepine degradation by a modified*. United States.

TANFORD, C., & WILEY, J. (1998). *The Hidrofobic Effect: Formation of Micelles and Biological Menbranes*. New Jersey.

Vila Jato, J. L. (1997). *Tecnología Farmacéutica*. Síntesis.

Wang, P., Fraizer, J., & Breng, H. (2002). *Advanced Drug Delivery Reviews*.

## **ANEXO 1. Determinación de la uniformidad de la temperatura en el baño termostato**

Dado que la temperatura es una condición sumamente importante en la precisión de los resultados arrojados durante la aplicación de una metodología de viscosimetría capilar, es indispensable garantizar su homogeneidad y estabilidad durante el estudio. Debido a esto se planteó determinar qué tan uniforme es la temperatura a la cual se encuentran algunos de los puntos críticos del baño termostato, mediante la determinación de la temperatura como parámetro experimental. El procedimiento metodológico se describe a continuación.

### **Materiales y equipos**

Durante la sección experimental se utilizó un baño termostato y tres termómetros previamente calibrados marca ETI® con una sensibilidad de 0,1°C, los cuales fueron ubicados dentro de un baño termostato en tres puntos críticos diferentes: superficie, centro y fondo, como se observa en la tabla 9.

**Tabla 10. Ubicación de los termómetros en el baño termostato.**

<b>Termómetro</b>	<b>Ubicación</b>
T3	Superficie
T4	Centro
T2	Fondo
T1	Equipo termostato

### **Ejecución de estudio**

Se programó el equipo a una temperatura de 37,35°C con la finalidad de mantener la temperatura de todos los puntos del baño por encima de 37,0°C y dentro del rango de 37,0 y 37,5°C. Se registraron los valores de temperatura reportadas por los termómetros durante un tiempo de tres horas.

### **Resultados y discusión**

Para la ejecución del estudio se realizó el registro de los valores de temperatura reportados por los tres termómetros durante un tiempo establecido de tres horas y se compararon con los valores de temperatura reportados por el termómetro propio del equipo termostato. Tales valores de temperatura de muestran en la tabla 10.

**Tabla 11. Datos obtenidos para los valores de temperatura reportados por tres termómetros acoplados a un baño termostato.**

<b>N° de toma</b>	<b>T1 (°C)</b>	<b>T2 (°C)</b>	<b>T3 (°C)</b>	<b>T4 (°C)</b>
<b>1</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>2</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>3</b>	37,1	37,1	37,0	37,2
<b>4</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>5</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>6</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>7</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>8</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>9</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>10</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>Promedio</b>	37,2	37,1	37,0	37,2
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>CV %</b>	0,1	0,0	0,0	0,0

La desviación de temperatura aceptada entre los distintos puntos del baño termostato debe ser de  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ , lo cual es coherente con los resultados obtenidos de manera experimental.

Por otra parte, se observó que la temperatura reportada por los tres termómetros externos al baño termostato se mantuvo constante durante el tiempo y dentro del rango especificado ( $37,0-37,5^{\circ}\text{C}$ ). Siendo siempre menor el punto con proximidad hacia el ambiente externo, por obvias razones. También fue posible apreciar que la temperatura arrojada por el termómetro del baño mismo varió durante el tiempo de experimentación. Sin embargo cabe aclarar que esto es algo que no afecta la temperatura del sistema de interés. Con base en esto es posible garantizar un valor de temperatura uniforme durante el trabajo de experimentación, propiciando de este modo unas óptimas condiciones para el estudio.

## ANEXO 2. Preparación de los sistemas buffer utilizados en el estudio

Los ensayos se llevaron a cabo en dos sistemas buffer, soluciones de pH de 1,2 y 7,4, con una fuerza iónica constante de 0,15M. Estos valores de pH fueron elegidos ya que son valores de pH de interés para estudios posteriores y representan condiciones fisiológicas. Para la preparación se utilizó ácido clorhídrico y cloruro de potasio para el caso de buffer pH 1,2, mientras que para el buffer pH 7,4 se utilizaron fosfato monobásico de potasio y cloruro de potasio. Se siguieron las indicaciones de preparación de la farmacopea vigente (USP 36-NF 31, 2013), y se ajustó la fuerza iónica al valor requerido con cloruro de potasio.

### 1. Preparación del buffer pH 1,2 y fuerza iónica 0,15M

Teniendo en cuenta los parámetros establecidos en la farmacopea vigente USP 36-NF 31, para la preparación de 200mL de buffer pH 1,2, se requiere de 85mL de solución de ácido clorhídrico (HCl) 0,2M y 50 mL de solución de cloruro de potasio (KCl) 0,2M. El volumen faltante se completa con agua. A continuación se realizan los cálculos respectivos para obtener 100mL de las soluciones de HCl y KCl a las concentraciones requeridas.

- Para obtener una solución de 100 mL de HCl 0,2M se requieren 1,66 mL de HCl concentrado.

$$[HCl\ 37\%] = \frac{1,19g}{mL} \times \frac{1000mL}{1L} \times \frac{1\ mol}{36,45g} \times 0,37 = 12,08M$$
$$V_{HCl\ conc} = \frac{0,2M \times 100mL}{12,08M} = 1,66mL$$

- Para obtener una solución de 100 mL de KCl 0,2 M se requieren 1,49g de KCl.

$$0,2 \frac{m}{L} \times 0,1L = 0,02\ moles\ de\ KCl \times 74,5513 \frac{g}{mol} = 1,49\ g\ KCl$$

Posteriormente, se debe calcular la fuerza iónica del sistema formado, con el fin de determinar el exceso de KCl que debe ser adicionado para obtener una fuerza iónica de 0,15M. Tal como sigue:

$$[KCl] = \frac{50mL \times 0,2mL}{200\ mL} = 0,05M$$

$$[HCl] = \frac{85mL \times 0,2mL}{200\ mL} = 0,085M$$

$$\mu = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n C_i Z_i^2$$

$$\mu = \frac{1}{2} x [((0,085M x (1^2)) + (0,085M x (-1^2))) + ((0,05M x (1^2) + (0,05M x (-1^2)))]$$

$$\mu = 0,135M$$

De esta forma, se requiere un exceso de KCl que aporte 0,015M de fuerza iónica al sistema.

$$0,015 \frac{m}{L} x 0,1L = 1,5x10^{-3} moles x 74,5513 g = 0,1118g KCl$$

Por lo que se requiere un total de 1,602 g KCl para la preparación del buffer pH 1,2 con fuerza iónica 0,15M.

## 2. Preparación del buffer pH 7,4 y fuerza iónica 0,15M

Teniendo en cuenta los parámetros establecidos en la farmacopea vigente USP 36-NF 31, para la preparación de 200mL de buffer pH 7,4, se requiere de 39,1 mL de solución de hidróxido de sodio (NaOH) 0,2M y 50 mL de solución de fosfato monobásico de potasio (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 0,2M. El volumen faltante se completa con agua. A continuación se realizan los cálculos respectivos para obtener 100mL de las soluciones de NaOH y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a las concentraciones requeridas.

- Para obtener una solución de 100 mL de NaOH 0,2M se requieren 0,799g de NaOH.

$$g NaOH = \frac{0,2mol}{1L} x 0,1L x \frac{39,997g}{1 mol} = 0,799$$

- Para obtener una solución de 100 mL de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,2 M se requieren 2,721g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.

$$g KH_2PO_4 = \frac{0,2mol}{1L} x 0,1L x \frac{136,086g}{1 mol} = 2,721$$

Posteriormente, se debe calcular la fuerza iónica del sistema formado, con el fin de determinar el exceso de KCl que debe ser adicionado para obtener una fuerza iónica de 0,15M. Tal como sigue:

$$[KH_2PO_4] = \frac{50mL x 0,2mL}{200 mL} = 0,05M$$

$$[NaOH] = \frac{39,1mL \times 0,2mL}{200 mL} = 0,04M$$

$$\mu = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n C_i Z_i^2$$

$$\mu = \frac{1}{2} x [((0,05M \times (1^2)) + (0,05M \times (-1^2))) + ((0,04M \times (1^2)) + (0,04M \times (-1^2)))]$$

$$\mu = 0,09M$$

De esta forma, se requiere un exceso de KCl que aporte 0,06M de fuerza iónica al sistema.

$$0,06 \frac{m}{L} \times 0,2L = 0,012 \text{ moles} \times 74,5513 g = 0,894g KCl$$

Por lo que se requiere un total de 0,894 g KCl para la preparación del buffer pH 1,2 con fuerza iónica 0,15M.

### ANEXO 3. Tablas de los valores obtenidos para el tiempo de escurrimiento y la viscosidad relativa en el estudio de viscosimetría capilar

En el presente anexo se muestran las tablas correspondientes a los tiempos de escurrimiento y, valores de viscosidad relativa para cada uno de los estudios de viscosimetría capilar realizados. Para ello se empleó el viscosímetro de Oswald serie 150 con diámetro capilar de 0,78mm y se realizaron seis mediciones a una temperatura *in situ* constante de 37,0°C.

Tabla 12. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas de los solventes puros.

Datos obtenidos para los solventes puros		
Medio	Tiempos de escurrimiento (s)	Viscosidad Relativa
Agua	22,7	1,0
Buffer pH 1,2	22,8	1,0
Buffer pH 7,4	23,3	1,0

Tabla 13. Valores para los tiempos de escurrimiento de soluciones del fármaco modelo en agua.

Tiempos de Escurrimiento para la Carbamazepina en Agua (s)					
Concentración Evaluada					
Repeticiones	9,375mg/L	18,75mg/L	37,5mg/L	75mg/L	150mg/L
1	23	23	24	24	24
2	23	23	24	23	24
3	23	23	23	23	24
4	23	23	23	23	23
5	23	23	24	23	23
6	23	23	24	23	23
<b>Promedio</b>	23	23	23,7	23,2	23,5
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,5	0,4	0,5
<b>%CV</b>	0,0	0,0	2,1	1,8	2,3
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 14. Valores de viscosidad relativa de soluciones del fármaco modelo en agua.

Viscosidad Relativa para la Carbamazepina en Agua					
Concentración Evaluada					
Repeticiones	9,375mg/L	18,75mg/L	37,5mg/L	75mg/L	150mg/L
1	1,01	1,01	1,06	1,06	1,06
2	1,01	1,01	1,06	1,01	1,06
3	1,01	1,01	1,01	1,01	1,06
4	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01
5	1,01	1,01	1,06	1,01	1,01
6	1,01	1,01	1,06	1,01	1,01
<b>Promedio</b>	1,01	1,01	1,04	1,02	1,04
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	0,0	0,0	2,1	1,8	2,3
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 15. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento de soluciones de Carbamazepina en buffer pH 1,2.

Tiempos de Escurrecimiento para Carbamazepina en Buffer pH 1,2 (s)					
Concentración Evaluada					
Repeticiones	9,375mg/L	18,75mg/L	37,5mg/L	75mg/L	150mg/L
1	24	24	23	24	24
2	23	23	23	23	24
3	23	23	23	23	24
4	23	23	23	24	23
5	23	23	23	24	24
6	23	23	23	24	23
<b>Promedio</b>	23,2	23,2	23	23,7	23,7
<b>Desviación Estándar</b>	0,4	0,4	0,0	0,5	0,5
<b>%CV</b>	1,8	1,8	0,0	2,1	2,1
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 16. Valores obtenidos de las viscosidades relativas de soluciones de carbamazepina en buffer pH 1,2.

Viscosidad relativa para Carbamazepina en Buffer pH 1,2					
Concentración evaluada					
Repeticiones	9,375mg/L	18,75mg/L	37,5mg/L	75mg/L	150mg/L
1	1,05	1,05	1,01	1,05	1,05
2	1,01	1,01	1,01	1,01	1,05
3	1,01	1,01	1,01	1,01	1,05
4	1,01	1,01	1,01	1,05	1,01
5	1,01	1,01	1,01	1,05	1,05
6	1,01	1,01	1,01	1,05	1,01
<b>Promedio</b>	1,02	1,02	1,01	1,04	1,04
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	1,8	1,8	0,0	2,2	2,2
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 17. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento de soluciones de carbamazepina en buffer pH 7,4.

Tiempos de Escurrecimiento para Carbamazepina en Buffer pH 7,4 (s)					
Concentración Evaluada					
Repeticiones	9,375mg/L	18,75mg/L	37,5mg/L	75mg/L	150mg/L
1	23	23	23	23	23
2	23	23	23	24	24
3	23	23	23	24	24
4	23	23	23	24	24
5	23	23	23	24	24
6	23	23	23	23	23
<b>Promedio</b>	23	23	23	23,7	23,7
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,5	0,5
<b>%CV</b>	0,0	0,0	0,0	2,1	2,1
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 18. Valores obtenidos de las viscosidades relativas de soluciones de carbamazepina en buffer pH 7,4.

<b>Viscosidad relativa para Carbamazepina en Buffer pH 7,4</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>9,375mg/L</b>	<b>18,75mg/L</b>	<b>37,5mg/L</b>	<b>75mg/L</b>	<b>150mg/L</b>
<b>1</b>	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
<b>2</b>	0,99	0,99	0,99	1,03	1,03
<b>3</b>	0,99	0,99	0,99	1,03	1,03
<b>4</b>	0,99	0,99	0,99	1,03	1,03
<b>5</b>	0,99	0,99	0,99	1,03	1,03
<b>6</b>	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
<b>Promedio</b>	0,99	0,99	0,99	1,02	1,02
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	0,0	0,0	0,0	2,2	2,7
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 19. Valores para los tiempos de escurrimiento de soluciones poliméricas en agua.

Tiempos de escurrimiento de la solución polimérica en agua					
Régimen Diluido					
Concentración Evaluada					
Repeticiones	37,5mg/L	75mg/L	150mg/L	300mg/L	500mg/L
1	23	24	24	24	24
2	23	24	24	24	24
3	23	23	23	24	24
4	23	24	24	24	24
5	23	24	24	23	24
6	23	23	23	24	24
<b>Promedio</b>	23	23,7	23,7	23,8	24
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,5	0,5	0,4	0,0
<b>%CV</b>	0,0	2,1	2,1	1,7	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C
Régimen Semi Diluido					
Concentración Evaluada					
Repeticiones	700mg/L	1000mg/L	1500mg/L	2000mg/L	5000mg/L
1	25	26	28	28	30
2	25	26	27	28	31
3	25	26	28	28	31
4	25	26	28	28	30
5	25	26	28	28	30
6	25	26	28	28	30
<b>Promedio</b>	25	26	27,8	28	30,3
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,4	0,0	0,5
<b>%CV</b>	0,0	0,0	1,5	0,0	1,7
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°,0C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 20. Valores obtenidos para la viscosidad relativa de soluciones poliméricas en agua.

<b>Viscosidad relativa de la solución polimérica en agua</b>					
<b>Régimen Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>37,5mg/L</b>	<b>75mg/L</b>	<b>150mg/L</b>	<b>300mg/L</b>	<b>500mg/L</b>
<b>1</b>	1,01	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>2</b>	1,01	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>3</b>	1,01	1,01	1,01	1,06	1,06
<b>4</b>	1,01	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>5</b>	1,01	1,06	1,06	1,01	1,06
<b>6</b>	1,01	1,01	1,01	1,06	1,06
<b>Promedio</b>	1,01	1,04	1,04	1,05	1,06
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	0,0	2,2	2,2	1,7	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C
<b>Régimen Semi Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>700mg/L</b>	<b>1000mg/L</b>	<b>1500mg/L</b>	<b>2000mg/L</b>	<b>5000mg/L</b>
<b>1</b>	1,10	1,15	1,23	1,23	1,32
<b>2</b>	1,10	1,15	1,19	1,23	1,37
<b>3</b>	1,10	1,15	1,23	1,23	1,37
<b>4</b>	1,10	1,15	1,23	1,23	1,32
<b>5</b>	1,10	1,15	1,23	1,23	1,32
<b>6</b>	1,10	1,15	1,23	1,23	1,32
<b>Promedio</b>	1,10	1,15	1,23	1,23	1,34
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	0,0	0,0	1,5	0,0	1,7
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 21. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento de soluciones de polímero en buffer pH 1,2.

<b>Tiempos de escurrimiento de la solución polimérica en buffer pH 1,2 (s)</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Régimen Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>37,5mg/L</b>	<b>75mg/L</b>	<b>150mg/L</b>	<b>300mg/L</b>	<b>500mg/L</b>
1	23	24	24	23	23
2	23	24	24	23	23
3	23	24	24	23	23
4	23	24	24	23	23
5	23	24	24	23	24
6	23	24	24	23	23
<b>Promedio</b>	23	24	24	23	23,2
<b>Desviación Estándar</b>	0	0	0	0	0,4
<b>%CV</b>	0	0	0	0	1,8
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C
<b>Régimen Semi Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>700mg/L</b>	<b>1000mg/L</b>	<b>1500mg/L</b>	<b>2000mg/L</b>	<b>5000mg/L</b>
1	24	24	24	24	25
2	24	24	24	24	25
3	24	24	24	24	25
4	24	24	24	24	25
5	24	24	24	24	25
6	23	24	24	24	25
<b>Promedio</b>	23,8	24	24	24	25
<b>Desviación Estándar</b>	0,4	0,0	0,0	0,0	0
<b>%CV</b>	1,7	0,0	0,0	0,0	0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 22. Valores obtenidos para las viscosidades relativas de soluciones de polímero en buffer pH 1,2.

<b>Viscosidad relativa de la solución polimérica en buffer pH 1,2</b>					
<b>Régimen Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>37,5mg/L</b>	<b>75mg/L</b>	<b>150mg/L</b>	<b>300mg/L</b>	<b>500mg/L</b>
<b>1</b>	1,01	1,05	1,05	1,01	1,01
<b>2</b>	1,01	1,05	1,05	1,01	1,01
<b>3</b>	1,01	1,05	1,05	1,01	1,01
<b>4</b>	1,01	1,05	1,05	1,01	1,01
<b>5</b>	1,01	1,05	1,05	1,01	1,05
<b>6</b>	1,01	1,05	1,05	1,01	1,01
<b>Promedio</b>	1,01	1,05	1,05	1,01	1,02
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C
<b>Régimen Semi Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>700mg/L</b>	<b>1000mg/L</b>	<b>1500mg/L</b>	<b>2000mg/L</b>	<b>5000mg/L</b>
<b>1</b>	1,05	1,05	1,05	1,05	1,10
<b>2</b>	1,05	1,05	1,05	1,05	1,10
<b>3</b>	1,05	1,05	1,05	1,05	1,10
<b>4</b>	1,05	1,05	1,05	1,05	1,10
<b>5</b>	1,05	1,05	1,05	1,05	1,10
<b>6</b>	1,01	1,05	1,05	1,05	1,10
<b>Promedio</b>	1,05	1,05	1,05	1,05	1,10
<b>Desviación Estándar</b>	0,01	0	0	0	0
<b>%CV</b>	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 23. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento de soluciones de polímero en buffer pH 7,4.

<b>Tiempos de escurrimiento de la solución polimérica en buffer pH 7,4 (s)</b>					
<b>Régimen Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>37,5mg/L</b>	<b>75mg/L</b>	<b>150mg/L</b>	<b>300mg/L</b>	<b>500mg/L</b>
<b>1</b>	23	24	24	24	24
<b>2</b>	23	24	24	24	24
<b>3</b>	23	24	23	23	24
<b>4</b>	23	24	24	23	23
<b>5</b>	23	24	24	23	23
<b>6</b>	23	24	24	23	23
<b>Promedio</b>	23	24	23,8	23,3	23,5
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,4	0,5	0,5
<b>%CV</b>	0,0	0,0	1,7	2,2	2,3
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C
<b>Régimen Semi Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>700mg/L</b>	<b>1000mg/L</b>	<b>1500mg/L</b>	<b>2000mg/L</b>	<b>5000mg/L</b>
<b>1</b>	24	24	24	24	24
<b>2</b>	24	24	24	24	24
<b>3</b>	24	24	24	24	24
<b>4</b>	24	24	24	24	24
<b>5</b>	24	24	24	24	24
<b>6</b>	24	24	24	24	24
<b>Promedio</b>	24	24	24	24	24
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 24. Valores obtenidos para las viscosidades relativas de soluciones de polímero en buffer pH 7,4.

<b>Viscosidad relativa de la solución polimérica en buffer pH 7,4</b>					
<b>Régimen Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>37,5mg/L</b>	<b>75mg/L</b>	<b>150mg/L</b>	<b>300mg/L</b>	<b>500mg/L</b>
<b>1</b>	0,99	1,03	1,03	1,03	1,03
<b>2</b>	0,99	1,03	1,03	1,03	1,03
<b>3</b>	0,99	1,03	0,99	0,99	1,03
<b>4</b>	0,99	1,03	1,03	0,99	0,99
<b>5</b>	0,99	1,03	1,03	0,99	0,99
<b>6</b>	0,99	1,03	1,03	0,99	0,99
<b>Promedio</b>	0,99	1,03	1,02	1,00	1,01
<b>Desviación Estándar</b>	0	0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	0	0	1,7	2,2	2,3
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,1°C	37,0°C	37,0°C
<b>Régimen Semi Diluido</b>					
<b>Concentración Evaluada</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>700mg/L</b>	<b>1000mg/L</b>	<b>1500mg/L</b>	<b>2000mg/L</b>	<b>5000mg/L</b>
<b>1</b>	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
<b>2</b>	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
<b>3</b>	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
<b>4</b>	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
<b>5</b>	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
<b>6</b>	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
<b>Promedio</b>	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
<b>Desviación Estándar</b>	0	0	0	0	0
<b>%CV</b>	0	0	0	0	0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

**Tabla 25. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución ionomérica 10000mg/L en función del pH.**

<b>Tiempos de Ecurrimiento para la solución ionomérica 10000mg/L (s)</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	28	34	25	26	26
<b>2</b>	28	34	25	26	25
<b>3</b>	28	34	25	26	25
<b>4</b>	28	34	25	27	25
<b>5</b>	28	34	25	26	25
<b>6</b>	28	34	25	26	25
<b>Promedio</b>	28,0	34,0	25,0	26,2	25,2
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4
<b>CV%</b>	0,0	0,0	0,0	1,6	1,6
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C
<b>Viscosidad relativa para la solución ionomérica 10000mg/L</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	1,23	1,50	1,10	1,15	1,15
<b>2</b>	1,23	1,50	1,10	1,15	1,10
<b>3</b>	1,23	1,50	1,10	1,15	1,10
<b>4</b>	1,23	1,50	1,10	1,19	1,10
<b>5</b>	1,23	1,50	1,10	1,15	1,10
<b>6</b>	1,23	1,50	1,10	1,15	1,10
<b>Promedio</b>	1,23	1,50	1,10	1,15	1,11
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>CV%</b>	0,0	0,0	0,0	1,6	1,6
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

**Tabla 26. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución ionomérica 5000mg/L en función del pH.**

<b>Tiempos de Escurrimiento para la solución ionomérica 5000mg/L (s)</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	24	26	25	25	24
<b>2</b>	25	26	25	25	24
<b>3</b>	24	26	25	25	24
<b>4</b>	25	26	25	25	24
<b>5</b>	25	26	25	25	24
<b>6</b>	25	26	25	25	24
<b>Promedio</b>	24,7	26,0	25,0	25,0	24,0
<b>Desviación estándar</b>	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>CV%</b>	2,1	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C
<b>Viscosidad relativa para la solución ionomérica 5000mg/L</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	1,06	1,15	1,10	1,10	1,06
<b>2</b>	1,10	1,15	1,10	1,10	1,06
<b>3</b>	1,06	1,15	1,10	1,10	1,06
<b>4</b>	1,10	1,15	1,10	1,10	1,06
<b>5</b>	1,10	1,15	1,10	1,10	1,06
<b>6</b>	1,10	1,15	1,10	1,10	1,06
<b>Promedio</b>	1,09	1,15	1,10	1,10	1,06
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>CV%</b>	2,1	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 27. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución ionomérica 1500mg/L en función del pH.

<b>Tiempos de Escurrimiento para la solución ionomérica 1500mg/L (s)</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	24	24	24	24	24
<b>2</b>	24	24	24	24	24
<b>3</b>	24	24	24	24	24
<b>4</b>	24	24	24	24	24
<b>5</b>	24	24	24	24	24
<b>6</b>	24	24	24	24	24
<b>Promedio</b>	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>CV%</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C
<b>Viscosidad relativa para la solución ionomérica 1500mg/L</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>2</b>	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>3</b>	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>4</b>	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>5</b>	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>6</b>	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>Promedio</b>	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>CV%</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 28. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución ionomérica 700mg/L en función del pH.

<b>Tiempos de Escurrimiento para la solución ionomérica 700mg/L (s)</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	24	24	23	24	24
<b>2</b>	23	24	23	24	24
<b>3</b>	23	24	23	24	24
<b>4</b>	23	24	23	24	24
<b>5</b>	23	24	23	24	24
<b>6</b>	23	24	23	24	24
<b>Promedio</b>	23,2	24,0	23,0	24,0	24,0
<b>Desviación estándar</b>	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>CV%</b>	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C
<b>Viscosidad relativa para la solución ionomérica 700mg/L</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	1,06	1,06	1,01	1,06	1,06
<b>2</b>	1,01	1,06	1,01	1,06	1,06
<b>3</b>	1,01	1,06	1,01	1,06	1,06
<b>4</b>	1,01	1,06	1,01	1,06	1,06
<b>5</b>	1,01	1,06	1,01	1,06	1,06
<b>6</b>	1,01	1,06	1,01	1,06	1,06
<b>Promedio</b>	1,02	1,06	1,01	1,06	1,06
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>CV%</b>	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

**Tabla 29. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución iomérica 300mg/L (s) en función del pH.**

<b>Tiempos de Escurrimiento para la solución iomérica 300mg/L (s)</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	23	23	23	23	24
<b>2</b>	23	23	23	23	24
<b>3</b>	23	23	23	23	24
<b>4</b>	23	23	23	23	24
<b>5</b>	23	23	23	24	24
<b>6</b>	23	23	23	23	24
<b>Promedio</b>	23,0	23,0	23,0	23,2	24,0
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0
<b>CV%</b>	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C
<b>Viscosidad relativa para la solución iomérica 300mg/L</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	1,01	1,01	1,01	1,01	1,06
<b>2</b>	1,01	1,01	1,01	1,01	1,06
<b>3</b>	1,01	1,01	1,01	1,01	1,06
<b>4</b>	1,01	1,01	1,01	1,01	1,06
<b>5</b>	1,01	1,01	1,01	1,06	1,06
<b>6</b>	1,01	1,01	1,01	1,01	1,06
<b>Promedio</b>	1,01	1,01	1,01	1,02	1,06
<b>Desviación estándar</b>	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00
<b>CV%</b>	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

**Tabla 30. Valores obtenidos para los tiempos de escurrimiento y las viscosidades relativas para la solución ionomérica 75mg/L en función del pH.**

<b>Tiempos de Escurrimiento para la solución ionomérica 75mg/L (s)</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	23	23	23	23	24
<b>2</b>	23	23	23	23	23
<b>3</b>	23	23	23	23	24
<b>4</b>	23	23	23	24	24
<b>5</b>	23	23	23	23	24
<b>6</b>	23	23	23	24	23
<b>Promedio</b>	23,0	23,0	23,0	23,3	23,7
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,5	0,5
<b>CV%</b>	0,0	0,0	0,0	2,2	2,2
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C
<b>Viscosidad relativa para la solución ionomérica 75mg/L</b>					
<b>Repeticiones</b>	<b>pH</b>				
	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>
<b>1</b>	1,01	1,01	1,01	1,01	1,06
<b>2</b>	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01
<b>3</b>	1,01	1,01	1,01	1,01	1,06
<b>4</b>	1,01	1,01	1,01	1,06	1,06
<b>5</b>	1,01	1,01	1,01	1,01	1,06
<b>6</b>	1,01	1,01	1,01	1,06	1,01
<b>Promedio</b>	1,01	1,01	1,01	1,03	1,04
<b>Desviación estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>CV%</b>	0,0	0,0	0,0	2,2	2,2
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 31. Valores obtenidos para los tiempos de Esguerrimiento de la solución ionomérica con el fármaco modelo a diferentes valores de pH.

Tiempos de Esguerrimiento de la solución ionomérica con el fármaco modelo a diferentes valores de pH (s)					
Repeticiones	pH del medio				
	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0
1	29	33	29	28	25
2	29	33	29	28	25
3	29	33	29	28	26
4	29	33	29	28	26
5	30	33	29	28	26
6	29	33	29	28	26
<b>Promedio</b>	29,2	33,0	29,0	28,0	25,7
<b>Desviación Estándar</b>	0,4	0,0	0,0	0,0	0,5
<b>%CV</b>	1,4	0,0	0,0	0,0	2,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 32. Valores obtenidos para la viscosidad relativa de la solución ionomérica con el fármaco modelo a diferentes valores de pH.

Viscosidad relativa de la solución ionomérica con el fármaco modelo a diferentes valores de pH					
Repeticiones	pH del medio				
	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0
1	1,28	1,45	1,28	1,23	1,10
2	1,28	1,45	1,28	1,23	1,10
3	1,28	1,45	1,28	1,23	1,15
4	1,28	1,45	1,28	1,23	1,15
5	1,32	1,45	1,28	1,23	1,15
6	1,28	1,45	1,28	1,23	1,15
<b>Promedio</b>	1,3	1,5	1,3	1,2	1,1
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	1,4	0,0	0,0	0,0	2,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 33. Valores obtenidos para los tiempos de Escurrimiento de la solución con el fármaco modelo a diferentes valores de pH.

Tiempos de Escurrimiento de la solución con el fármaco modelo a diferentes valores de pH (s)					
Repeticiones	pH del medio				
	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0
1	23	23	23	24	23
2	23	23	23	24	23
3	23	23	23	24	23
4	23	23	24	24	23
5	23	23	23	24	23
6	23	23	23	24	23
<b>Promedio</b>	23,0	23,0	23,2	24,0	23,0
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0
<b>%CV</b>	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C

Tabla 34. Valores obtenidos para la viscosidad relativa de la solución con el fármaco modelo a diferentes valores de pH.

Viscosidad relativa de la solución con el fármaco modelo a diferentes valores de pH					
Repeticiones	pH del medio				
	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0
1	1,01	1,01	1,01	1,06	1,01
2	1,01	1,01	1,01	1,06	1,01
3	1,01	1,01	1,01	1,06	1,01
4	1,01	1,01	1,06	1,06	1,01
5	1,01	1,01	1,01	1,06	1,01
6	1,01	1,01	1,01	1,06	1,01
<b>Promedio</b>	1,01	1,01	1,02	1,06	1,01
<b>Desviación Estándar</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%CV</b>	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0
<b>Temperatura <i>in situ</i></b>	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C	37,0°C