

**CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE MATERIALES IONOMÉRICOS
CLORHIDRATO, FORMIATO Y ACETATO DE EUDRAGIT E-100 CON
DIFERENTES GRADOS DE IONIZACIÓN EN MEDIO ACUOSO**



Mario Andrés Palacio Posada

Universidad Icesi

Facultad de Ciencias Naturales, Departamento de Ciencias Farmacéuticas

Santiago de Cali, Valle del Cauca

2017

Caracterización Físicoquímica De Materiales Ionoméricos Clorhidrato, Formiato Y
Acetato De Eudragit E-100 Con Diferentes Grados De Ionización En Medio
Acuoso

Mario Andrés Palacio Posada

Proyecto de grado para optar por el título de Químico Farmacéutico y Químico

Tutor: Constain Hugo Salamanca, Ph. D

Co-tutor: Giovanni Rojas, Ph. D

Universidad Icesi

Facultad de Ciencias Naturales, Departamento de Ciencias Farmacéuticas

Santiago de Cali, Valle del Cauca

2017

AGRADECIMIENTOS

Gracias a:

- A Dios por la salud, prosperidad y bendiciones para mí, para mi familia y los que me rodean.
- Mis padres Mario Palacio y Blanca Posada, por brindarme el apoyo incondicional en las decisiones de mi vida profesional y personal que me permitieron alcanzar cada uno de mis logros y llegar a lo que soy hoy en día.
- A la Universidad Icesi por brindarme la oportunidad y espacio de formación profesional e integral.
- A cada uno de los profesores con los que pude compartir un salón de estudio dándome todas las herramientas necesarias y construirme como persona y profesional.
- A mi tutor del proyecto de grado Constain Hugo Salamanca por ayudarme a crecer como persona y como profesional integro. Por permitirme desarrollar en el grupo de investigación, por cada una de las enseñanzas aportadas como tutor y como amigo. Por su tiempo y atención brindadas para poder culminar el proyecto de investigación.
- A mi tutor del proyecto de grado Giovanni Rojas por su gran generosidad y tiempo brindado para lograr culminar mis estudios profesionales con este proyecto de investigación.
- A los integrantes del Laboratorio de instrumentación química (LIQ), especialmente a Duvan Fernando Castillo por otorgarme su gran apoyo, voluntad, conocimiento y tiempo dedicado para el desarrollo del proyecto.
- A todas las personas que pasaron por mi vida durante esta etapa académica.
- A mis compañeros incondicionales del grupo de investigación Juan Diego Echeverri y Carlos Rivera que me apoyaron en las buenas y en las malas y con los que compartí muchos momentos memorables en estos 6 años de mi etapa universitaria.
- A mis amigos “de la ofi” Juan Diego Echeverri, Carlos Rivera, Valentina Gomez, María Bolaños, Manuela Salazar y Carolina Quintero por ser los hermanos que nunca tuve. Recibí un gran apoyo en los momentos buenos y en los momentos tristes.
- A mi compañera sentimental Nataly Bernal que estuvo durante las adversidades y darme su apoyo incondicional.

Tabla de contenido

Listado de figuras	6
Listado de tablas	8
Listado de anexos.....	9
Resumen	10
Abstract	11
1. Introducción.....	12
2. Descripción del proyecto	13
2.1 Planteamiento del problema de investigación y justificación.....	13
2.2 Marco teórico y estado del arte	14
2.2.1 Estado del arte.....	14
2.2.2 Aspectos generales de los polímeros	14
2.2.3 Materiales ionomericos de Eudragit E-100.....	15
2.2.4 Potencial zeta	19
2.2.5 Viscosidad de sistemas liquidos	20
2.3 Objetivos	22
2.3.1 Objetivo General	22
2.3.2 Objetivos Específicos	22
2.4 Metodología propuesta.....	23
2.4.1 <i>Materiales</i>	23
2.4.2 <i>Preparación de la muestra</i>	23
2.4.3 <i>Mediciones de potencial zeta y diámetro hidrodinámico (D_H)</i>	23
2.4.4 <i>Mediciones de viscosidad</i>	24
2.4.5 <i>Efecto de la concentración de polímero en pZ, D_H y viscosidad</i>	24
2.4.6 <i>Efecto de la temperatura en pZ, D_H y viscosidad</i>	25
2.4.7 <i>Influencia del pH en D_H, pZ y viscosidad</i>	25
2.4.8 <i>Análisis estadístico</i>	25
2.4.9 <i>Matriz de marco lógico</i>	25
2.5 Resultados y discusión	27
2.5.1 <i>Efecto de la concentración de polímero</i>	27
2.5.2 <i>Efecto de la temperatura</i>	34
2.5.3 <i>Efecto del pH</i>	40

2.7 Conclusiones47
2.8 Recomendaciones48
 2.7 Referencias49
ANEXOS52

Listado de figuras

Figura 1. Conformaciones que pueden adoptar las macromoléculas en el sistema. A. Conformación de ovillo al azar. B. Conformación de molécula completamente extendida. C. Conformación de hélice	15
Figura 2. Eudragit E-100	16
Figura 3. Reacción de ionización del sistema polimérico Eudragit E-100 en medio ácido. A. formación del clorhidrato de Eudragit E-100. B. Formación del formiato de Eudragit E-100. C. Formación del acetato de Eudragit E-100.....	17
Figura 4. Funcionamiento de la toma de intensidad del DLS.	18
Figura 5. Modelo de doble capa de sistemas coloidales.	19
Figura 6. Principio físico de la funcionalidad del zetasizer.....	19
Figura 7. Configuraciones del polímero dado por la forma y tamaño	20
Figura 8. Equipo microVISCO.....	21
Figura 9. Efecto de la concentración del polímero sobre viscosidad de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución	27
Figura 10. Efecto de la concentración del polímero sobre el potencial zeta de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución.....	28
Figura 11. Efecto de la concentración del polímero sobre la primera señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución	30
Figura 12. Efecto de la concentración del polímero sobre la segunda señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución	31
Figura 13. Efecto de la concentración del polímero sobre la polidispersidad de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución.....	32
Figura 14. Resumen estadístico del Efecto de la concentración sobre viscosidad, pZ, D _H de todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100 a 25°C y pH de solución.	34
Figura 15. Efecto de la temperatura sobre la viscosidad de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución.....	34
Figura 16. Efecto de la temperatura sobre el potencial zeta de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución	35
Figura 17. Efecto de la temperatura sobre la primera señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución	37
Figura 18. Efecto de la temperatura sobre la segunda señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución	38
Figura 19. Efecto de la temperatura sobre la polidispersidad de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución	39
Figura 20. Resumen estadístico del Efecto de la temperatura sobre viscosidad, pZ, D _H de todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100 a pH de solución y una concentración de 1000 mg/L.	40

Figura 21. Efecto del pH sobre la viscosidad de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L.....	41
Figura 22. Efecto del pH sobre el potencial zeta de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L	42
Figura 23. Efecto del pH sobre la primera señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L	43
Figura 24. Efecto del pH sobre la segunda señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L	44
Figura 25. Efecto del pH sobre la polidispersidad de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L	45
Figura 26. Resumen estadístico del Efecto del pH sobre viscosidad, pZ, D _H de todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragi E-100 a 25°C y una concentración de 1000 mg/L.....	46
Figura 27. Datos para la preparación de una solución amortiguadora de borato alcalino	59
Figura 28. Datos para la preparación de una solución amortiguadora de fosfatos	59
Figura 29. Datos para la preparación de una solución amortiguadora de ácido clorhídrico	59

Listado de tablas

Tabla 1. Porcentajes de grupos DMAE y ácido carboxílico de los ionómeros sintetizados.....	17
Tabla 2. Matriz de marco lógico	25
Tabla 3. Datos de potencial zeta (mV) dados por el cambio en la concentración para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100	52
Tabla 4. Datos de viscosidad (cps) dados por el cambio en la concentración para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100	52
Tabla 5. Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en la concentración de los derivados de clorhidrato de Eudragit E-100.....	52
Tabla 6. Datos de polidispersidad dados por el cambio en la concentración de los derivados de clorhidrato de Eudragit E-100	53
Tabla 7. Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en la concentración de los derivados de formiato de Eudragit E-100	53
Tabla 8. Datos de polidispersidad dados por el cambio en la concentración de los derivados de formiato de Eudragit E-100.....	53
Tabla 9 Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en la concentración de los derivados de acetato de Eudragit E-100.....	54
Tabla 10. Datos de polidispersidad dados por el cambio en la concentración de los derivados de acetato de Eudragit E-100	54
Tabla 11. Datos de potencial zeta (mV) dados por el cambio en la temperatura para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100	55
Tabla 12. Datos de viscosidad (cps) dados por el cambio en la temperatura para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100	55
Tabla 13 Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en la temperatura para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100	56
Tabla 14. Datos de polidispersidad dados por el cambio en la temperatura para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100	56
Tabla 15. Datos de potencial zeta (mV) dados por el cambio en el pH para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100.....	57
Tabla 16. Datos de viscosidad (cps) dados por el cambio en el pH para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100	57
Tabla 17 Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en el pH para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100.....	58
Tabla 18. Datos de polidispersidad dados por el cambio en el pH para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100	58

Listado de anexos

Anexo 1. Tablas de resultados para el efecto de la concentración.....	52
Anexo 2. Tablas de resultados para el efecto de la temperatura	55
Anexo 3. Tablas de resultados para el efecto del pH.....	57
Anexo 4. Datos de preparación de los sistemas buffer utilizados durante el proyecto	59

Resumen

El Eudragit® corresponde a un material polimérico ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas, siendo este un copolímero basado en metacrilato de butilo, metacrilato de metilo y metacrilato de dimetilaminoetilo; este último le aporta un grupo amino que puede ionizarse bajo condiciones acidas, pero puede sufrir hidrólisis en los grupos esterés. Es por esto que el proyecto continuó una etapa de caracterización primaria de diferentes sales del Eudragit E-100: Clorhidrato, formiato y acetato; cada una preparada en diferentes porcentajes de ionización: 25, 50, 75 y 100%. Para ello, se evaluó el efecto del cambio de la concentración del polímero, temperatura y pH del medio respecto a las propiedades fisicoquímicas en medio acuoso, correspondientes a viscosidad mediante viscosimetría por medida de presión, potencial z por medio de un estudio de movilidad electroforética y diámetro hidrodinámico por medio de dispersión dinámica de luz. Con los resultados se llevó a cabo un análisis estadístico con un modelo lineal general. Los resultados muestran que existe un efecto del cambio en la concentración, temperatura y pH en la viscosidad, potencial zeta y radio hidrodinámico. Además se evidenció un efecto del contraión y del porcentaje de ionización influenciado por las variables mencionadas en las respuestas (viscosidad, potencial zeta, radio hidrodinámico).

Palabras Clave: Eudragit modificado, Material Ionomérico, Viscosidad, Potencial zeta, Diámetro hidrodinámico.

Abstract

Eudragit® corresponds to a polymeric material widely used in pharmaceutical formulations, this is a copolymer based on butyl methacrylate, methyl methacrylate and dimethylaminoethyl methacrylate; the latter provides an amino group which can be ionized under acidic conditions, but may undergo hydrolysis in the ester groups. This is why the project continued with a primary characterization stage of different salts of Eudragit E-100: Hydrochloride, formate and acetate; each one prepared in different percentages of ionization: 25, 50, 75 and 100%. The effect of change the concentration, temperature and pH of the medium in the polymer was evaluated, in relation to the physicochemical properties in the aqueous medium which corresponds to viscosity by capillary viscosimetry, the potential ζ by an electrophoretic mobility study and hydrodynamic diameter by dispersion Dynamic light. With the results, a statistical analysis of a general linear model was carried out. The results show that there is an effect of the change in concentration, temperature and pH in the viscosity, zeta potential and hydrodynamic radius. In addition, an effect of the counterion and the percentage of ionization influenced by the variables mentioned in the responses (viscosity, zeta potential, hydrodynamic radius) was evidenced.

Keywords: Modified Eudragit, Ionomeric Material, Viscosity, Zeta Potential, Hydrodynamic Diameter.

1. Introducción

Los materiales poliméricos biocompatibles que podrían llegar a formar nano estructuras funcionales en medios fisiológicos, representan una gran oportunidad para su aplicación en campos farmacéuticos, biológicos y ambientales (Lengalova, Vesel, Feng, & Sencadas, 2016). Algunos materiales poliméricos que presentan este tipo de propiedades son los copolímeros derivados de amino-alkil metacrilato, comercialmente conocido como Eudragit E (C. H. Salamanca, Castillo, Villada, & Rivera, 2016). Estos materiales han sido ampliamente utilizados en el campo farmacéutico como agentes de recubrimiento para proteger los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) contra varios factores externos, tales como humedad, calor, oxígeno y luz, mejorando así su estabilidad química (Onishi, Oosegi, & Machida, 2008). También se han utilizado para aumentar la solubilidad principios activos con baja solubilidad (Quinteros et al., 2008), para mejorar la permeabilidad de algunos fármacos. Por otra parte, se conoce que la integridad química de material polimérico con unidades monoméricas correspondientes a los grupos éster de alquilo y éster de alquilo-amino-éster como Eudragit E, está fuertemente afectada por la influencia de la concentración de hidrogeniones (H^+) en los medios (C. H. Salamanca et al., 2016).

El material polimérico del Eudragit E puede sufrir un fenómeno de ionización en la el grupo amino del grupo dimetil amino etil en medio ácido, pero además es susceptible a hidrólisis de los grupos ester. Dependiendo del grado de ionización del grupo dimetil amino etil y del número de grupos esterificados en la cadena lateral polimérica, existe la posibilidad de tener diferentes tipos de interacciones entre el polímero, el disolvente, otros compuestos y consigo mismo. Cuando se presenta un alto grado de ionización, el polímero sufre una alta solvatación, por otra parte, con un número importante de grupos alquilo-esterificados es posible formar pseudo-fases hidrófobas en medios acuosos (CONSTAIN H SALAMANCA, BARRAZA, ACEVEDO, & OLEA, 2007), donde se pueden asociar o solubilizar diferentes tipos de moléculas orgánicas, tales como fármacos o productos farmacéuticos. Estas interacciones podrían afectar significativamente la solubilidad de los compuestos o mejorar la estabilidad química, fenómenos muy importantes en la formulación farmacéutica y el proceso de diseño.

En el actual proyecto se llevó a cabo una etapa de caracterización primaria de materiales poliméricos potenciales para el sector farmacéutico. Se determinó el efecto del cambio de la concentración del polímero, temperatura y pH del medio respecto a las propiedades fisicoquímicas en medio acuoso correspondientes a viscosidad mediante viscosimetría por medida de presión, potencial z y diámetro hidrodinámico mediante técnicas de dispersión de luz de 12 materiales ionoméricos derivados de Eudragit E-100 clorhidrato, formiato y acetato con diferentes porcentajes de ionización.

2. Descripción del proyecto

2.1 Planteamiento del problema de investigación y justificación

Se planteó una línea de investigación que permite evaluar las características del polímero Eudragit E-100. Se sintetizaron y caracterizaron térmica y estructuralmente los materiales ionoméricos clorhidrato, formiato y acetato de Eudragit E-100 con distintos porcentajes de ionización (Villada, 2015). Los diferentes derivados pueden ser utilizados como matrices farmacéuticas de liberación modificada o como excipiente farmacéutico, por lo que se hace necesaria la respectiva pre-formulación con base en la caracterización fisicoquímica.

El grupo dimetil amino etil del Eudragit E-100 puede ionizarse en presencia de un medio ácido pero además cumple con problemas de estabilización química y física, ya que cuenta con grupos ésteres que sufren de hidrólisis. Este fenómeno puede afectar en el desempeño del material polimérico y esto se puede evidenciar mediante cambios en la viscosidad, potencial zeta y diámetro hidrodinámico.

Dado lo anterior se plantea este trabajo de investigación básico, con perspectiva al desarrollo de productos farmacéuticos con mejores características farmacotécnicas y biofarmacéuticas con base en la siguiente pregunta: ¿Qué influencia tienen los parámetros de concentración, pH y temperatura en las características fisicoquímicas de viscosidad, potencial zeta y radio hidrodinámico en los diferentes materiales ionoméricos clorhidrato, formiato y acetato de Eudragit E-100 en solución, con diferentes porcentajes de ionización?, para una posterior selección de materiales potenciales que mejoren las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los fármacos.

La propuesta tiene como perspectiva proveer información fisicoquímica, por medio de la evaluación de las características fisicoquímicas de cada uno de los polímeros ionoméricos en solución: volumen hidrodinámico y potencial zeta respecto a las variables de concentración, temperatura y pH; utilizando la técnica de dispersión de luz con el equipo Zetasizer. Adicionalmente se determinará la viscosidad en medio acuoso variando la concentración, temperatura y pH con el Microviscosímetro.

2.2 Marco teórico y estado del arte

2.2.1 Estado del arte

A nivel industrial se han encontrado aplicaciones de los polímeros en diferentes ámbitos, dado sus características fisicoquímicas y su tolerabilidad con el medio ambiente, reemplazando diferentes compuestos orgánicos. De las aplicaciones resaltan la ingeniería de materiales poliméricos (Mijangos, 1999), recuperación de petróleo (Shaw, 2012) y en la industria farmacéutica y cosmética la utilización de sistemas de liberación modificada (Pillai & Panchagnula, 2001). En este último ámbito, se busca mejorar las propiedades fisicoquímicas de los principios activos que dado su naturaleza química pueden tener baja solubilidad y baja permeabilidad. El uso de polímeros como matrices que interactúan con el fármaco controlan la liberación del activo mediante procesos de erosión, disolución y difusión (Costa, Arancibia, & Añache, 2004).

En los estudios farmacoterapéuticos se busca que los medicamentos cumplan su acción farmacológica, esta va a estar determinada por diferentes factores como sus características biofarmacéuticas (solubilidad en el medio y permeabilidad a través de membranas). En el grupo de investigación se ha encontrado que el desarrollo de matrices poliméricas como estrategia para el desarrollo de sistemas de liberación sostenida, permite mejorar estas propiedades, además de otorgar mayor comodidad al paciente. Se ha analizado el efecto de la interacción fármaco-polímero de matrices poliméricas a base de PAM-18 con ampicilina (Pineda, 2013)(Barajas, 2013); a base de goma Xantán y Tragacanto con quetiapina (Recalde, 2015). También se ha evaluado la influencia de la interacción del polímero clorhidrato de Eudragit E-100 con un fármaco epiléptico modelo (Gutiérrez, 2014) y con un fármaco antibiótico modelo (Ortiz & Achipiz, 2013); encontrando un comportamiento significativo de liberación modificada por parte de los polímeros.

Dado el gran interés en la investigación de polímeros como sistemas matriciales, se han llevado a cabo investigaciones de las propiedades fisicoquímicas de diferentes polímeros y análisis de interacción fármaco-polímero. La ausencia de datos fisicoquímicos en polímeros ionoméricos de Eudragit E-100 lleva a plantear una investigación con el objetivo de ampliar el área de conocimiento para los interesados en el sector industrial y cosmético.

2.2.2 Aspectos generales de los polímeros

Los polímeros son moléculas de gran tamaño, que se forman de unir pequeñas unidades repetitivas denominadas monómeros. Esta categoría de macromoléculas se puede subdividir en dos grandes grupos: polímeros sintéticos y biopolímeros (Bruice, 2008). Los polímeros sintéticos son elaborados químicamente por reacciones que generan una red polimérica que puede componerse de un solo monómero (homopolímero) o por diferentes unidades (copolímero). Por otro lado, los biopolímeros son producidos naturalmente por diversidad de seres vivos; aquí se encuentran moléculas como la celulosa, oligosacáridos, proteínas entre otros (Painter, P., & Coleman, 1997). Los polímeros pueden ser clasificados como iónicos (catiónicos y aniónicos) o no iónicos, esto según la capacidad de los grupos funcionales de sus monómeros de ionizarse en diferentes medios. Debido a esto en muchos casos se denominan polielectrolitos (Olea & Thomas, 1989).

La forma que adopte la macromolécula en el sistema dependerá de diferentes factores como por ejemplo el pH. Estas conformaciones puede ser en ovillo al azar (figura 1.A) en el cual las macromoleculas adoptan conformaciones de energias similares, o pueden optar por una forma completamente extendida (Figura 1.B) o en forma de hélice (Figura 1.C).

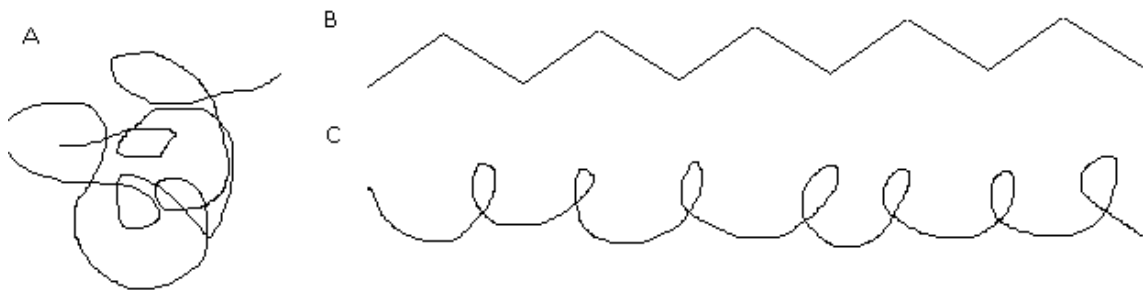


Figura 1. Conformaciones que pueden adoptar las macromoléculas en el sistema. A. Conformación de ovillo al azar. B. Conformación de molécula completamente extendida. C. Conformación de hélice

2.2.3 Materiales ionoméricos de Eudragit E-100

El Eudragit E-100 es un copolímero basado en metacrilato de dimetilaminoetil, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo (figura 2). Cuenta con un grupo amino en el grupo dimetilaminoetil que puede ionizarse con una alta concentración de hidrogeniones (H^+) y cuenta con grupos ésteres en los 3 monómeros existentes.

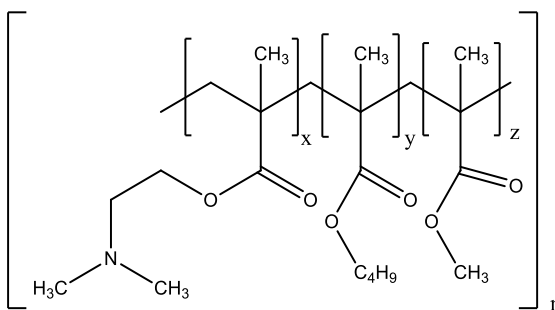


Figura 2. Eudragit E-100

En el proyecto de grado de (Villada, 2015) se llevó a cabo la síntesis y caracterización estructural por FTIR de materiales ionoméricos clorhidrato, acetato y formiato de Eudragit E-100 con diferentes grados de ionización. Este tipo de materiales hacen parte de la categoría de los polielectrolitos. Cada tipo de polímero ionomérico fue sintetizado mediante una reacción del Eudragit E-100 con ácido clorhídrico, ácido acético y ácido fórmico, tal como se muestra en la figura 3 (Gutiérrez, 2014).

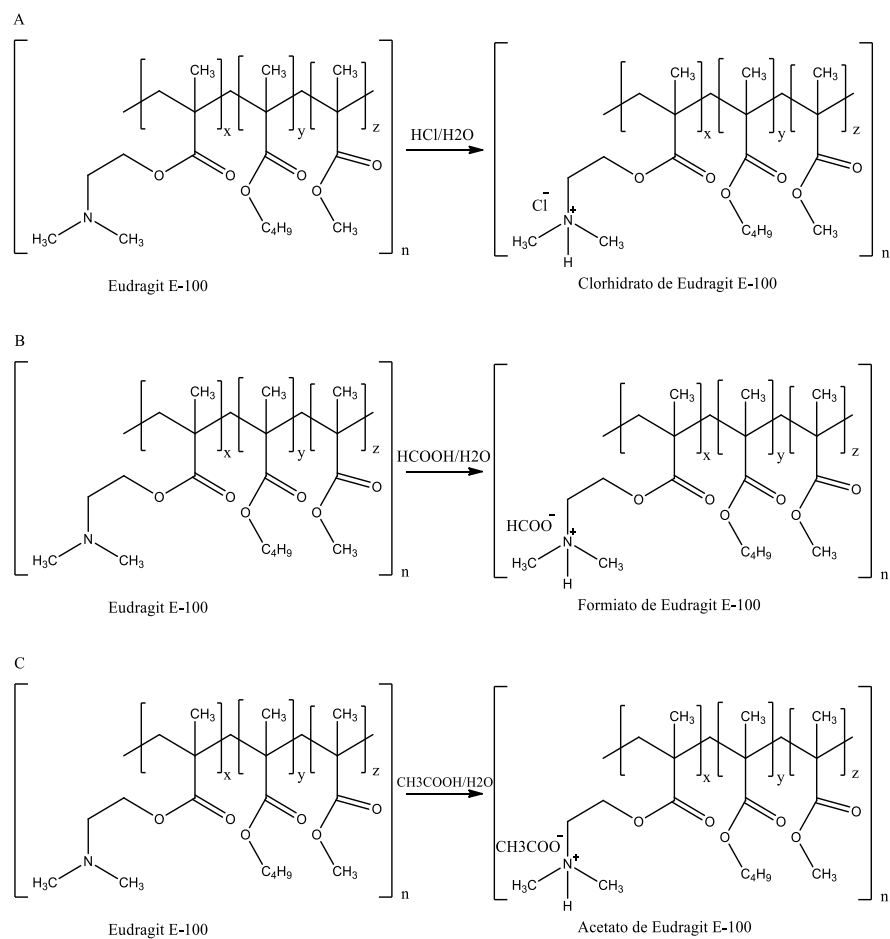


Figura 3. Reacción de ionización del sistema polimérico Eudragit E-100 en medio ácido. A. formación del clorhidrato de Eudragit E-100. B. Formación del formiato de Eudragit E-100. C. Formación del acetato de Eudragit E-100.

El polímero Eudragit E-100 dada sus características estructurales de tener un grupo amino de carácter básico, es modificable por un medio acuoso acidulado, formando estructuras policatiónicas. A continuación se presentan los Porcentajes de grupos dimetilaminoetil (DMAE) y ácido carboxílico de los ionómeros sintetizados.

Tabla 1. Porcentajes de grupos DMAE y ácido carboxílico de los ionómeros sintetizados

Porcentaje de ionización	Ácido Clorhídrico		Ácido Fórmico		Ácido Acético	
	%COOH	%DMAE	%COOH	%DMAE	%COOH	%DMAE
25%	7,88±0,02	20,41±0,15	3,50±0,01	23,37±0,05	1,75±0,00	23,43±0,05
50%	10,44±0,04	16,02±0,07	5,25±0,01	23,46±0,08	3,50±0,01	23,46±0,08
75%	13,89±0,13	13,20±0,05	10,48±0,02	20,57±0,00	6,13±0,01	23,46±0,05
100%	17,45±0,09	8,77±0,01	10,51±0,01	17,60±0,07	6,10±0,01	23,45±0,10

2.2.4 Diámetro hidrodinámico

Las moléculas pueden generar diferentes tamaños de partículas de acuerdo a sus propiedades químicas, y a su vez pueden alcanzar formas regulares e irregulares. La medición precisa de tamaño de partículas es esencial para la determinación de calidad y desempeño característicos de un material en un medio de dispersión. Para sistemas sólidos, la medida del tamaño de partícula se puede llevar a cabo de manera directa mediante tamices.

Para sistemas líquidos en un medio de dispersión especialmente los de escala nano, lograr la medición del tamaño partícula se vuelve complejo, ya que el equipo de DLS (por sus siglas en inglés de "Dynamic light Scattering") se basa en medir una esfera hipotética o equivalente, que tiene como base el perímetro de la misma partícula. Cuando un medio líquido mueve una partícula dispersa, esta puede adherirse en su superficie a una capa eléctrica dipolar que influye en el movimiento de la partícula. El diámetro medido de la partícula se conoce como diámetro hidrodinámico, el cual puede depender de distintos factores como la conductividad eléctrica del líquido (Gunther Croll, 2016).

La dispersión de luz dinámica no tiene en cuenta la dependencia del ángulo de dispersión, sino la variación de la intensidad de dispersión en el tiempo (Figura 4). La dispersión dinámica de luz, es una técnica física empleada para la determinación de la distribución de tamaños de partículas en suspensión, o macromoléculas en solución; tales como proteínas o polímeros. La luz láser al alcanzar las numerosas partículas en una suspensión, se dispersa en todas las direcciones posibles. Si se separa una dirección, los haces de luz dispersados por distintas partículas

interfieren entre sí y se obtiene una intensidad de dispersión determinada. Como consecuencia del movimiento browniano las posiciones relativas de las partículas varían constantemente entre sí, factor que también provoca cambios en las condiciones de interferencia y en la propia intensidad de dispersión. Si las partículas se mueven rápidamente (partículas pequeñas), también se acelera la variación de la intensidad de dispersión. Por el contrario, las partículas lentas (grandes) llevan a variaciones más lentas. Por norma general, en la dispersión de luz dinámica la suspensión de la muestra permanece en reposo. El término "dinámica" no se refiere al movimiento de la muestra como un conjunto, sino a la "vibración" de las partículas que la componen. Con el análisis de estas fluctuaciones en la intensidad se obtiene la velocidad del movimiento Browniano y a su vez el tamaño de partícula, mediante la relación de Stokes-Einstein (Malvern, 2016). Esta metodología es útil para poder medir la formación de nanosistemas en copolímeros como los derivados del Eudragit en un medio acuoso.

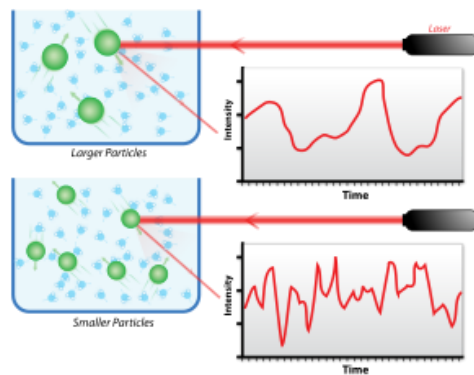


Figura 4. Funcionamiento de la toma de intensidad del DLS. Imagen tomada de (wikipedia, 2016)

El movimiento browniano provoca colisiones constantes con otras moléculas, estas colisiones provocan que el movimiento de las moléculas del líquido se vuelva totalmente aleatorio, eliminando cualquier estructura ordenada. La intensidad y la velocidad de este movimiento vibratorio a nivel molecular dependen de la temperatura y la viscosidad del líquido; donde una temperatura elevada significa un mayor movimiento y una elevada viscosidad el comportamiento contrario.

La dispersidad, se define como la distribución de tamaño existente, que es calculada con base en la distribución de todos los tamaños registrados que se encuentran en la muestra. La dispersidad se define en valores entre 0 y 1. Una dispersidad pequeña, equivale a una población de partículas con rangos de tamaño homogéneos y una grande equivale a una población con rangos de tamaños heterogéneos (Gaumet, Vargas, Gurny, & Delie, 2008).

2.2.4 Potencial zeta

Dentro de los métodos de caracterización fisicoquímica de sistemas coloidales se encuentran los estudios electrocinéticos de coloides que permiten explicar el fenómeno de dispersión electrostática, que es medida por el potencial zeta. Mediante un modelo de doble capa (Coloidales, Farmacia, & Rodríguez, 2006), se visualiza la atmósfera iónica próxima al polímero cargado. Inicialmente existe una capa rígida adyacente alrededor de la superficie del polímero dado por la atracción de la carga del mismo con la carga del contraión, conocido como la capa de Stern. Alrededor de la primera capa se posicionan iones que sienten atracción por los contraiones en la capa de Stern y contraiones que se sienten atraídos por la carga del polímero, formando así un equilibrio dinámico, conocido como capa difusa (figura 5)(Zeta-meter inc., 2008). El potencial zeta es el potencial eléctrico en la doble capa interfacial; es decir que es el punto donde se unen la capa difusa y la de Stern (Mayoral, Moreno, & Martín-martínez, 2014).

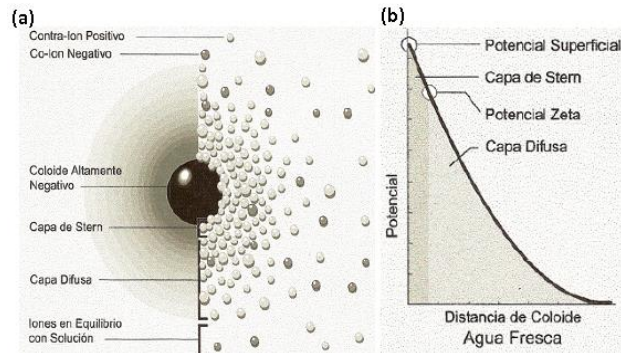


Figura 5. Modelo de doble capa de sistemas coloidales. (a) Representación del modelo de doble capa (b) Potencial eléctrico de acuerdo a la distancia del coloide

El potencial zeta se mide utilizando el equipo Zetasizer. Esta técnica se basa en la medición de la magnitud de la repulsión o atracción entre partículas cargadas por medio de una técnica de electroforesis capilar, donde se aplica un campo magnético con un electrodo que genera la migración de partículas hacia un electrodo de carga opuesta, en contra de la viscosidad del medio (figura 6), aplicando la ecuación de Henry (Lenntech, 2016).

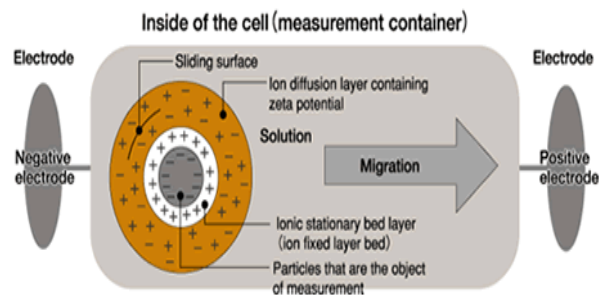


Figura 6. Principio físico de la funcionalidad del zetasizer.

2.2.5 Viscosidad de sistemas líquidos

La viscosidad es una medida de la resistencia a las deformaciones producidas por una fuerza de cizalla, que se define como el esfuerzo por unidad de área necesario para producir un gradiente de velocidad en un fluido (velocidad de cizalla). Algunos materiales pueden afectar las características reológicas de diversos productos líquidos, los cuales pueden pasar de sistemas muy fluidos a muy viscosos como consecuencia de los fenómenos termodinámicos de agregación. El sistema internacional mide la viscosidad en Pascales segundo (Pa.s), pero la unidad más utilizada es el centipoise (cps) que es equivalente a 1 mPa.S (Aplicaciones técnicas procesos productivos, 2008).

Los materiales poliméricos modifican las características de viscosidad de un sistema dependiendo de factores como la concentración, el peso molecular, la forma y tamaño del polímero. Al aumentar la concentración se provocan fenómenos de agregación micelar aumentando la viscosidad del sistema. En relación al peso molecular, el incremento de unidades monoméricas aumenta el volumen hidrodinámico del polímero, que reduce las fracciones del solvente del sistema, aumentando la viscosidad. La forma y el tamaño están fuertemente influenciados por el tipo de polímero, ya que depende de la interacción de los grupos funcionales con el medio solvente; si existe una interacción fuerte aumentará el contacto del polímero con el medio que provoca una conformación extendida, otorgando un alto nivel de solvatación y efecto de repulsión electrostática entre las cargas del polímero por lo que aumenta la viscosidad del sistema. Cuando la interacción polímero-solvente es débil el polímero adquiere una conformación ovillada alcanzando un bajo nivel de solvatación. Para el caso de polímeros polielectrolitos este fenómeno se amplifica, ya que además del fenómeno nombrado anteriormente existen interacciones de repulsión electrostática entre las cargas de la cadena polimérica expandiendo la molécula, y en consecuencia, aumenta la viscosidad (Fernández, 2003). Este fenómeno se representa en la figura 7 (C. Salamanca, 2015).

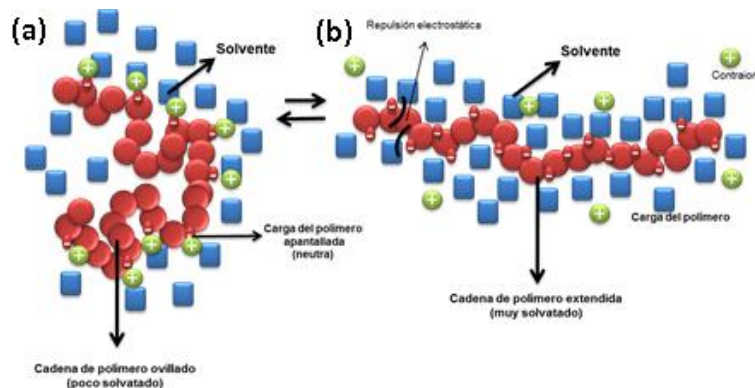


Figura 7. Configuraciones del polímero dado por la forma y tamaño (a) Configuración ovillada (b) Configuración extendida

La viscosidad de cada uno de los sistemas se mide haciendo uso de equipos de por medida de presión según la farmacopea USP 39, como el microviscosímetro microVISC (figura 8). La viscosidad de un líquido se determina inyectando la muestra a una velocidad constante sobre un chip, que consta de un canal de hendidura rectangular con múltiples sensores de presión, que mide la caída de la presión desde la entrada hasta la salida del chip. La viscosidad es determinada analizando el esfuerzo de cizalla relacionado a la caída de presión, y la velocidad de cizalla dado por la geometría de la rendija y la velocidad de flujo (RheoSence, 2016).

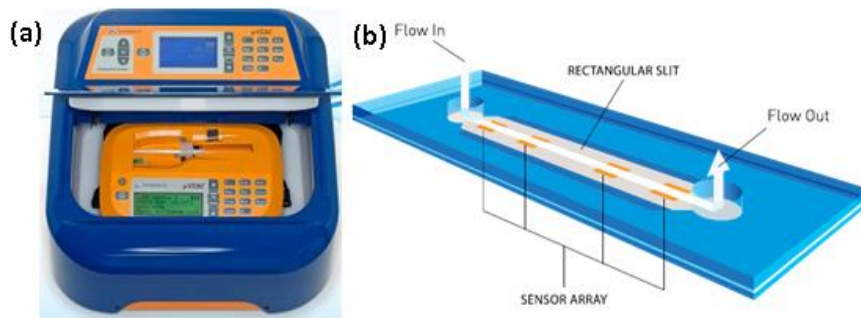


Figura 8. Equipo microVISC. (a) Equipo microVISC (b) Hendidura rectangular con sensores del chip del equipo microVISC

2.2.6 Modelo lineal general como sistema estadístico

El modelo lineal general analiza la relación lineal entre una variable dependiente, y más de una variable independiente, más un término aleatorio. Su estructura refleja los elementos explicativos de un fenómeno por medio de relaciones funcionales probabilísticas entre variables (Lopez & Ruiz, 2011).

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo General

Caracterizar el compartimento fisicoquímico de 12 materiales poliméricos derivados de Eudragit E-100 en medio acuoso, como etapa primaria de caracterización de excipientes potenciales para el sector farmacéutico.

2.3.2 Objetivos Específicos

- Evaluar el efecto de la concentración del polímero, el pH y la temperatura del medio sobre el potencial zeta para cada uno de los sistemas poliméricos en medio acuoso por medio de dispersión dinámica de luz.
- Estudiar el efecto de la concentración del polímero, el pH y la temperatura del medio sobre el diámetro hidrodinámico para uno de los sistemas poliméricos en medio acuoso por medio de dispersión dinámica de luz.
- Determinar el efecto de la concentración del polímero, el pH y la temperatura del medio sobre la viscosidad para uno de los sistemas poliméricos en medio acuoso mediante viscosimetría por medida de presión.

2.4 Metodología propuesta

2.4.1 Materiales

El laboratorio GIFF proporcionó las sales de clorhidrato, formiato y acetato de Eudragit E-100 que corresponden a 12 polímeros ionoméricos que fueron sintetizados previamente con ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico a diferentes porcentajes de ionización (25%, 50%, 75% y 100%) (Figura 3). Los cuales llevarán una nomenclatura EuCl para clorhidrato, EuForm para formiato, EuAc para acético y se acompañarán de los números 25, 50, 75 y 100 dependiendo del grado de ionización al que se refiera.

El agua ultrapura fue producida con un sistema de purificación de agua (Millipore Elix Essential), con un valor de conductividad promedio de $1 \mu\text{S} / \text{cm}$. Se prepararon soluciones tamponadas: de ácido clorhídrico pH 1.2, de fosfatos pH 7.4 y de borato alcalino pH 10; bajo indicaciones de la farmacopea americana USP 38 (anexo 4).

2.4.2 Preparación de la muestra

Se pesó con una balanza Sartorius cada uno de los 12 polímeros ionoméricos de Eudragit E-100 y se prepararon las dispersiones en agua o en sistemas tamponados mediante matraces aforados a 10mL teniendo en cuenta tres parámetros: Concentración, pH y temperatura. El esquema se diseñó para obtener los datos, dejando un parámetro variable y los otros constantes.

2.4.3 Mediciones de potencial zeta y diámetro hidrodinámico (D_H)

Una de las caracterizaciones de los materiales ionoméricos se llevó a cabo mediante mediciones de potencial zeta y diámetro hidrodinámico.

El tamaño de partícula y el potencial zeta se determinaron usando un dispositivo Z-sizer nano-ZSP® con un láser rojo (633 nm) He / Ne de Malvern Instrument UK. El tamaño se midió mediante DLS con un ángulo de dispersión de 173° . Las medidas se llevaron al cabo cada una por triplicado.

El software llamado zetasizer software® permite realizar las medidas con un SOP (Standard operation procedure) basándose en el solvente que tiene, el número de

corridas que se desean hacer, el número de medidas al llevar a cabo, la temperatura, el tipo de celda, entre otros.

Para las medidas de potencial zeta se usó 1,5 mL de muestra en una celda capilar plegada de cuarzo. El sistema polimérico tenía una termocupla para controlar la temperatura. Cada medida de potencial zeta tomó un tiempo aproximado de 10 minutos, excepto para cuando se llevó a cabo cambio de temperatura que tomó 70 minutos.

Para las medidas de diámetro hidrodinámico se empleó 1,0 mL de muestra en una celda capilar plegada de cuarzo. El sistema polimérico tenía una termocupla para controlar la temperatura. Cada medida de diámetro hidrodinámico tomó un tiempo aproximado de 5 minutos, excepto para cuando se llevó a cabo el análisis en cambio de temperatura que tomó 45 minutos.

2.4.4 Mediciones de viscosidad

Para las medidas de viscosidad se empleó el equipo microVISC® de la marca Rheosence que permitió tomar entre 30 y 300 μL de cada uno de los sistemas con una pipeta desechable. Se montó la pipeta en el equipo que está dentro de un controlador de temperatura y se usó el modo automático que define la fuerza de cizalla a utilizar. Cada una de las medidas se realizó por triplicado.

Se usó un chip de baja viscosidad (0,5 – 1,5 cP). Se aplicó una velocidad de cizalla de 8650 s^{-1} y un esfuerzo de cizalla de 8 Pa.

Se trabajó con el valor de viscosidad del sistema, ya que no siempre se contaba con sistemas totalmente disueltos.

2.4.5 Efecto de la concentración de polímero en pZ, D_H y viscosidad

Este experimento se llevó a cabo midiendo el potencial zeta, tamaño de partícula y viscosidad de diferentes sistemas en medio acuoso de cada uno de los derivados ionoméricos de Eudragit E-100 variando la concentración en 62.5, 125, 250, 500, 750 y 1000 mg/L. Con una temperatura de 25°C y el pH de solución.

2.4.6 Efecto de la temperatura en pZ, D_H y viscosidad

El efecto de la temperatura sobre el tamaño, pZ y viscosidad de cada uno de los materiales ionomericos se estudió midiendo la evolución de estos parámetros bajo las temperaturas de 25, 35 y 45°C. Se empleó la concentración de 1000 ppm y manejando el pH de solución.

2.4.7 Influencia del pH en D_H , pZ y viscosidad.

El efecto del pH sobre el tamaño, pZ y viscosidad de cada uno de los materiales ionomericos se estudió midiendo la evolución de estos parámetros bajo diferentes condiciones de pH usando sistemas buffer a 25°C. Se trabajó con la concentración de 1000 ppm y a una temperatura de 25°C. El afore se llevó a cabo con sistemas buffer de 1.2, 7.4 y 10.

2.4.8 Análisis estadístico

Se analizó la tendencia mediante el programa computacional prisma y se empleó un sistema estadístico de modelo lineal general mediante el programa Minitab®. Encontrando el efecto del grado de ionización, del contraión, de la concentración, del pH y de la temperatura en los sistemas poliméricos.

Cuando se tienen sistemas multivariables donde se va a evaluar el efecto de la concentración para diferentes materiales con las respuesta de viscosidad, potencial zeta y radio hidrodinámico se pueden utilizar diseños experimentales correspondientes al modelo general lineal, donde se puede emplear un análisis mediante gráficas de efectos principales suministrados por el programa Minitab. Las gráficas de efectos principales muestran el efecto de cada una de las variables del sistema estadístico en total sobre la respuesta. Esto se hace para facilitar el análisis de los resultados debido a la gran cantidad de resultados.

2.4.9 Matriz de marco lógico

Tabla 2. Matriz de marco lógico

OBJETIVO GENERAL			
Estudiar el compartimento fisicoquímico de una serie de materiales poliméricos derivados de Eudragit E-100 en solución acuosa, como etapa primaria de caracterización de excipientes potenciales para el sector farmacéutico.			
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	ACTIVIDADES	SUPUESTOS	INDICADOR

<p>Evaluar el efecto de la concentración del polímero, el pH y la temperatura del medio sobre el potencial zeta uno de los sistemas poliméricos en medio acuoso por medio de dispersión dinámica de luz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recibir la capacitación en el equipo zetasizer para la medición del potencial zeta por personas expertas. • Analizar los componentes del equipo y el uso de cada una de las partes para entender su fundamentación instrumental. • Solicitar permiso para uso de equipos de acuerdo al organigrama • Parametrizar las variables a evaluar: concentración, pH y temperatura. • Preparar los sistemas a diferentes valores de concentración y pH. • Determinar el potencial zeta variando la concentración, manteniendo constante el pH y la temperatura. • Determinar el potencial zeta variando el pH, manteniendo constante la concentración y la temperatura. • Determinar el potencial zeta variando la temperatura, manteniendo constante el pH y la concentración. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cantidad suficiente de polímeros y reactivos • Correcto funcionamiento de los equipos • Disponibilidad de los equipos 	<p>Obtención de datos de potencial zeta en base a las variables de Concentración, temperatura y pH</p>
<p>Estudiar el efecto de la concentración del polímero, el pH y la temperatura del medio sobre el radio hidrodinámico uno de los sistemas poliméricos en medio acuoso por medio de dispersión dinámica de luz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recibir la capacitación en el equipo zetasizer para la medición de radio hidrodinámico por personas expertas • Analizar los componentes del equipo y el uso de cada una de las partes para entender su fundamentación instrumental. • Solicitar permiso para uso de equipos de acuerdo al organigrama • Parametrizar las variables a evaluar: concentración, pH y temperatura. • Preparar los sistemas a diferentes valores de concentración y pH. • Determinar el radio hidrodinámico variando la concentración, manteniendo constante el pH y la temperatura. • Determinar el radio hidrodinámico variando el pH, manteniendo constante la concentración y la temperatura. • Determinar el radio hidrodinámico variando la temperatura, manteniendo constante el pH y la concentración. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cantidad suficiente de polímeros y reactivos • Correcto funcionamiento de los equipos • Disponibilidad de los equipos 	<p>Obtención de radio hidrodinámico con base en las variables de Concentración, temperatura y pH.</p>
<p>Determinar el efecto de la concentración del polímero, el pH y la temperatura del medio sobre la viscosidad para uno de los sistemas poliméricos en medio acuoso por medio de viscosimetría por medida de presión.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recibir la capacitación del equipo microVISC por personas expertas. • Analizar los componentes del equipo y el uso de cada una de las partes para entender su fundamentación instrumental. • Solicitar permiso para uso de equipos de acuerdo al organigrama • Parametrizar las variables a evaluar: concentración, pH y temperatura. • Preparar los sistemas a diferentes valores de concentración y pH. • Determinar la viscosidad variando la concentración, manteniendo constante el pH y la temperatura. • Determinar la viscosidad variando el pH, manteniendo constante la concentración y la temperatura. • Determinar la viscosidad variando la temperatura, manteniendo constante el pH y la concentración. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cantidad suficiente de polímeros y reactivos • Correcto funcionamiento de los equipos • Disponibilidad de los equipos 	<p>Obtención de viscosidad en base a las variables de Concentración, temperatura y pH</p>

2.5 Resultados y Discusión

2.5.1 Efecto de la concentración de polímero

2.5.1.1 Efecto de la concentración de polímero en la viscosidad

El estudio del efecto de la concentración sobre la viscosidad se muestra en la figura 9. Para el caso del EuCl se encontró en todos los porcentajes de ionización una tendencia a aumentar la viscosidad al aumentar la concentración, se encuentra un cambio muy leve en todas excepto para el EuCl50, el cual demuestra un cambio drástico al pasar de 500 a 750 mg/L. Para el EuForm se encontró que en todos los porcentajes de ionización existe una tendencia a aumentar la viscosidad cuando aumenta la concentración, se encuentra un cambio muy leve en todas excepto para el EuForm75, que muestra un cambio drástico al pasar de 750 a 1000 mg/L. Para el acetato de Eudragit E-100 en todos los porcentajes de ionización la viscosidad aumenta al aumentar la concentración, se encuentra un cambio muy leve en todas excepto para el EuAc25, el cual es el de menor viscosidad a 250mg/L y terminó siendo el de mayor viscosidad al llegar a 1000 mg/L.

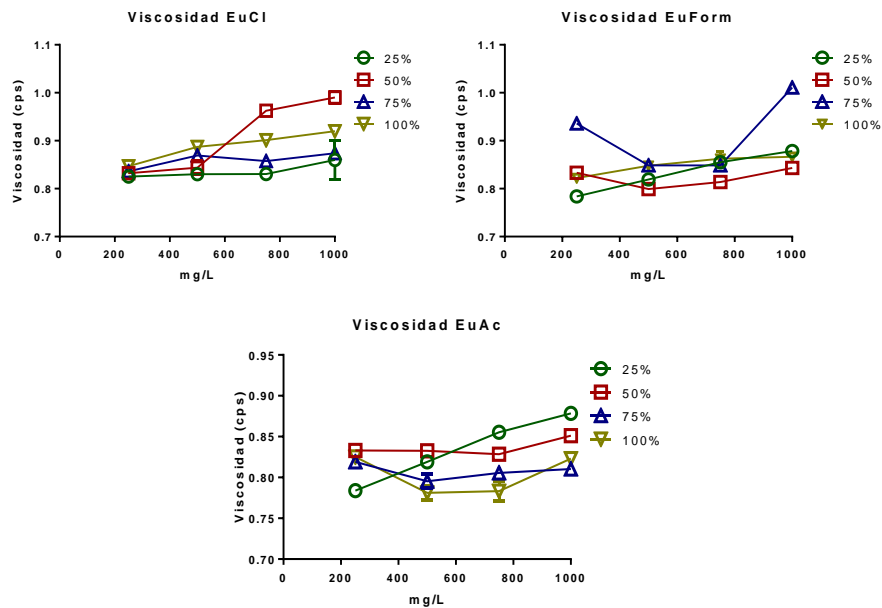


Figura 9. Efecto de la concentración del polímero sobre viscosidad de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución

2.5.1.2 Efecto de la concentración de polímero en el potencial zeta

El estudio del efecto de la concentración sobre el potencial zeta se muestra en la figura 10. Para el EuCl el potencial zeta en todos los porcentajes de ionización se mantiene en valores entre los +30 y los +40 mV. Para el EuForm el potencial zeta para EuForm25, EuForm75 y EuForm100 se mantiene en valores entre los +30 y los +60 mV, para el EuForm50 tiene valores entre 0 y +20mV, excepto cuando llega a 1000mg/L que alcanza un valor cercano a +40 mV. Se logra ver un aumento del potencial zeta mientras aumenta la concentración para 50 y 100% de ionización, para el 25% y el 75% se logra ver un aumento de potencial zeta mientras va aumentando la concentración y al llegar a 1000mg/L disminuye el potencial zeta. Para el EuAc el potencial zeta para todos los porcentajes de ionización, a valores de concentración de 250mg/L tiene valores inferiores a +20 mV sin embargo al aumentar la concentración, aumenta el potencial zeta, para el EuAc25 y EuAc100 se hallaron valores aproximados de +40mV, EuAc50 alcanza valores aproximados de +60 mV, sin embargo, EuAc75 tiende a mantenerse constante y disminuir levemente al aumentar la concentración.

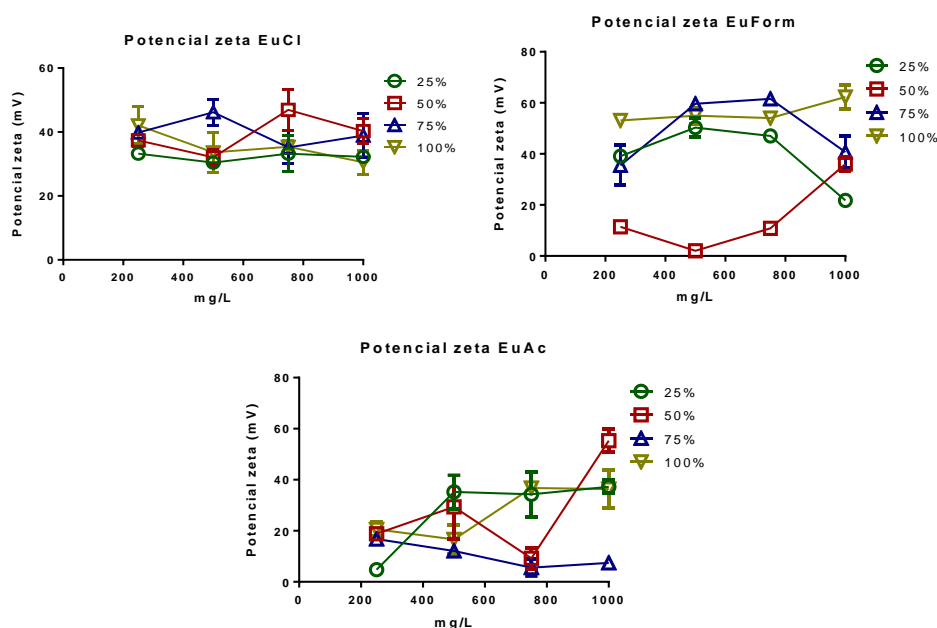


Figura 10. Efecto de la concentración del polímero sobre el potencial zeta de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución

2.5.1.3 Efecto de la concentración de polímero en el tamaño de partícula

Estos sistemas poliméricos en sistema acuoso cuentan con un sistema bimodal. Para este caso se presentan los resultados de las poblaciones, sus respectivas intensidades y la polidispersidad.

En la figura 11 se encuentran los resultados de la población 1. Para el EuCl no se ve un efecto muy marcado en el tamaño de partícula, el EuCl50 y EuCl75 tienen un tamaño más pequeño en comparación a EuCl25 y EuCl100. Se encontró un leve aumento al pasar de 250 a 500 mg/L y luego una disminución a los 750 mg/L para EuCl25, para EuCl100 el tamaño aumento al pasar de 250 a 500 mg/L y el tamaño sigue constante a medida que se aumenta la concentración. Para EuForm no se ve un efecto muy marcado en el tamaño de partícula para el 50, 75 y 100% de ionización, el cual se incrementa levemente al aumentar la concentración. Se encontró un leve aumento al pasar de 250 a 500 mg/L y luego una disminución a los 750 mg/L para EuCl25, y desde ese punto se mantiene constante. Para EuAc el tamaño de partícula se mantiene constante en todos los porcentajes de ionización para todas las concentraciones; se logra ver que en EuAc25 el tamaño es menor comparado con las otras sales de EuAc (inferior a 200nm), mientras que los demás mantienen un tamaño entre 200 y 400 nm.

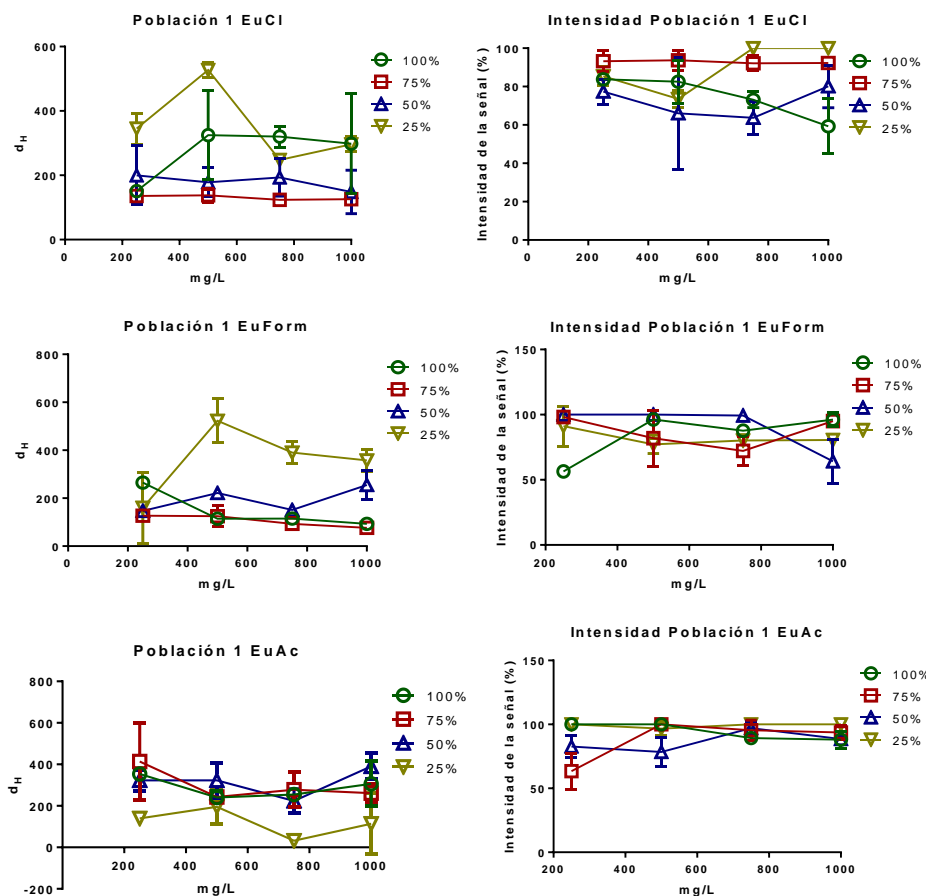


Figura 11. Efecto de la concentración del polímero sobre la primera señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución

En la figura 12 se encuentran los resultados de la población 2. Para EuCl la población 2 se mantiene constante con un leve aumento del tamaño conforme aumenta la concentración al igual que la intensidad para EuCl50, EuCl75 y EuCl100 teniendo valores de tamaño inferiores a 50 nm; la señal EuCl25 es mayor que las demás pero solo aparece hasta 500 mg/L alcanzando valores de 100 nm. Para EuForm la señal 2 va decreciendo conforme aumenta la concentración para EuForm100 y EuForm75 encontrándose en valores inferiores a 50 nm; la señal en EuForm25 se mantiene constante entre 50 y 100 nm en todas las concentraciones y aparece una única señal a concentraciones de 1000mg/L para EuForm50 en valores cercanos a 75 nm. Para EuAc la señal 2 va decreciendo en tamaño conforme aumenta la concentración al igual que la intensidad, partiendo de valores cercanos a 100nm para EuAc75 y llegando a un valor cercano a 50 nm para 1000mg/L, EuAc50 se mantiene siempre en valores cercanos a 50nm, EuAc25 genera una señal de 50 nm a 500 mg/L y EuAc100 genera señales de 50 nm para 750 y 1000mg/L.

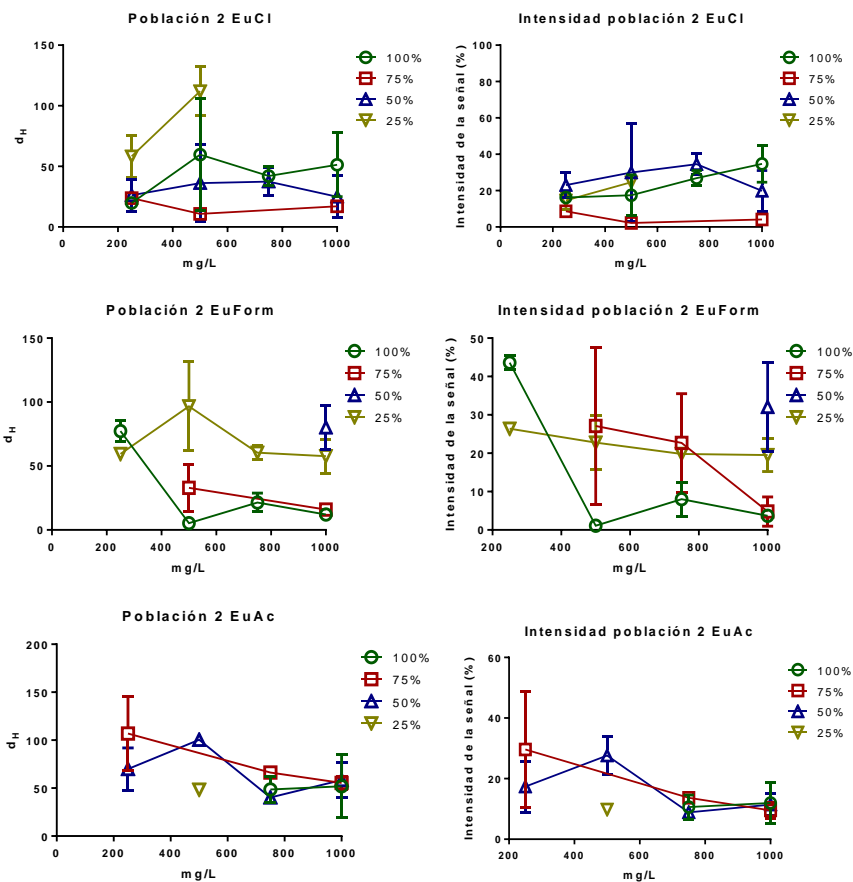


Figura 12. Efecto de la concentración del polímero sobre la segunda señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución

En la figura 13 se encuentran los resultados de la polidispersidad influenciados por el cambio de concentración. Para EuCl la polidispersidad tiende a aumentar a medida que aumenta la concentración, excepto para EuCl100 que disminuye al aumentar la concentración. EuForm no tiene un cambio muy marcado de polidispersidad por efecto de la concentración, pero en EuForm25 la muestra tiene mayor dispersidad que en los otros porcentajes de ionización que tienden a ser muy parecidos. Para el EuAc la polidispersidad tiende a aumentar en todos los porcentajes de ionización a medida que aumenta la concentración.

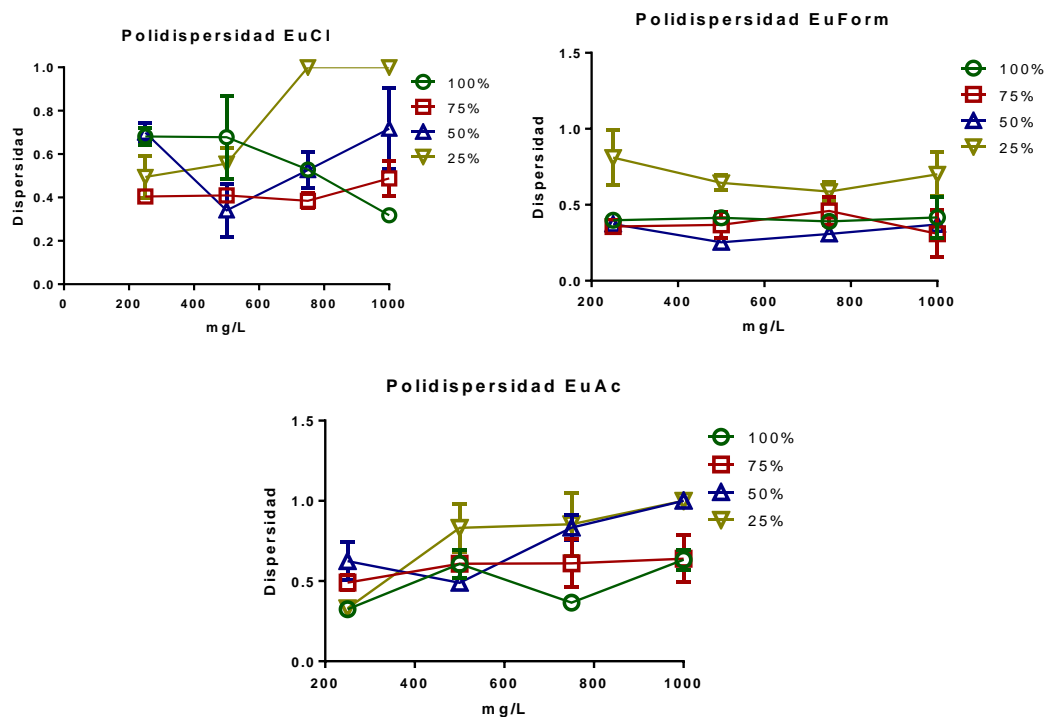


Figura 13. Efecto de la concentración del polímero sobre la polidispersidad de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y pH de solución

2.5.1.4 Análisis estadístico

Al analizar las gráficas de efectos principales de Minitab (figura 14) se encuentra que al comparar las viscosidades existentes entre los diferentes contraiones de los derivados ionoméricos de Eudragit E-100, el polímero que consta del ión clorhidrato tiene mayor viscosidad, siguiéndole el derivado con formiato y por último el de acetato. Este fenómeno se puede dar por un efecto del tamaño del contraión, ya que el de menor tamaño (clorhidrato) se puede posicionar mejor entre las cadenas poliméricas sin distanciarlas, mientras que el de mayor tamaño debe modificar la configuración espacial del polímero generando más espacio entre polímero y polímero. Estadísticamente a medida que aumenta la concentración se genera un aumento de la viscosidad, ya que al aumentar la concentración las conformaciones que pueden tomar las macromoléculas se encontrará más restringido llegando a generar un fenómeno de entrecruzamiento, aumentando las fuerzas de rozamiento con el solvente de cadena lo que evita la fluidez del solvente a través de las cadenas poliméricas. Se encontró que en un porcentaje de ionización muy bajo o muy alto la viscosidad es mayor en comparación a la viscosidad de polímero con ionización intermedia; esto se puede dar debido a que en bajo porcentaje de ionización la molécula tomará una forma ovillada que a bajas concentraciones logra tener mayor viscosidad que la conformación extendida, y en altas concentraciones la

conformación totalmente extendida logra ser más viscosa que la ovillada, por lo tanto la concentración influye en que las estructuras poliméricas con porcentaje de ionización de 50 y 75% sean mayores que totalmente ionizado o muy poco ionizado, ya que se generan estructuras de ovillo expandido muy influyente en la viscosidad. Además se ha demostrado que al momento de la preparación el mayor porcentaje de ionización cuenta con mayor fenómeno de hidrólisis de las cadenas, generando estructuras un poco más pequeñas y por lo tanto menos viscosas que las moléculas sin hidrólisis.

El potencial zeta logra ser mucho mayor para los materiales poliméricos clorhidrato y para formiato en comparación al acetato, ya que el ácido acético es un ácido orgánico de carácter débil. Se espera que el EuCl sea el de mayor potencial comparado con los demás, pero este es menor que el EuForm y esto es debido a que en el momento de la preparación el ácido clorhídrico se genera una mayor hidrólisis de los esteres existentes, formando estructuras con una carga negativa que contrarresta la carga positiva de la sal de amonio. Se encontró que a medida que se aumenta la concentración, el potencial zeta aumenta, debido a que al aumentar la concentración también aumenta la cantidad de grupos ionizados en el medio acuoso. Se halló que en 25% de ionización el potencial zeta tiende a tener valores entre +32,5 y +35 mV y al llegar a 100% de ionización logra alcanzar valores de +40 mV, es decir, que aumenta a medida que incrementa el porcentaje de ionización, lo cual es esperado.

Al analizar estadísticamente el tamaño de partícula se espera que este sea más grande en el clorhidrato, ya que al contar con un ión más pequeño proveniente de un ácido fuerte y al existir mayor hidrólisis se favorezcan interacciones entre las cadenas poliméricas; y que el comportamiento sea parecido entre el EuForm y el EuAc ya que cuentan con un contraión proveniente de un ácido débil que se genera un puente salino fuerte con la amina protonada impidiendo las interacciones entre las cadenas del polímero, pero se encuentra que genera mayor tamaño de partícula el EuAc, siguiéndole el EuCl y por último el EuForm; esto puede deberse a que el ión acetato logra tener un mayor tamaño que genera estructuras más grandes en comparación a las demás. Ya que se está trabajando en un régimen diluido no se logra detallar un efecto muy claro de la concentración de polímero en el tamaño, pues tiende a mantenerse en un rango de tamaño muy cercano para todas las concentraciones y no se alcanza una tendencia en el comportamiento. Dado el porcentaje de ionización se encontró que a menor porcentaje de ionización mayor tamaño de partícula y esto es debido a una menor cantidad de grupos ionizados que pueden generar menor repulsión entre las cadenas poliméricas, favoreciendo agregados. Al aumentar el porcentaje de ionización el tamaño de partícula va disminuyendo, pero al llegar a 100% vuelve a aumentar porque empieza a influir el hecho de que se favorecen estructuras expandidas que aumentan el radio hidrodinámico existente.

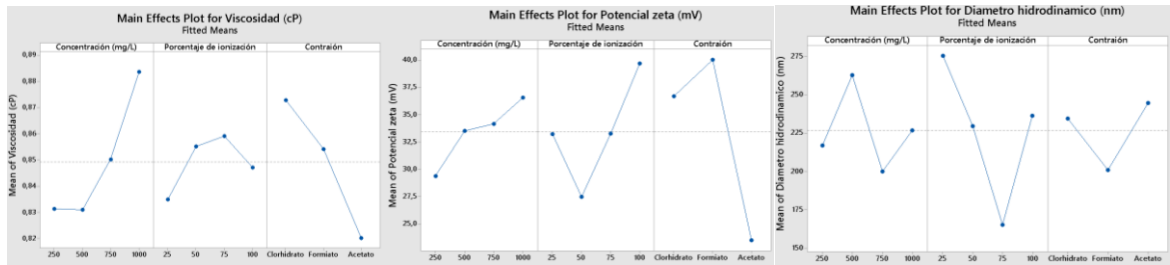


Figura 14. Resumen estadístico del Efecto de la concentración sobre viscosidad, pZ, D_H de todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragi E-100 a 25°C y pH de solución.

2.5.2 Efecto de la temperatura

2.5.2.1 Efecto de la temperatura en la viscosidad

Para el EuCl, el EuForm y el EuAc se encontró en todos los porcentajes de ionización una tendencia a disminuir la viscosidad cuando se aumenta la temperatura (figura 15), y no se logra distinguir una influencia por el porcentaje de ionización.

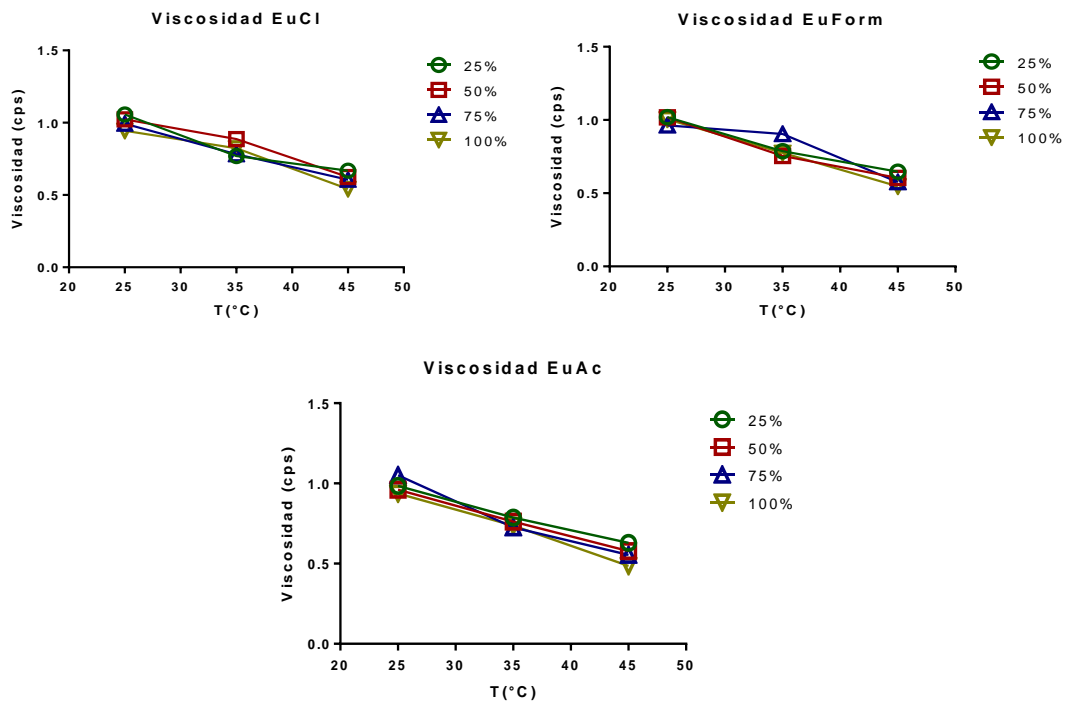


Figura 15. Efecto de la temperatura sobre la viscosidad de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución

2.5.2.2 Efecto de la temperatura en el potencial zeta

El estudio del efecto de la temperatura sobre el potencial zeta se muestra en la figura 16. Para el EuCl el potencial zeta en todos los porcentajes de ionización tiende a disminuir con el incremento de la temperatura, teniendo mayor potencial EuCl50 en valores entre +60 y +80 mV, siguiéndole EuCl75 en valores entre +50 y +70 mV, luego EuCl100 con valores entre +50 y +60 mV, y finalmente el EuCl25 con valores entre +30 y +50 mV. Para EuForm el potencial zeta en todos los porcentajes de ionización tiende a ser constante con el incremento de la temperatura, con una leve disminución para EuForm25 y EuForm 100. Se evidencia un mayor potencial con EuForm100 con un valor cercano a +60 mV, siguiéndole EuForm25 y EuForm75 que tienen valores entre +50 y +60 mV, finalmente EuForm50 tiene valores muy inferiores a los demás (entre +20 y +30 mV). Para EuAc el potencial zeta en todos los porcentajes de ionización tiende a disminuir al aumentar la temperatura, excepto para EuAc100 que tiende a mantenerse constante y para EuAc25 que disminuye drásticamente desde un valor cercano a +30 mV hasta +15mV al pasar de 25 a 35°C y luego vuelve a alcanzar un valor cercano a +30mV cuando se llega a 45°C. Se evidencia un mayor potencial en EuAc50 con un valor cercano a +50 mV a 25°C llegando a +40 mV cuando alcanza 45°C, siguiéndole EuAc75 con un valor cercano a +40 mV a 25°C llegando +30mV cuando alcanza los 45°C, a EuAc100 el potencial se mantiene en valores cercanos a +30 mV.

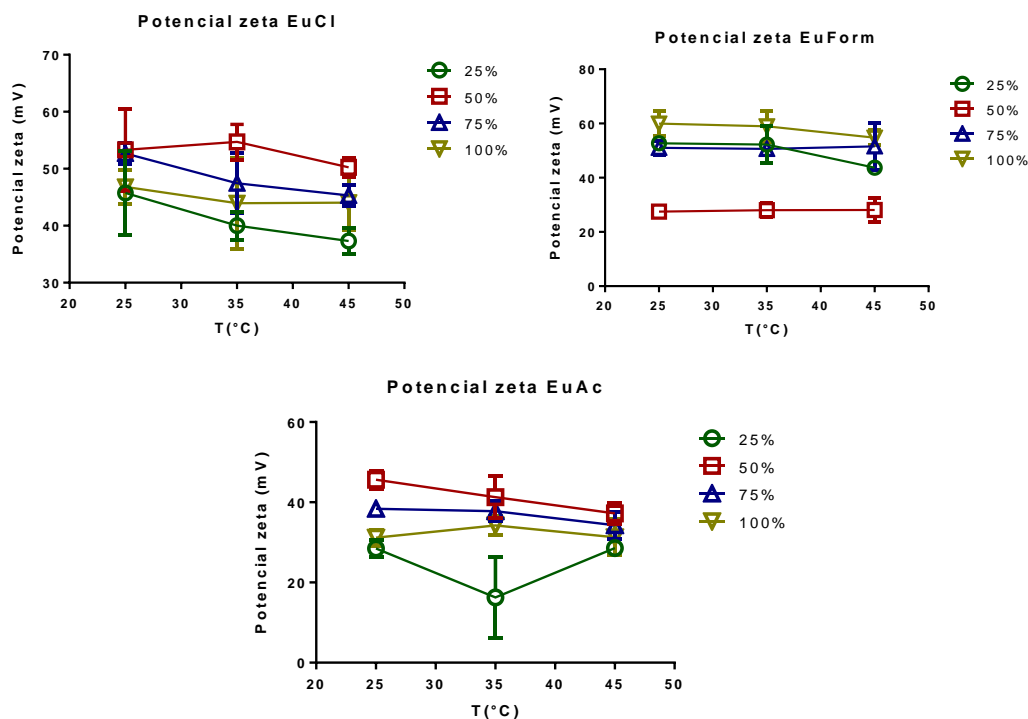


Figura 16. Efecto de la temperatura sobre el potencial zeta de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución

2.5.2.3 Efecto de la temperatura en el tamaño de partícula

También se encuentra un resultado bimodal al llevar a cabo un cambio en la temperatura.

En la figura 17 se encuentran los resultados de la población 1. Para el EuCl se encuentra que el tamaño de partícula disminuye conforme aumenta la temperatura siendo el de mayor tamaño EuCl25 y a altas temperaturas alcanza el tamaño de los otros porcentajes de ionización. Para EuForm se encuentra que el tamaño de partícula se mantiene constante con una leve disminución al aumentar la temperatura, dándose un cambio más notorio al cambiar la temperatura de 25°C a 35°C siendo de mayor tamaño EuForm25 y EuForm50 con valores cercanos a 200 nm mientras EuForm75 y EuForm100 tiene valores cercanos a 100 nm. Para EuAc se encuentra que el tamaño de partícula en EuAc25, EuAc50 y EuAc100 disminuye al cambiar la temperatura de 25°C a 35°C y luego se mantiene estable con un leve aumento de tamaño; a EuAc75 el tamaño siempre disminuyó al aumentar la temperatura.

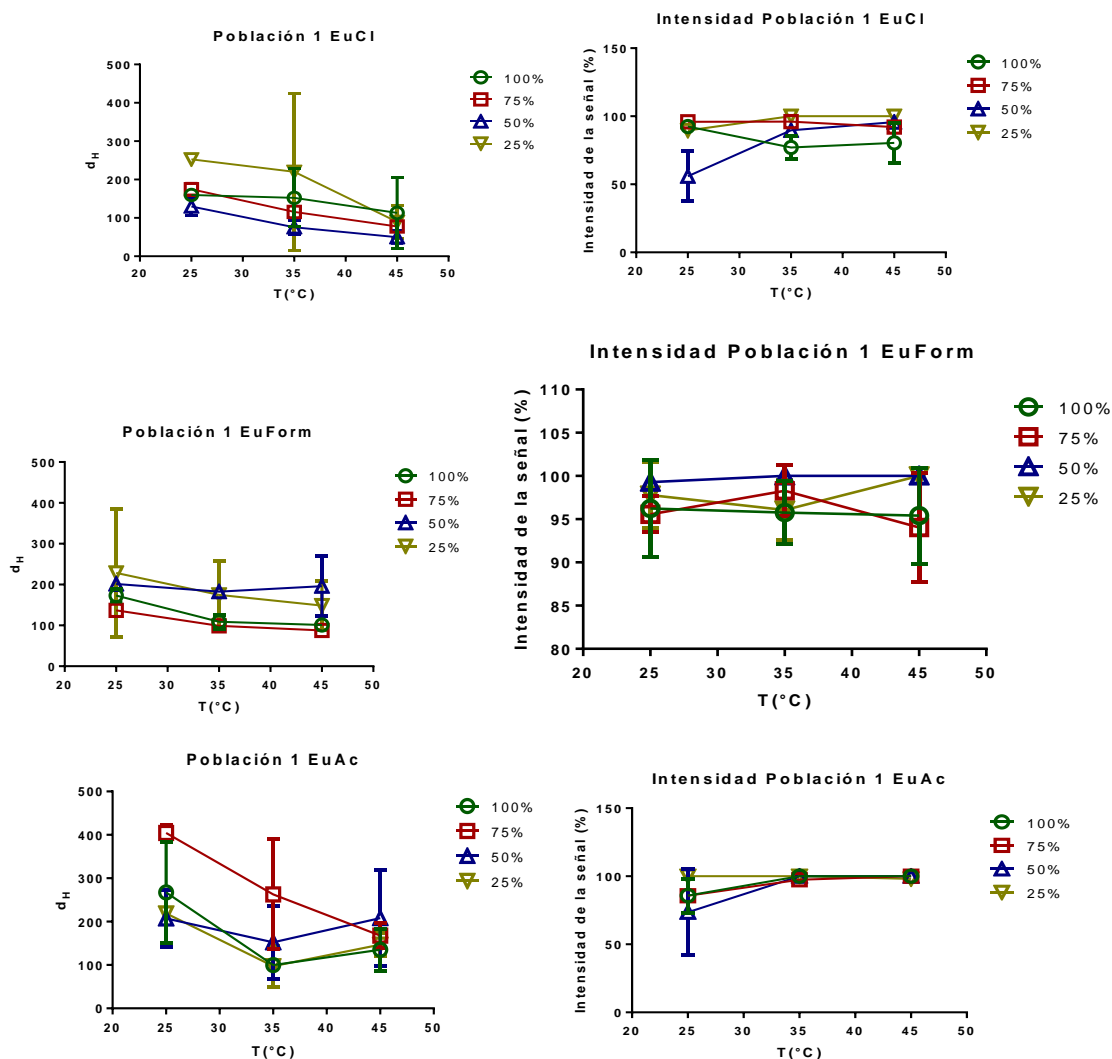


Figura 17. Efecto de la temperatura sobre la primera señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución

En la figura 18 se encuentran los resultados de la población 2. Para EuCl la población 2 se mantiene constante conforme aumenta la temperatura para EuCl75 y EuCl100 teniendo valores de tamaño cercanos a 20 nm; la señal EuCl25 es mayor que las demás pero solo aparece en 25°C; EuCl50 tiene una señal que disminuye en tamaño conforme aumenta la temperatura partiendo de valores cercanos a 30nm llegando a un valor muy cercano a 0 nm. Para EuForm la población 2 se mantiene constante conforme aumenta la temperatura para EuForm100 apareciendo solo desde 35°C teniendo valores aproximados a 20 nm; la señal en EuForm75 aumenta al incrementar la temperatura y aparece una única señal a 35°C para EuForm25 en valores cercanos a 5 nm; no aparece señal en EuFom50. Para EuAc la población 2 no se logra evidenciar un comportamiento, pues aparecen resultados al azar conforme aumenta la temperatura en cada porcentaje de ionización.

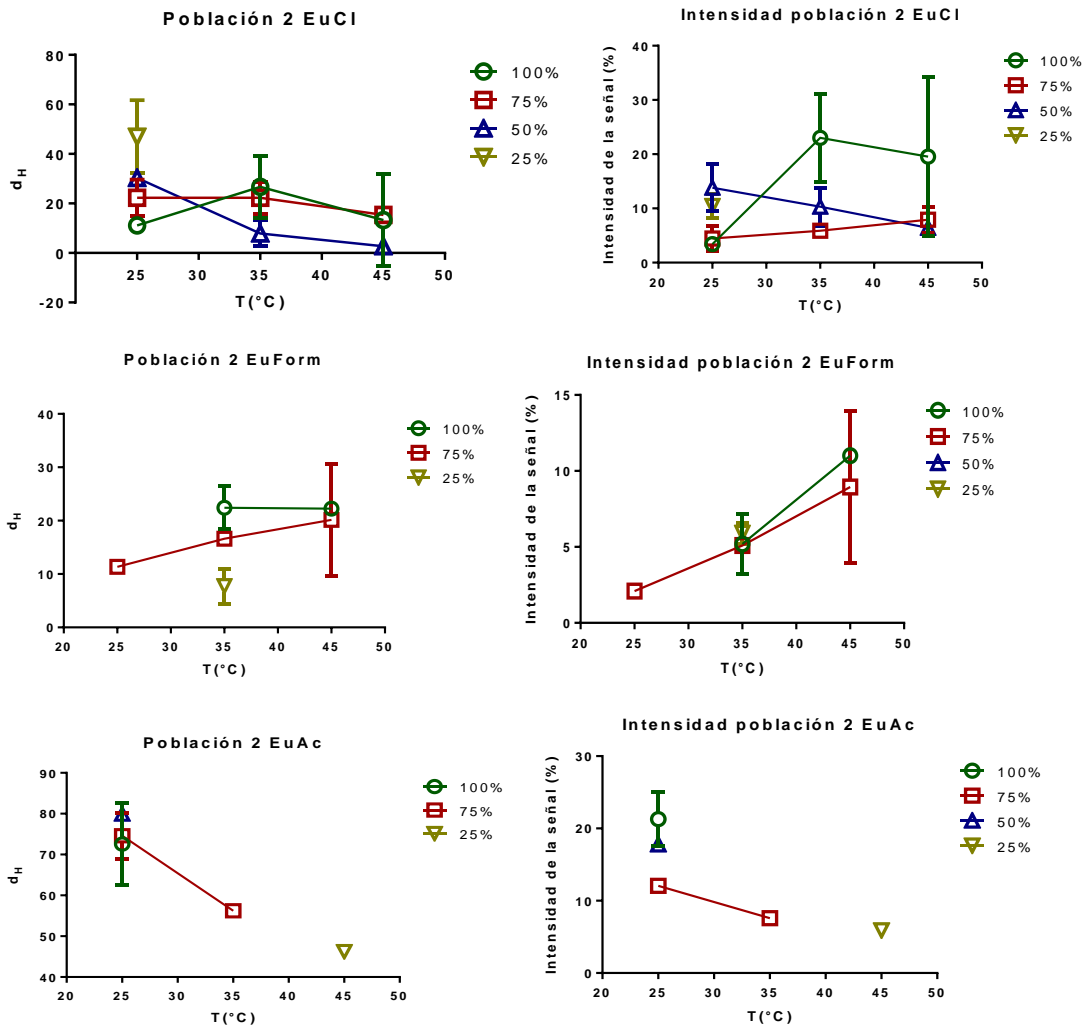


Figura 18. Efecto de la temperatura sobre la segunda señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución

En la figura 19 se encuentran los resultados de la polidispersidad influenciadas por el cambio de la temperatura. Para EuCl la polidispersidad tiende a incrementarse a medida que aumenta la temperatura de una forma muy marcada para EuCl25, EuCl50 y EuCl100, para EuCl75 es casi constante al aumentar la temperatura. Para EuForm la polidispersidad tiende a aumentar a medida que aumenta la temperatura para EuForm50, mientras que en los demás tiende a ser constante; se evidencia que EuForm25 tiene una polidispersidad muy alta (cercano a 1) en comparación a los demás que tienen valores inferiores a 0,5. Para el EuAc la polidispersidad aumenta al cambiar la temperatura 25 $^{\circ}C$ hasta 35 $^{\circ}C$ y mantiene un valor constante al llegar a 45 $^{\circ}C$.

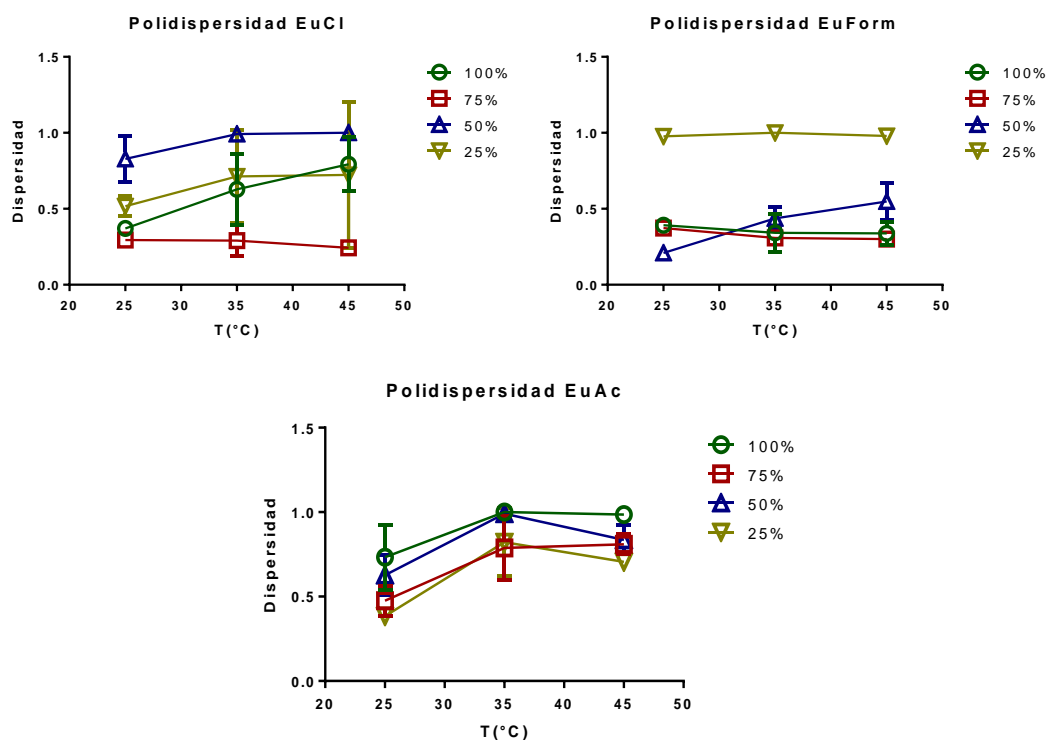


Figura 19. Efecto de la temperatura sobre la polidispersidad de cada material ionomérico en medio acuoso a una concentración de 1000 mg/L y pH de solución

2.5.2.4 Análisis estadístico

Al analizar las gráficas de efectos principales de Minitab se encuentra que al aumentar la temperatura la viscosidad disminuye desde un 1 cps a 25°C hasta 0,6 cps a 45°C; esto se debe a que cuando aumenta la temperatura aumenta la cinética de las moléculas, disminuyendo la cohesión existente entre ellas y con otras moléculas, de las moléculas a los contraiones y también la adhesión de estas al solvente, generando una menor resistencia a la fuerza de cizalla aplicada. Así mismo los movimientos térmicos aleatorios generan menos interacciones de las moléculas que se evidencian con la disminución del tamaño de partícula con el aumento de temperatura. Esta pérdida de interacción de las moléculas a los iones muestra en el potencial zeta una disminución al aumentar la temperatura.

Se encuentra que no existe un efecto muy influyente por el porcentaje de ionización cuando se cambia la temperatura, ya que el potencial al variar el porcentaje de ionización tiende a ser constante con una leve disminución al aumentar el porcentaje de ionización; esa pequeña disminución puede ser dada ya que al aumentar la temperatura se genera una desorción de los iones presentes en la capa de Stern y haciendo que las moléculas con mayor porcentaje de ionización se puedan encontrar en un estado de simetría cilíndrica mientras que al disminuir el porcentaje

de ionización se generan más segmentos de moléculas extendidas, menos extendido siendo menos viscosas. Esto se corrobora con el potencial zeta ya que al disminuir la interacción de los contraiones a las sales de amonio se genera un valor más positivo de potencial zeta, que aumenta conforme aumenta el porcentaje de ionización, y esto hace las moléculas menos apantalladas generando una mayor repulsión entre ellas que se logra ver con la disminución de radio hidrodinámico al aumentar el porcentaje de ionización

Se encontró que las interacciones al ser más débiles con el ion clorhidrato y con el formiato en comparación a las de acetato se pierden más fácil al aumentar la temperatura, por lo que se puede perder más fácil el apantallamiento de carga con los primeros generando una estructura más extendida en comparación a la del acetato. Lo cual es correcto ya que el potencial zeta tiene un valor mucho más positivo para el clorhidrato y formiato de Eudragit en comparación al acetato de Eudragit; además el tamaño de partícula se mantiene más grande en el acetato porque la interacción no se pierde tanto en comparación a los demás pudiendo mantener un tamaño más grande.

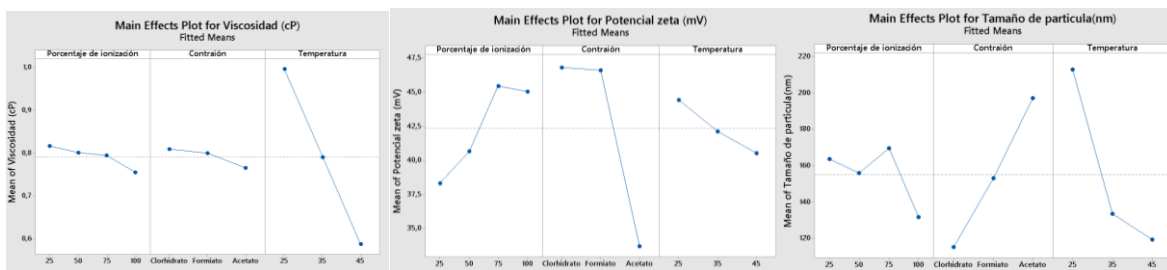


Figura 20. Resumen estadístico del Efecto de la temperatura sobre viscosidad, pZ, D_H de todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragi E-100 a pH de solución y una concentración de 1000 mg/L.

2.5.3 Efecto del pH

2.5.3.1 Efecto del pH en la viscosidad

El comportamiento de viscosidad fue muy similar para todos los materiales poliméricos, variando levemente por el valor numérico. El estudio del efecto del pH sobre la viscosidad se muestra en la figura 21. Para EuCl se encontró en todos los porcentajes de ionización un aumento de viscosidad a pH bajo (cerca de 0,95 cps) y a pH alto (cerca de 1,0 cps). A pH neutro una viscosidad inferior (0,8 cps), excepto para EuCl25 que tiende a ser constante (0,95 cps) en todos los pH. Para EuForm se encontró en todos los porcentajes de ionización un aumento de viscosidad a pH bajo (cerca de 1,0 cps) y a pH alto (cerca de 1,0 cps) mientras que a pH neutro se generó una viscosidad inferior (cerca de 0,8 cps). Para EuAc se encontró en todos los porcentajes de ionización un aumento de viscosidad a pH bajo

(entre 0,9 y 1,0 cps) y a pH alto (entre 0,9 y 1,0 cps) y a pH neutro una viscosidad inferior (0,9 cps).

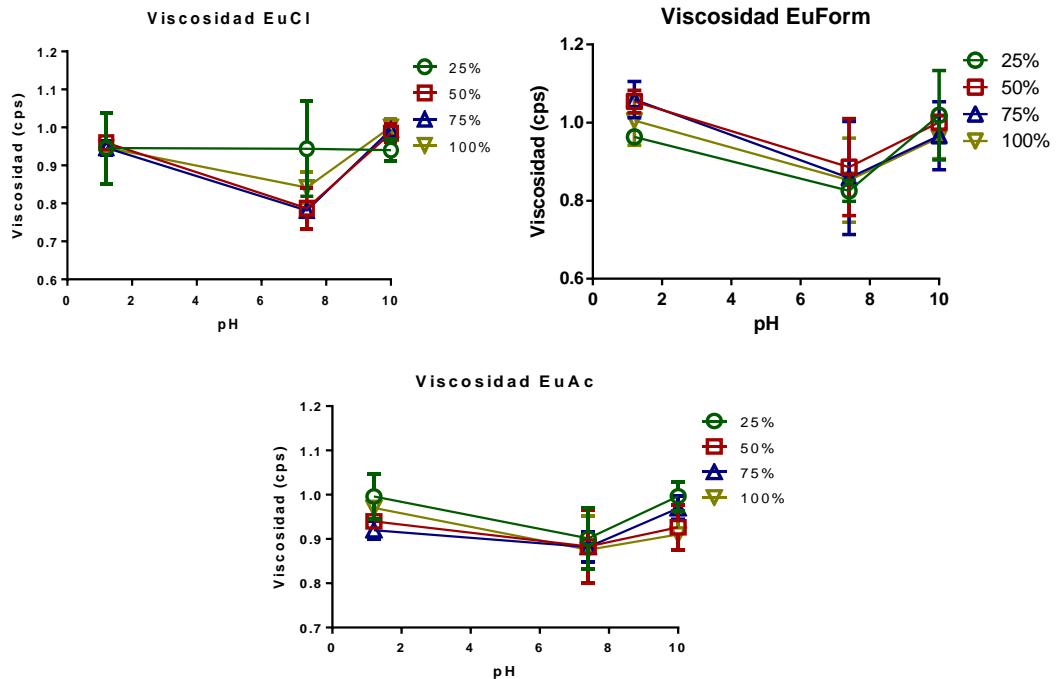


Figura 21. Efecto del pH sobre la viscosidad de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L

2.5.3.2 Efecto del pH en el potencial zeta

El estudio del efecto del pH sobre el potencial zeta se muestra en la figura 22. Para EuCl El potencial zeta en todos los porcentajes de ionización a pH bajo tiene un valor positivo cercano a +20 mV, a pH neutro tiene un valor cercano a cero y a pH básico toma valores negativos entre -20 y -30 mV. Para EuForm el potencial zeta en todos los porcentajes de ionización a pH bajo tiene un valor positivo entre +10mV y +20 mV, a pH neutro tiene un valor cercano a cero pero levemente positivo en EuForm 50 y EuForm100 y levemente negativo para EuForm25 y EuForm75; a pH básico toma valores negativos entre -20 y -30 mV para todos los porcentajes de ionización. Para EuAc el potencial zeta en todos los porcentajes de ionización a pH bajo tiene un valor positivo entre +10mV y +20 mV, a pH neutro tiene un valor cercano a cero pero levemente positivo en EuAc100 y levemente negativo para EuAc25, EuAc50 y EuAc75; a pH básico toma valores negativos entre -20 y -40 mV para todos los porcentajes de ionización.

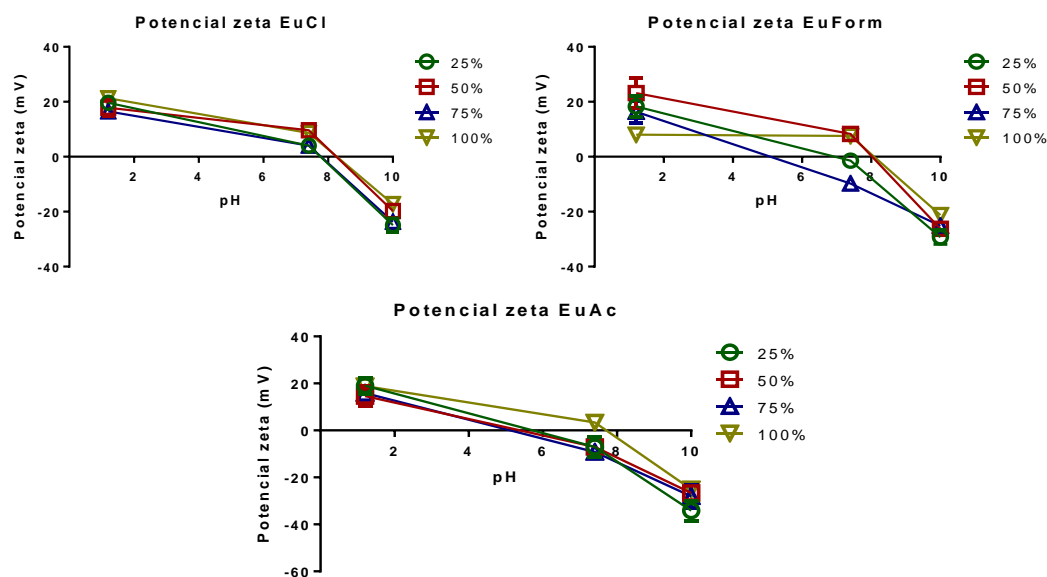


Figura 22. Efecto del pH sobre el potencial zeta de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L

2.5.3.3 Efecto del pH en el tamaño de partícula

Cuando se llevó a cabo un cambio en el pH la existencia de dos señales se hacen muy marcadas, por lo que a comparación de los anteriores casos no se ven señales únicas si no que se logran ver siempre tendencias.

En la figura 23 se encuentran los resultados de la población 1. Para EuCl el tamaño de partícula de la primera señal tiende a aumentar conforme aumenta el pH al igual que la intensidad de la señal, teniendo valores muy pequeños (menores a 50 nm) a pH ácido, pasando por tamaños entre 200 y 400 nm a pH neutro y manteniendo esos tamaños a pH básico excepto EuCl100 que alcanza un tamaño cercano a 700 nm. Para EuForm el tamaño de partícula de la primera señal tiende a aumentar conforme aumenta el pH al igual que la intensidad de la señal, teniendo valores muy pequeños (menores a 50 nm) a pH ácido, pasando por tamaños entre 100 y 250 nm a pH neutro y manteniendo esos tamaños a pH básico. Para EuAc el tamaño de partícula de la primera señal tiende a aumentar conforme aumenta el pH al igual que la intensidad de la señal, teniendo valores muy pequeños (menores a 50 nm) a pH ácido, pasando por tamaños entre 200 y 250 nm a pH neutro y llegando a valores entre 250 y 350 nm para EuAc25, EuAc50 y EuAC75, y disminuyendo a un valor cercano a 200 nm con EuAc100. La señal 2 va decreciendo en tamaño conforme aumenta el pH al igual que la intensidad, partiendo de valores entre 200 a 300 nm a pH ácidos llegando a tamaños inferiores a 100 nm a pH neutro y básico.

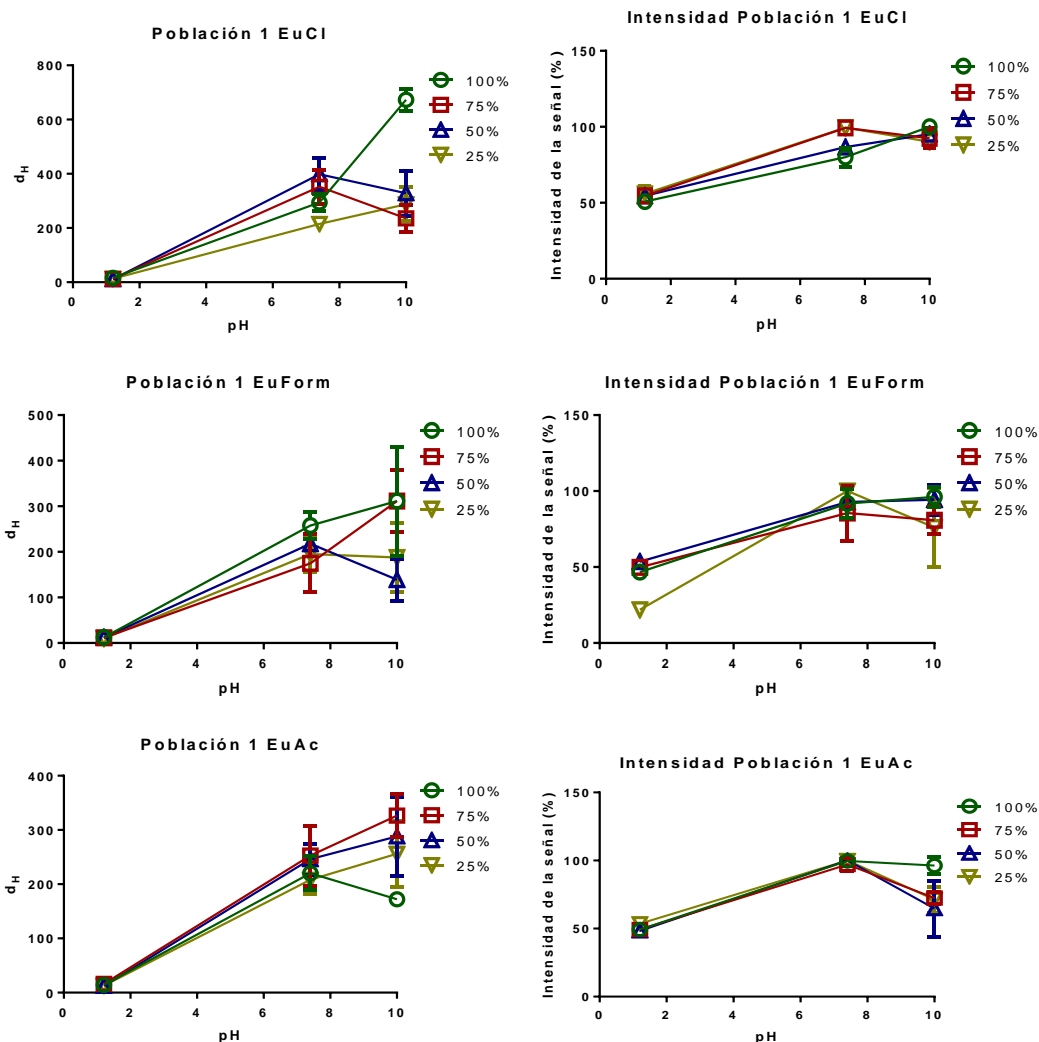


Figura 23. Efecto del pH sobre la primera señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L

En la figura 24 se encuentran los resultados de la población 2. Para EuCl la señal 2 va decreciendo en tamaño conforme aumenta el pH al igual que la intensidad, partiendo de valores entre 200 a 300 nm a pH ácido llegando a tamaños inferiores a 100 nm a pH neutro y básico. Para EuForm la señal 2 va decreciendo en tamaño conforme aumenta el pH al igual que la intensidad, partiendo de valores entre 200 a 300 nm a pH ácido llegando a tamaños inferiores a 100 nm a pH neutro y básico. Para EuAc la señal 2 va decreciendo en tamaño conforme aumenta el pH al igual que la intensidad, partiendo de valores entre 200 a 300 nm a pH ácido llegando a tamaños inferiores a 100 nm a pH neutro y básico.

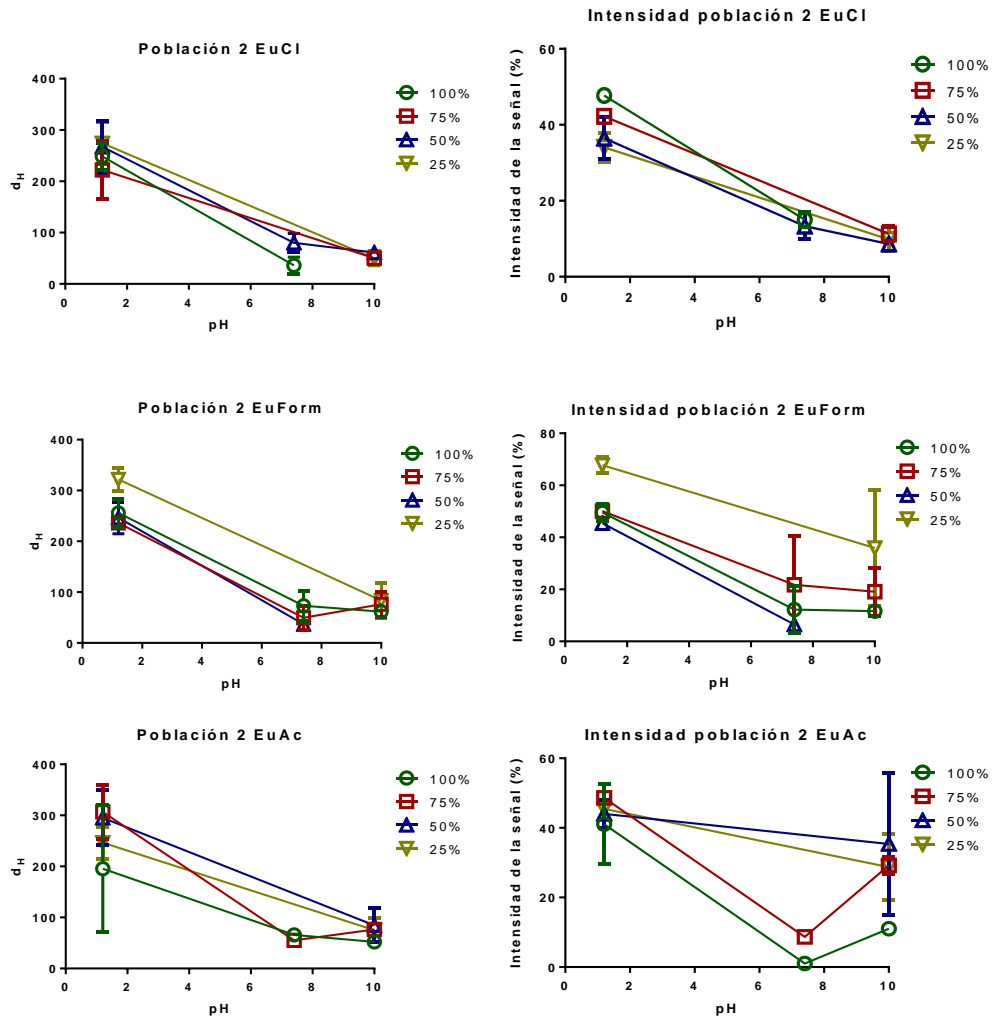


Figura 24. Efecto del pH sobre la segunda señal de tamaño de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L

En la figura 25 se encuentran los resultados de la polidispersidad influenciadas por el cambio del pH. Para EuCl la polidispersidad tiende a aumentar a medida que aumenta el pH en todos los porcentajes de ionización. Para EuForm la polidispersidad se mantiene constante en todos los pH con un leve incremento. Para EuAc la polidispersidad se mantiene constante en todos los pH para EuAc25 y EuAc100; hay un incremento en EuAc50 y EuAc75 a pH neutro y disminuye a pH ácido y básico.

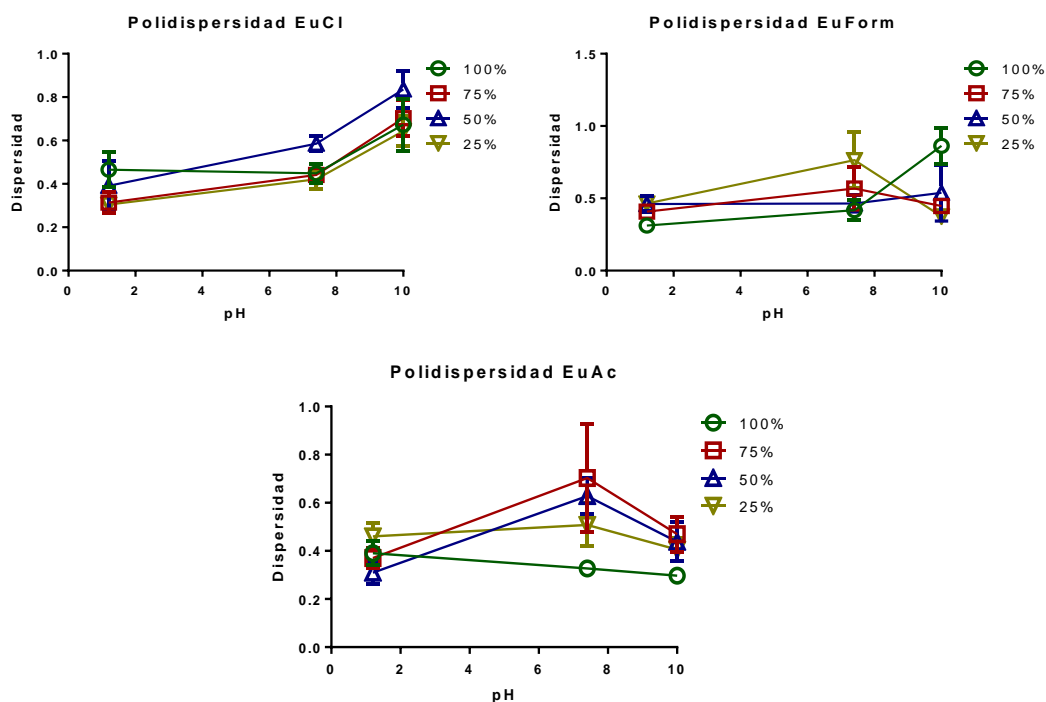


Figura 25. Efecto del pH sobre la polidispersidad de cada material ionomérico en medio acuoso a 25°C y una concentración de 1000 mg/L

2.5.4.4 Análisis estadístico

Existe un aumento de la viscosidad dado el aumento de pH. Cuando se encuentra a un pH ácido los grupos aminos se encontraran en su totalidad protonados alcanzando una conformación extendida. La conformación extendida genera un aumento de la viscosidad ya que aumenta la interacción con las moléculas de agua reteniéndolas. A un pH de 7,4 las cadenas poliméricas tendrán una carga parcial cercana a 0 lo que favorece las interacciones intramoleculares generando estructuras ovilladas que cuentan con un menor radio hidrodinámico e interaccionan menos con el agua generando una viscosidad más baja. A un pH de 10 se favorece la desprotonación de los grupos OH provenientes de la hidrólisis de los grupos esteres del Eudragit E-100 lo que genera una máxima densidad de carga tomando importancia las repulsiones intra-cadena creando conformaciones extendidas que aumentan la viscosidad. Esto se evidencia en el potencial zeta que va decayendo a medida que aumenta el pH, esto indica una reducción de la carga positiva neta sobre la superficie de las partículas. El potencial zeta alcanza valores aproximados de +20 a pH 1,2, pasando por valores cercanos a cero a un pH de 7,4 y alcanzando valores menores a -20 a un pH de 10, lo cual es expresado en un cambio en la ionización de los grupos expuestos en el ionómero ya que a pH ácido se encuentran los grupos aminos protonados y a medida que aumenta el pH la protonación va disminuyendo alcanzando valores negativos dados por la desprotonación de los

grupos alcohol generados tras la hidrólisis parcial del éster presente en el Eudragit E-100. El aumento del diámetro de partícula podría ser debido a la agregación de las partículas pequeñas o al segundo cambio en la conformación del polímero debido a la pérdida de las cargas eléctricas. A un pH ácido los grupos aminos se encuentran cargados generando una gran repulsión electrostática entre las cadenas poliméricas. A medida que se aumenta el pH va disminuyendo la cantidad de hidrogeniones en solución que puedan protonar el grupo amino generando menor repulsión electrostática y así permitiendo mayor agregación de partícula, a pH neutro existen menor cantidad de grupos de sal de amonio pero empiezan a aparecer iones hidroxilo y a pH básico el tamaño es levemente mayor ya que no va a existir la influencia de la protonación en el grupo amino.

A medida que el polímero tenga más grupos ionizados la viscosidad aumenta ya que aumenta la densidad de carga generando estructuras extendidas que interactúan con el medio que es lo que normalmente sucede, por lo tanto el cambio de pH no genera un cambio en la viscosidad mientras varia porcentaje de ionización; sin embargo el potencial zeta tiende a mantenerse constante en todos los porcentajes de ionización lo que demuestra que el cambio de pH si influye en la densidad de carga del polímero. El tamaño de partícula al cambiar el porcentaje de ionización sufre un fenómeno contrario a lo normal ya que el tamaño aumenta a medida que el porcentaje de ionización aumenta.

Se encontró que el cambio en el potencial zeta es independiente del contraíón que lo acompaña ya que los valores son muy parecidos, lo que demuestra que el pH influye en la naturaleza propia del polímero. El tamaño de partícula es mayor para el clorhídrico ya que este tenía más tendencia a generar hidrólisis creando grupos que pueden ser más influenciados por el cambio de pH, mientras que para los ácidos orgánicos que generaban menos hidrólisis son muy parecidos. Sin embargo la viscosidad tiende a ser mayor en EuForm, mientras que para el EuCl y EuAc es menor y muy similar.

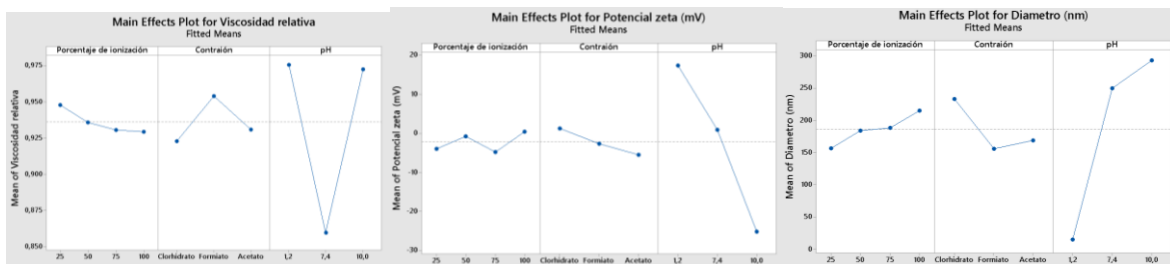


Figura 26. Resumen estadístico del Efecto del pH sobre viscosidad, pZ, D_H de todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragi E-100 a 25°C y una concentración de 1000 mg/L

2.7 Conclusiones

- Se demostró que al incrementar la concentración de polímero, el potencial también crece en magnitud (debido a las sales de amonio), y que el sistema se satura, lo cual aumenta la viscosidad, favorecida por las cargas iónicas que promueven una conformación extendida. Además, el tamaño del ión afecta la configuración espacial del polímero y esto modifica la viscosidad; el ión clorhidrato se posiciona mejor entre las cadenas poliméricas. La hidrólisis de los ésteres genera estructuras de carga negativa que se apantallan con la carga positiva de la sal de amonio, y esto disminuye el potencial zeta, siendo más notorio para el caso de materiales poliméricos clorhidrato y el formiato en comparación con el acetato. Por tamaño de partícula se tiene a EuAc con mayor tamaño, siguiéndole EuCl y por último EuForm, posiblemente porque el ión acetato al tener mayor tamaño genera estructuras más grandes. Se evidenció que a menor porcentaje de ionización, mayor tamaño de partícula debido a que una menor cantidad de grupos ionizados genera menor repulsión entre las cadenas poliméricas, favoreciendo agregados.
- La temperatura aumenta la cinética de las moléculas, lo cual disminuye las fuerzas adhesivas al solvente (menor viscosidad), y las fuerzas cohesivas con otras moléculas o iones, generando menor tamaño de partícula y un menor potencial zeta. Las interacciones con el ión clorhidrato y el ión formiato, se pierden más fácil con el aumento de la temperatura, al ser más débiles en comparación a las del ión acetato. Por esta razón, se puede perder más fácil el apantallamiento de carga con los dos primeros, generando una estructura más extendida.
- A medida que se aumenta el pH, va disminuyendo la cantidad de hidrogeniones en solución que puedan protonar el grupo amino, generando menor repulsión electrostática y permitiendo mayor agregación de partícula. A pH neutro hay menor cantidad de grupos de sal de amonio pero empiezan a aparecer iones hidroxilo, mientras que a pH básico el tamaño es levemente mayor, ya que no existe la influencia de la protonación en el grupo amino. El cambio de pH no afecta la viscosidad mientras varía porcentaje de ionización; pero sí influye en la densidad de carga del polímero. El tamaño de partícula al cambiar el porcentaje de ionización, sufre un fenómeno contrario a lo normal, pues el tamaño se incrementa a medida que el porcentaje de ionización aumenta. Se encontró que la densidad de carga es independiente de la concentración, puesto que los valores son muy parecidos, esto demuestra que el pH influye en la naturaleza propia del polímero. El tamaño de partícula es mayor para EuCl, ya que éste tenía más tendencia a generar hidrólisis y crear grupos que pueden ser más influenciados por el cambio de pH; sin embargo la viscosidad tiende a ser mayor para EuForm, mientras que para EuCl y EuAc es menor y muy similares.

2.8 Recomendaciones

En primera medida, se recomienda trabajar en valores más altos de concentración, ya que en el trabajo solo se pudo llevar a cabo los análisis en un régimen muy diluido y llevando a cabo las medidas en valores más altos de concentración se puede dar un fenómeno diferente.

Se recomienda poder llevar a cabo el análisis en valores de temperatura y de pH entre los que ya fueron evaluados, por lo que puede darse fenómenos en esos valores que no se tuvieron en cuenta.

Se recomienda tener en cuenta la variable del tiempo en el análisis, pues está demostrado que en medio acuoso el sistema tiende a generar hidrólisis y puede influenciar fuertemente en las respuestas.

2.7 Referencias

- Aplicaciones técnicas procesos productivos. (2008). Tablas de viscosidad. Barcelona.
- Barajas, S. (2013). *Evaluación del efecto antimicrobiano producido por el polímero anfífilico pam -18 Na asociado a ampicilina en cepas de Staphylococcus aureus*. Universidad ICesi.
- Bruice, P. Y. (2008). *Química Organica | 5ta Edición | Paula Yurkanis Bruice* (Quinta edi). Ciudad de Mexico: Pearson Education.
- Coloidales, S., Farmacia, E., & Rodríguez, L. J. (2006). Estabilidad de los Sistemas Coloidales. Retrieved from <http://www3.usal.es/licesio/>
- Costa, E., Arancibia, A., & Aiache, J. M. (2004). Sistemas matriciales. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 23(2), 259–265.
- Fernández, I. (2003). Polímeros en solución y aplicación de los polímeros en la industria petrolera. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 1–14.
- Gaumet, M., Vargas, A., Gurny, R., & Delie, F. (2008). Nanoparticles for drug delivery: The need for precision in reporting particle size parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(1), 1–9. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.08.001>
- Gunther Crollly. (2016). Diámetro hidrodinámico. In *Fritsch* (p. 1). Retrieved from <http://www.fritsch-sizing.es/enciclopedia/diametro-hidrodinamico/>
- Gutiérrez, J. (2014). *EVALUACIÓN DEL MATERIAL POLIMÉRICO CLORHIDRATO DE EUDRAGIT E-100 COMO POTENCIAL EXCIPIENTE DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS EN MATRICES SÓLIDAS*. Universidad Icesi.
- Lengalova, A., Vesel, A., Feng, Y., & Sencadas, V. (2016). Biodegradable Polymers for Medical Applications. *International Journal of Polymer Science*, 2016, 1–2. <http://doi.org/10.1155/2016/6047284>
- Lenntech. (2016). Potencial Zeta. Retrieved February 8, 2016, from <http://www.lenntech.es/potential-zeta.htm>
- Lopez, E., & Ruiz, M. (2011). Análisis de datos con el Modelo Lineal Generalizado. Una aplicación con R. *Revista Española de Pedagogía*, 248, 59–80.
- Malvern. (2016). Dispersión de luz dinámica para la caracterización de tamaño. Retrieved from <http://www.malvern.com/es/products/technology/dynamic-light->

scattering/

- Mayoral, J. B., Moreno, A. C., & Martín-martínez, E. S. (2014). Potencial zeta en la determinación de carga superficial de liposomas, 8.
- Mijangos, C. e n. (1999). La investigación en materiales polímeros. Una necesidad de la sociedad. *BIBLID*, 275–280.
- Olea, A. F., & Thomas, J. K. (1989). Fluorescence studies of the conformational changes of poly(methacrylic acid) with pH. *Macromolecules*, 22(3), 1165–1169. <http://doi.org/10.1021/ma00193a029>
- Onishi, H., Oosegi, T., & Machida, Y. (2008). *Efficacy and toxicity of Eudragit-coated chitosan–succinyl-prednisolone conjugate microspheres using rats with 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis. International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 358).
- Ortiz, A. ;, & Achipiz, P. (2013). *DISEÑO Y FORMULACIÓN DE POTENCIALES FORMAS FARMACÉUTICAS DE ANTIBIÓTICOS BETA-LACTAMICOS ÚTILES FRENTE A MICROORGANISMOS RESISTENTES: Caracterización fisicoquímica de la formación de complejos de asociación polimérica entre el antibiótico ampicilina y el. Universidad Icesi.*
- Painter, P., & Coleman, M. (1997). *Fundamentals of Polymer Science: An Introductory Text* (segunda ed).
- Pillai, O., & Panchagnula, R. (2001). Polymers in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5(4), 447–451. [http://doi.org/10.1016/S1367-5931\(00\)00227-1](http://doi.org/10.1016/S1367-5931(00)00227-1)
- Pineda, D. (2013). *ESTUDIO DEL EFECTO DE LOS SISTEMAS POLIMÉRICOS PAM-18 K2 Y PAM-18 Na2 SOBRE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE AMPICILINA.* Universidad Icesi.
- Quinteros, D. A., Rigo, V. R., Kairuz, A. F. J., Olivera, M. E., Manzo, R. H., & Allemandi, D. A. (2008). Interaction between a cationic polymethacrylate (Eudragit E100) and anionic drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(1), 72–79. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2007.10.002>
- Recalde, J. (2015). *DETERMINACIÓN DE LOS PERFILES CINÉTICOS DE DISOLUCIÓN DEL FÁRMACO QUETIAPINA DESDE MATRICES SÓLIDAS FORMADAS POR LOS BIOPOLÍMEROS GOMA XANTAN Y GOMA TRAGACANTO.* Universidad Icesi.
- RheoSence. (2016). microVISC™ — Portable, Small Sample Viscometer. Retrieved February 8, 2016, from

<http://www.rheosense.com/products/viscometers/microvisc/how-it-works>

Salamanca, C. (2015). *PRÁCTICA No 6: Consideraciones Reológicas: Relación de la estructura química de materias primas surfactantes y poliméricas respecto a la viscosidad del sistema*. Universidad Icesi, Santiago de Cali.

SALAMANCA, C. H. (2007). *Estudio de propiedades fisicoquímicas de polieletrólitos aniónicos en solución como potenciales reservorios de sustratos farmacológicos*. UNIVERSIDAD DE CHILE.

SALAMANCA, C. H., BARRAZA, R. G., ACEVEDO, B., & OLEA, A. F. (2007). HYDROPHOBICALLY MODIFIED POLYELECTROLYTES AS POTENTIAL DRUGS RESERVOIRS OF N-ALKYL-NITROIMIDAZOLES. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 52(1), 1115–1119. <http://doi.org/10.4067/S0717-97072007000100014>

Salamanca, C. H., Castillo, D. F., Villada, J. D., & Rivera, G. R. (2016). Physicochemical characterization of in situ drug-polymer nanocomplex formed between zwitterionic drug and ionomeric material in aqueous solution. *Materials Science and Engineering: C*, 72, 405–414. <http://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.097>

SANÍN, P. Á., & ROJAS, A. M. F. (2008). *DISEÑO Y FORMULACIÓN DE POTENCIALES FORMAS FARMACÉUTICAS DE ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS ÚTILES FRENTE A MICROORGANISMOS RESISTENTES, CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS DE ASOCIACIÓN POLIMÉRICA ENTRE EL ANTIBIÓTICO AMPICILINA TRIHI*. Universidad Icesi.

Shaw, D. . (2012). *Improved Oil Recovery by Surfactant and Polymer Flooding*. (D. . Shaw, Ed.).

Villada, J. D. (2015). *Obtención y caracterización estructural por ftir de los materiales ionoméricos clorhidrato, acetato y formiato de eudragit e-100 con diferentes grados de ionización*. Universidad Icesi.

wikipedia. (2016). *Dispersión dinámica de luz*. Retrieved December 30, 2016, from https://es.wikipedia.org/wiki/Dispersi%C3%B3n_din%C3%A1mica_de_luz

Zeta-meter inc. (2008). *Curso Potencial Z*. Retrieved from <papers2://publication/uuid/72F5895B-FA09-490A-B028-E9456BA58E49>

ANEXOS

Anexo 1. Tablas de resultados para el efecto de la concentración

Tabla 3. Datos de potencial zeta (mV) dados por el cambio en la concentración para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	Concentración (mg/L)											
	250			500			750			1000		
EuCl25	34,7	31,4	33,6	29,3	31,3	30,7	28,2	32,1	39,4	32	32,9	31,8
EuCl50	35,2	38,7	38,2	30	31,5	34,7	54,2	42	44,6	36,2	40,8	43,8
EuCl75	39,4	38,3	41,8	48,9	48,1	41,5	41,1	32,8	31,7	30,6	37,8	46,3
EuCl100	47,7	36,2	42,3	27,6	33,3	39,9	37	36,1	33	32,6	26,8	34,2
EuForm25	39,9	36,8	40,6	47,5	48,8	54,7	47,7	46,3	47,1	21,7	23	20,6
EuForm50	11,5	11,2	11,6	2,53	1,75	1,79	11,8	11	9,77	39	34,4	34,7
EuForm75	29	44,2	33,3	59,6	60,9	58,4	61,4	62,7	60,5	46,1	33,7	42,2
EuForm100	54,8	51,3	53,2	51,4	56,7	56,7	56,3	54,3	51,6	67,2	58,2	61,5
EuAc25	4,86	4,71	4,72	31,1	42,8	31,7	33,7	43,3	25,9	34,8	36,9	40
EuAc50	19,6	19,5	17,4	30,2	16,6	41,3	4,5	12,4	10,8	51,9	53,5	60,6
EuAc75	19	16,9	14,4	10,7	11,9	13,8	3,91	9,49	3,3	9,94	7,01	5,27
EuAc100	18,3	19,8	23,6	12,8	22,9	14,1	36,7	37,7	35,9	28,1	38,6	42,4

Tabla 4. Datos de viscosidad (cps) dados por el cambio en la concentración para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	Concentración (mg/L)											
	250			500			750			1000		
EuCl25	0,82906849	0,82454795	0,82183562	0,82635616	0,83087671	0,83358904	0,82906849	0,83268493	0,8299726	0,90410959	0,82635616	0,8489589
EuCl50	0,83449315	0,83358904	0,82816438	0,85076712	0,82726027	0,85347945	0,95835616	0,96558904	0,96378082	0,9990411	0,97553425	0,99542466
EuCl75	0,83720548	0,83087671	0,83991781	0,86252055	0,87427397	0,87065753	0,86252055	0,84715068	0,86252055	0,88150685	0,87246575	0,8670411
EuCl100	0,84715068	0,84805479	0,84534247	0,88060274	0,89054795	0,89054795	0,89778082	0,90320548	0,90230137	0,91767123	0,91767123	0,924
EuForm25	0,78115068	0,7829589	0,78747945	0,82093151	0,81912329	0,81731507	0,85619178	0,85167123	0,858	0,87517808	0,87789041	0,88241096
EuForm50	0,82906849	0,83630137	0,83449315	0,79742466	0,79832877	0,80194521	0,81460274	0,81460274	0,81189041	0,84172603	0,84715068	0,84082192
EuForm75	0,94660274	0,93575342	0,92490411	0,84534247	0,85167123	0,8489589	0,8489589	0,84986301	0,84715068	1,01441096	1,01350685	1,00446575
EuForm100	0,81731507	0,81821918	0,83087671	0,84443836	0,84986301	0,8489589	0,84624658	0,86884932	0,87246575	0,87156164	0,86884932	0,85890411
EuAc25	0,78115068	0,7829589	0,78747945	0,82093151	0,81912329	0,81731507	0,85619178	0,85167123	0,858	0,87517808	0,87789041	0,88241096
EuAc50	0,83539726	0,82906849	0,83449315	0,83630137	0,83449315	0,82726027	0,8299726	0,8299726	0,82545205	0,8528767	0,85167123	0,84624658
EuAc75	0,82273973	0,81731507	0,81731507	0,79832877	0,80194521	0,78567123	0,80375342	0,80646575	0,80646575	0,81279452	0,8109863	0,80736986
EuAc100	0,82454795	0,82545205	0,82545205	0,77210959	0,78205479	0,78928767	0,76939726	0,78928767	0,79109589	0,82454795	0,82273973	0,82183562

Tabla 5. Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en la concentración de los derivados de clorhidrato de Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	size peak 1						size Peak 2						
				d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3	d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3	
EuCl100	62,5 Solución		25	180,8	91,2	237,6	84,2	324,3	66	18,27	8,8	39,98	15,8	68,32	34	
EuCl100	125 Solución		25	136,5	100	146,9	85,6	172,6	94,3			32,68	14,4	11,11	3	
EuCl100	250 Solución		25	152,9	84,2	157,5	82	142,1	85,1	16,93		15,8	25,01	18	17,54	14,9
EuCl100	500 Solución		25	173,4	93,6	358,5	82,8	442,2	71,2	13,71		6,4	59,39	17,2	105,8	28,8
EuCl100	750 Solución		25	321,2	77,2	287,2	73,1	352	69	35,62		22,8	40,26	26,9	50,35	31
EuCl100	1000 Solución		25	241,5	67,7	473,2	42,6	180,4	67,6	40,12		32,3	81,34	45,8	32,55	26
EuCl75	62,5 Solución		25	188,9	70,5	185	93,7	157,8	94,1	38,55		29,5	18,8	2,8		
EuCl75	125 Solución		25	164,2	82,6	151,5	91,5	170,7	86,2	49,81		17,4	33,95	8,5	33,68	11,1
EuCl75	250 Solución		25	133,6	86,9	136,7	96,5	136,6	96,2	23,87		8,6				
EuCl75	500 Solución		25	113,5	88	154	95	145,4	98,2			10,83		2,2		
EuCl75	750 Solución		25	126,4	91,7	131,7	96,4	113	88,4							
EuCl75	1000 Solución		25	130,8	89,9	119,6	92,8	127,1	94,1	17,02		4,1				
EuCl50	62,5 Solución		25	117	84,2	22,4	81,1	329,1	78,9	10,57		15,8	19,05	18,9	32,67	21,1
EuCl50	125 Solución		25	141,8	72,8	199,5	58,9	251,1	65,8	30,48		27,2	53,21	35,1	44,44	28,6
EuCl50	250 Solución		25	152,9	82	141,5	80,1	305,2	69,9	16,98		18	19,95	19,9	41,55	31,1
EuCl50	500 Solución		25	202,4	55,6	206,5	43,4	126,2	99	52,2		38,5	56,45	51,4	0	0
EuCl50	750 Solución		25	147,2	70,5	174,1	66,7	258,2	53,9	28,88		29,5	33,25	33,3	50,21	40,7
EuCl50	1000 Solución		25	70,23	92,3	185,5	77,5	188,9	70,5	5,262		7,7	31,18	22,5	38,55	29,5
EuCl25	62,5 Solución		25	183,4	89,8	182	92	285	82,2	23,2		10,2	19,64	8	46,61	17,8
EuCl25	125 Solución		25	336,4	68	369,1	57,5	263,1	82,1	94,99		32	115,2	42,5	73,37	17,9
EuCl25	250 Solución		25	310,6	85,6	400,3	80,3	324,6	90,2	52,45		14,4	77,61	19,7	44,87	9,8
EuCl25	500 Solución		25	514,4	76	555,3	68,6	512,3	76	108,3		24	133,9	26	93,81	24
EuCl25	750 Solución		25	256,3	100	246	100	240,3	100							
EuCl25	1000 Solución		25	283,45	100	323,15	100	282,45	100							

Tabla 6. Datos de polidispersidad dados por el cambio en la concentración de los derivados de clorhidrato de Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	Pdl		
EuCl100	62,5	Solución	25	0,516	0,409	0,451
EuCl100	125	Solución	25	0,385	0,286	0,663
EuCl100	250	Solución	25	0,698	0,635	0,711
EuCl100	500	Solución	25	0,883	0,643	0,507
EuCl100	750	Solución	25	0,544	0,513	0,53
EuCl100	1000	Solución	25	0,335	0,331	0,288
EuCl75	62,5	Solución	25	0,62	0,418	0,395
EuCl75	125	Solución	25	0,278	0,303	0,44
EuCl75	250	Solución	25	0,377	0,42	0,417
EuCl75	500	Solución	25	0,389	0,409	0,43
EuCl75	750	Solución	25	0,358	0,423	0,373
EuCl75	1000	Solución	25	0,516	0,552	0,396
EuCl50	62,5	Solución	25	1	0,807	0,691
EuCl50	125	Solución	25	0,33	0,276	0,627
EuCl50	250	Solución	25	0,745	0,663	0,689
EuCl50	500	Solución	25	0,302	0,242	0,478
EuCl50	750	Solución	25	0,591	0,555	0,432
EuCl50	1000	Solución	25	0,932	0,6	0,62
EuCl25	62,5	Solución	25	0,895	0,876	0,558
EuCl25	125	Solución	25	0,456	0,409	0,466
EuCl25	250	Solución	25	0,607	0,427	0,451
EuCl25	500	Solución	25	0,542	0,633	0,494
EuCl25	750	Solución	25	1	1	1
EuCl25	1000	Solución	25	1	1	1

Tabla 7. Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en la concentración de los derivados de formiato de Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	size peak 1						size Peak 2					
				d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3	d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3
EuForm100	62,5	Solución	25	306,1	88,9	253,2	86,9	370	78,1	37,73	11,1	39,75	13,1	61,23	21,9
EuForm100	125	Solución	25	142,6	90,4	264,7	64,9	383,9	47,4	23,42	9,6	67,18	35,1	96,35	52,6
EuForm100	250	Solución	25	242	57,9	270,6	56,9	281,9	54,4	70,35	42,1	75,15	43,1	86,44	45,6
EuForm100	500	Solución	25	114,8	95,7	116	97,7	112,3	95,6	5,37	1,1				
EuForm100	750	Solución	25	116	84,1	113,1	91,8	115,7	87	27,92	11,6	13,54	3	22,9	9,4
EuForm100	1000	Solución	25	94,86	100	95,47	90	87,82	98,5			12,06	3,7		
EuForm75	62,5	Solución	25	164	92,7	203,1	94,1	223,4	72,9	30,27	7,3	24,57	3,6	61	27,1
EuForm75	125	Solución	25	146,8	96,3	131,3	100	135,9	97,4						
EuForm75	250	Solución	25	106	100	151,1	98,2	123,5	96,2						
EuForm75	500	Solución	25	164,6	58,4	78,87	87,4	131,3	100	45,92	41,6	19,94	12,6		
EuForm75	750	Solución	25	78,07	64,2	78,83	67,6	122,7	84,9	325	30,6	396,9	29,6	925,4	7,9
EuForm75	1000	Solución	25	72,4	92,5	78,08	100	77,6	92,5	15,91	7,5			695,5	2,1
EuForm50	62,5	Solución	25	183,7	100	201,3	100	219,7	100						
EuForm50	125	Solución	25	228,7	100	268,8	100	198,6	100						
EuForm50	250	Solución	25	121,9	100	154,4	100	164,4	100						
EuForm50	500	Solución	25	213,2	100	221,7	100	231	100						
EuForm50	750	Solución	25	152,8	100	165,5	98,1	134,6	100						
EuForm50	1000	Solución	25	186,7	47	272,1	80,2	306,8	65,4	495,5	42,9	67,79	19,8	92,56	33,5
EuForm25	62,5	Solución	25	201,7	94,6	215,8	91,3	215,5	100	50,95	5,4	73,5	8,7		
EuForm25	125	Solución	25	205,8	94,5	301,2	87,4	301,4	81,4	27,84	5,5	71,14	12,6	81,05	18,6
EuForm25	250	Solución	25	88,96	100	62,41	100	329,9	73,6					59,42	26,4
EuForm25	500	Solución	25	429,9	83,9	524,7	77,9	613,4	69,9	66,13	16,1	89,29	22,1	134,7	30,1
EuForm25	750	Solución	25	443,2	79,5	359,9	80,9	368,8	80,2	64,45	20,5	62,28	19,1	54,41	19,8
EuForm25	1000	Solución	25	307,6	85,3	368,1	77,1	397,5	79,1	43,3	14,7	69,26	22,9	60,51	20,9

Tabla 8. Datos de polidispersidad dados por el cambio en la concentración de los derivados de formiato de Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	Pdl		
EuForm100	62,5	Solución	25	0,455	0,643	0,585
EuForm100	125	Solución	25	0,392	0,353	0,338
EuForm100	250	Solución	25	0,367	0,42	0,409
EuForm100	500	Solución	25	0,387	0,393	0,462
EuForm100	750	Solución	25	0,374	0,407	0,392
EuForm100	1000	Solución	25	0,261	0,471	0,517
EuForm75	62,5	Solución	25	0,408	0,405	0,543
EuForm75	125	Solución	25	0,389	0,371	0,381
EuForm75	250	Solución	25	0,331	0,379	0,361
EuForm75	500	Solución	25	0,287	0,456	0,36
EuForm75	750	Solución	25	0,422	0,388	0,567
EuForm75	1000	Solución	25	0,182	0,265	0,482
EuForm50	62,5	Solución	25	1	0,926	0,765
EuForm50	125	Solución	25	0,752	0,743	0,637
EuForm50	250	Solución	25	0,399	0,334	0,385
EuForm50	500	Solución	25	0,234	0,251	0,275
EuForm50	750	Solución	25	0,346	0,271	0,308
EuForm50	1000	Solución	25	0,398	0,333	0,381
EuForm25	62,5	Solución	25	0,37	0,415	0,345
EuForm25	125	Solución	25	0,601	0,57	0,432
EuForm25	250	Solución	25	0,638	0,792	1
EuForm25	500	Solución	25	0,646	0,595	0,692
EuForm25	750	Solución	25	0,63	0,515	0,616
EuForm25	1000	Solución	25	0,844	0,703	0,555

Tabla 9 Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en la concentración de los derivados de acetato de Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	size peak 1						size Peak 2					
				d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3	d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3
EuAc100	62,5	Solución	25	189	100	163,8	100	219,8	94,5					55,69	5,5
EuAc100	125	Solución	25	102,7	100	98,47	100	120,3	100						
EuAc100	250	Solución	25	323,3	100	365,9	100	371	100						
EuAc100	500	Solución	25	227,4	100	275,9	100	219	100						
EuAc100	750	Solución	25	270,9	86,7	270,8	87,5	221,7	93,9	57,14	13,3	55,1	12,5	33,31	6,1
EuAc100	1000	Solución	25	242,1	90,3	244,6	93,3	432,4	80,5	39,77	9,7	26,9	6,7	88,89	19,5
EuAc75	62,5	Solución	25	377,9	80,8	337,4	91,1	298	93,9	83,28	19,2	59,42	8,9	51,16	6,1
EuAc75	125	Solución	25	573,9	66,3	267,2	100	293,7	87,2	128,4	24,5				
EuAc75	250	Solución	25	369,8	74,2	256,5	68,7	616	47,3	97,47	25,8	73,86	12,7	149,2	50,3
EuAc75	500	Solución	25	246,9	100	221,3	100	260,3	100						
EuAc75	750	Solución	25	236,6	100	223,7	100	374,3	86,3					66,29	13,7
EuAc75	1000	Solución	25	218,3	100	301,9	88,7	264,2	92,3			60,53	11,3	50,29	7,7
EuAc50	62,5	Solución	25	212,6	88,8	203,1	87,6	214,2	90,3	34,22	4,7				
EuAc50	125	Solución	25	276,9	71,6	222,3	98,4	314	58,9	75,02	28,4			100,8	41,1
EuAc50	250	Solución	25	267,5	91,1	334,4	74,2	365,6	82,6	45,03	8,9	87,29	25,8	77,22	17,4
EuAc50	500	Solución	25	355,4	76,8	383,9	68	228,4	90,6	96,57	23,2	104,1	32		
EuAc50	750	Solución	25	184,1	100	196,7	100	290,8	91,1					40,26	8,9
EuAc50	1000	Solución	25	425,2	86,1	427,9	87	318,7	92,7	71,79	13,9	65,38	13	38,32	7,3
EuAc25	62,5	Solución	25	301	93	502,8	74,3	188,2	100	40,44	7	97,28	25,7		
EuAc25	125	Solución	25	224,6	100	281,2	96,9	288,7	98,8						
EuAc25	250	Solución	25	129,8	100	119,2	100	170,6	100						
EuAc25	500	Solución	25	141,6	100	291,3	90,2	152,6	100			48,42	9,8		
EuAc25	750	Solución	25			32,27	100								
EuAc25	1000	Solución	25	58,77	100	2,44	100	279,7	100						

Tabla 10. Datos de polidispersidad dados por el cambio en la concentración de los derivados de acetato de Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	Pdl		
EuAc100	62,5	Solución	25	0,388	0,45	0,298
EuAc100	125	Solución	25	0,718	0,678	0,532
EuAc100	250	Solución	25	0,341	0,34	0,293
EuAc100	500	Solución	25	0,705	0,537	0,577
EuAc100	750	Solución	25	0,397	0,349	0,352
EuAc100	1000	Solución	25	0,562	0,654	0,684
EuAc75	62,5	Solución	25	0,552	0,443	0,356
EuAc75	125	Solución	25	0,617	0,389	0,393
EuAc75	250	Solución	25	0,458	0,546	0,467
EuAc75	500	Solución	25	0,593	0,591	0,642
EuAc75	750	Solución	25	0,457	0,756	0,618
EuAc75	1000	Solución	25	0,787	0,635	0,497
EuAc50	62,5	Solución	25	0,299	0,351	0,392
EuAc50	125	Solución	25	0,59	0,449	0,577
EuAc50	250	Solución	25	0,722	0,658	0,494
EuAc50	500	Solución	25	0,508	0,504	0,456
EuAc50	750	Solución	25	0,884	0,875	0,742
EuAc50	1000	Solución	25	1	1	1
EuAc25	62,5	Solución	25	0,993	0,804	0,619
EuAc25	125	Solución	25	0,471	0,339	0,339
EuAc25	250	Solución	25	0,338	0,334	0,318
EuAc25	500	Solución	25	1	0,707	0,789
EuAc25	750	Solución	25	0,934	1	0,629
EuAc25	1000	Solución	25	1	1	1

Anexo 2. Tablas de resultados para el efecto de la temperatura

Tabla 11. Datos de potencial zeta (mV) dados por el cambio en la temperatura para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	Temperatura (°C)								
	25			35			45		
EuCl25	52,8	46,3	38,1	42,7	37,9	39,4	35,1	39,8	37,1
EuCl50	50,5	48	61,5	53,9	58,1	52,1	50,1	48,7	52
EuCl75	53,9	53,6	50,5	48,2	52,3	41,9	43,2	46,6	46,2
EuCl100	50,3	44,9	45,3	46,5	35	50,3	39,6	43,5	49,1
EuForm25	50,5	54,5	53	52,3	58,9	45,5	42,8	44,7	43,5
EuForm50	29,1	27,4	26	26,6	26,5	30,9	33,1	25,2	26,1
EuForm75	48,2	53,2	51,6	50,1	49,1	52,7	51,7	60,1	42,9
EuForm100	54,7	61,7	63,5	60,2	52,7	64	51,7	57,5	55,2
EuAc25	29,6	26,1	29,7	11,3	9,68	27,8	27,7	29,5	28,5
EuAc50	43,5	47,9	45,4	42,7	45,7	35,5	40,2	35,6	35,9
EuAc75	43,5	47,9	45,4	42,7	45,7	35,5	40,2	35,6	35,9
EuAc100	33,4	29,6	30,6	36,5	31,7	34,4	35,7	31,4	26,8

Tabla 12. Datos de viscosidad (cps) dados por el cambio en la temperatura para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	Temperatura (°C)								
	25			35			45		
EuCl25	1,05235254	1,06217613	1,05480843	0,80944351	0,73983137	0,76006745	0,67831116	0,66823224	0,65714543
EuCl50	1,01060226	1,0363892	1,02288175	0,89443508	0,87338954	0,8911973	0,62892446	0,61985344	0,6248929
EuCl75	0,99709482	0,99586687	0,98604327	0,78920742	0,78111298	0,77625632	0,60574295	0,60876663	0,60070349
EuCl100	0,95534454	0,944293	0,9344694	0,82158516	0,82158516	0,82725126	0,56038782	0,52511161	0,5392221
EuForm25	1,02533765	1,01796996	1,01428611	0,78354132	0,78596965	0,79001686	0,65815333	0,64605862	0,63497182
EuForm50	0,99832277	1,0314774	1,02533765	0,75359191	0,75844857	0,75278246	0,60473506	0,60070349	0,60675085
EuForm75	0,95534454	0,97990353	0,95411659	0,90819562	0,90738617	0,89929174	0,56744307	0,57449831	0,58659301
EuForm100	1,05480843	0,98604327	0,97376378	0,78030354	0,77787521	0,76897133	0,54728523	0,55030891	0,54123788
EuAc25	0,98358738	0,98727122	0,98235943	0,78354132	0,78596965	0,79001686	0,62993236	0,65210598	0,60775874
EuAc50	0,97990353	0,97376378	0,92832966	0,76573356	0,76249578	0,75763912	0,59062458	0,57147463	0,57046674
EuAc75	1,05849228	1,04252894	1,04989664	0,72768971	0,72607083	0,72283305	0,54426156	0,55635626	0,56139572
EuAc100	0,944293	0,91727811	0,95043275	0,73821248	0,73659359	0,73578415	0,48882751	0,48479594	0,48278016

Tabla 13 Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en la temperatura para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	size peak 1						size Peak 2					
				d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3	d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3
EuCl100	1000	Solución	25	162,7	94	148,7	93,4	168,4	89,9	10,53	2,9			11,68	3,9
EuCl100	1000	Solución	35	143,9	72,4	80,98	86,4	231,9	72,2	32,53	27,6	12,49	13,6	35,17	27,8
EuCl100	1000	Solución	45	215	63,8	31,91	86,4	91,86	91,2	34,44	36,2	0,7019	13,6	4,73	8,8
EuCl75	1000	Solución	25	188,8	93,9	158,3	96,6	177,5	97,2	27,47	6,1			17,15	2,8
EuCl75	1000	Solución	35	111	100	113,7	93,9	122,4	94,3		17,7	6,1	26,89	5,7	
EuCl75	1000	Solución	45	78,03	93,4	76,25	93,5	79,17	89,3	14,29	6,6	14,61	6,5	17,12	10,7
EuCl50	1000	Solución	25	110,6	56	122,2	37,7	156,3	74,2	30,26	12,5	28,27	10,3	32,42	18,7
EuCl50	1000	Solución	35	94,61	85,9	58,57	92,7	74,03	90,5	13,65	14,1	3,422	7,3	6,528	9,5
EuCl50	1000	Solución	45	52,88	93,5	64,2	93,7	32,26	100	2,935	6,5	2,529	6,3		
EuCl25	1000	Solución	25	243,4	88,5	259,6	88	255,4	92,1	38,8	11,5	64,03	12	37,95	7,9
EuCl25	1000	Solución	35			75,12	100	365,2	100						
EuCl25	1000	Solución	45	120,7	100	58,77	100								
EuForm100	1000	Solución	25	157,3	89,8	174,2	98,9	187,8	100						
EuForm100	1000	Solución	35	92,3	100	108,8	93,4	126	93,9		25,28	6,6	19,55	3,8	
EuForm100	1000	Solución	45	107,8	98,3	89,39	89	106,2	98,9		22,25	11			
EuForm75	1000	Solución	25	137,6	97,6	133,7	95,7	139	93,4					11,36	2,1
EuForm75	1000	Solución	35	102,2	100	99,14	100	94,97	94,9					16,6	5,1
EuForm75	1000	Solución	45	102,8	87,5	79,29	100	81,52	94,6	27,56	12,5			12,72	5,4
EuForm50	1000	Solución	25	185,6	99	216,3	98,9	202	100						
EuForm50	1000	Solución	35	199	100	176,2	100	173,5	100						
EuForm50	1000	Solución	45	280,6	100	154,7	100	152,3	100						
EuForm25	1000	Solución	25	410	93,4	136,6	100	138,9	100						
EuForm25	1000	Solución	35	114,4	94,6	141,2	93,6	268,4	100	5,422	5,4	10,07	6,4		
EuForm25	1000	Solución	45	115,2	100	113,8	100	216,9	100						
EuAc100	1000	Solución	25	138,6	100	363,3	76,1	299,5	81,3			79,75	23,9	65,41	18,7
EuAc100	1000	Solución	35	105,7	100	108,6	100	85,47	100						
EuAc100	1000	Solución	45	186,9	100	91,28	100	127,7	100						
EuAc75	1000	Solución	25	424	82,9	385,5	87,2	403,8	86,8	80,82	12,3	73,18	11,8	69,79	12,1
EuAc75	1000	Solución	35	297,4	100	122,6	100	368,7	92,4					56,23	7,6
EuAc75	1000	Solución	45	197,6	100	166,5	100	138,6	100						
EuAc50	1000	Solución	25	133,3	38,4	227,6	82,2	261,4	100	79,88	17,8				
EuAc50	1000	Solución	35	239,5	100	71,79	100	145,1	100						
EuAc50	1000	Solución	45	334,8	100	160,2	100	129,3	100						
EuAc25	1000	Solución	25	209,5	100	217,1	100	229,7	100						
EuAc25	1000	Solución	35	133,5	100	43,82	100	114,5	100						
EuAc25	1000	Solución	45	175,4	94,1	143	100	122,6	100	46,21	5,9				

Tabla 14. Datos de polidispersidad dados por el cambio en la temperatura para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	Pdl		
EuCl100	1000	Solución	25	0,353	0,361	0,399
EuCl100	1000	Solución	35	0,536	0,895	0,452
EuCl100	1000	Solución	45	0,704	1	0,677
EuCl75	1000	Solución	25	0,303	0,282	0,297
EuCl75	1000	Solución	35	0,222	0,239	0,41
EuCl75	1000	Solución	45	0,285	0,209	0,234
EuCl50	1000	Solución	25	0,764	1	0,719
EuCl50	1000	Solución	35	1	1	0,975
EuCl50	1000	Solución	45	1	1	1
EuCl25	1000	Solución	25	0,594	0,462	0,496
EuCl25	1000	Solución	35	0,396	1	0,742
EuCl25	1000	Solución	45	1	1	0,169
EuForm100	1000	Solución	25	0,384	0,41	0,381
EuForm100	1000	Solución	35	0,257	0,281	0,486
EuForm100	1000	Solución	45	0,422	0,283	0,308
EuForm75	1000	Solución	25	0,382	0,375	0,361
EuForm75	1000	Solución	35	0,341	0,305	0,277
EuForm75	1000	Solución	45	0,345	0,289	0,267
EuForm50	1000	Solución	25	0,238	0,186	0,203
EuForm50	1000	Solución	35	0,373	0,422	0,515
EuForm50	1000	Solución	45	0,411	0,639	0,593
EuForm25	1000	Solución	25	0,93	1	1
EuForm25	1000	Solución	35	1	1	1
EuForm25	1000	Solución	45	1	1	0,938
EuAc100	1000	Solución	25	0,951	0,595	0,653
EuAc100	1000	Solución	35	1	1	1
EuAc100	1000	Solución	45	0,957	1	1
EuAc75	1000	Solución	25	0,563	0,384	0,48
EuAc75	1000	Solución	35	0,738	1	0,628
EuAc75	1000	Solución	45	0,742	0,858	0,829
EuAc50	1000	Solución	25	0,686	0,703	0,49
EuAc50	1000	Solución	35	1	1	0,97
EuAc50	1000	Solución	45	0,845	0,745	0,917
EuAc25	1000	Solución	25	0,358	0,366	0,43
EuAc25	1000	Solución	35	0,603	1	0,863
EuAc25	1000	Solución	45	0,731	0,662	0,724

Anexo 3. Tablas de resultados para el efecto del pH

Tabla 15. Datos de potencial zeta (mV) dados por el cambio en el pH para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	pH								
	1,2			7,4			10		
EuCl25	18,3	22,3	18,3	4,75	3,03	4,29	-22,2	-25,3	-27,2
EuCl50	14,5	18,4	20,5	9,79	9,39	9,68	-20,6	-19,1	-19,5
EuCl75	16	16,5	17,1	5,46	2,48	4,06	-23,9	-23,5	-23,8
EuCl100	19,7	20,1	24,1	8,39	8,05	9,5	-16,4	-16,5	-18,8
EuForm25	18,7	22	14,2	-0,0243	-1,74	-2,62	-26,5	-31,5	-29,8
EuForm50	24,2	17,4	27,9	8,64	8,79	7,51	-25,5	-26,9	-26,3
EuForm75	12,7	20,7	15,6	-10,4	-8,94	-9,89	-24,5	-26,2	-24,8
EuForm100	8,5	6,52	9,08	7,21	8,43	7,01	-21,3	-21,1	-21,3
EuAc25	22,6	16,2	18,2	-3,37	-5,89	-11,8	-36,1	-29,3	-37
EuAc50	11,3	19,4	13,1	-5,43	-5,92	-9,75	-24	-26,5	-29,4
EuAc75	16	17,7	13,9	-11,2	-8,78	-7,6	-22,8	-32,6	-28,7
EuAc100	19,2	17,8	19,7	3,6	4,1	2,52	-25,6	-24,3	-25,3

Tabla 16. Datos de viscosidad (cps) dados por el cambio en el pH para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	pH								
	1,2			7,4			10		
EuCl25	0,84780158	1,03359639	0,95591961	0,80090192	1,03359639	0,99661781	0,96870027	0,93899204	0,91352785
EuCl50	0,9542307	0,97027529	0,9542307	0,84780158	0,76933484	0,74498309	0,9994695	0,95809019	0,99734748
EuCl75	0,9542307	0,96014187	0,92467489	0,77204059	0,79909808	0,77204059	0,99522546	0,99734748	0,98992042
EuCl100	0,93987502	0,93311941	0,96689748	0,832469	0,80721533	0,88568207	0,97612732	1,01114058	1,01644562
EuForm25	0,97111974	0,97111974	0,94708228	0,8	0,85411499	0,821646	0,89124668	1,05145889	1,11299735
EuForm50	1,03733237	1,03733237	1,08735049	0,8	1,02818489	0,82976325	1,01856764	0,98249337	1,0005305
EuForm75	1,08517579	1,08626314	1,00489782	0,69086809	0,9416009	0,9416009	1,05994695	0,88806366	0,95066313
EuForm100	1,02600912	1,05556494	0,93403407	0,79007892	0,97677565	0,79007892	1,01114058	0,97082228	0,90397878
EuAc25	1,04603117	0,9992751	0,94325283	0,88297632	0,84419391	0,97767756	1,0132626	0,95915119	1,01750663
EuAc50	0,94325283	0,94494173	0,9314305	0,843292	0,82795941	0,97857948	0,98249337	0,91458886	0,88275862
EuAc75	0,93227495	0,93058605	0,89596352	0,90822999	0,89470124	0,843292	0,94217507	0,99734748	0,96870027
EuAc100	0,98294207	0,96943084	0,95845296	0,80090192	0,95152198	0,87485908	0,88912467	0,89018568	0,95172414

Tabla 17 Datos de diámetro hidrodinámico dados por el cambio en el pH para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	size peak 1						size Peak 2					
				d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3	d.nm 1	% Intensity 1	d.nm 2	% Intensity 2	d.nm 3	% Intensity 3
EuCl100	1000	1,2	25	16,16	49,3	16,47	51,6	16,49	51,6	221,2	46,3	274,1	48,4	250,2	48,4
EuCl100	1000	7,4	25	256,7	87,2	318,3	77,5	307,6	75,4	17,63	12,8	42,9	15,6	47,67	16,7
EuCl100	1000	10	25	668,8	100	716,1	100	633,4	100						
EuCl75	1000	1,2	25	12,15	53,7	12,24	57,4	12,91	52,6	189	42,4	189,1	42,6	287,9	41,6
EuCl75	1000	7,4	25	294,9	100	417,7	97,8	344,2	100						
EuCl75	1000	10	25	183,3	100	284,3	87,3	239,7	90,1			54,15	12,7	46,43	9,9
EuCl50	1000	1,2	25	10,63	58,3	11,12	52,5	11,51	52,7	215,1	30,8	316	36,6	270,7	42
EuCl50	1000	7,4	25	398,7	88,1	339,3	89,2	456,5	82,8	69,36	11,9	69,31	10,8	101,4	17,2
EuCl50	1000	10	25	244,1	100	331,3	94,2	410,3	91,4					61,2	8,6
EuCl25	1000	1,2	25	14,81	61,8	11,91	53,8	11,82	52,2	248	38,2	253,7	33,6	321	30,4
EuCl25	1000	7,4	25	203,5	100	202,1	100	240	98,2						
EuCl25	1000	10	25	255	93,8	359,7	88,2	247,7	88,5	34,02	6,2	61,8	11,8	54,13	11,5
EuForm100	1000	1,2	25	14,41	49,1	10,83	42,7	12,1	48,1	251,5	50,9	284,4	45,8	231,1	51,9
EuForm100	1000	7,4	25	228,6	94,1	286,8	81,4	257,2	100	52,58	5,9	93,9	18,6		
EuForm100	1000	10	25	276,1	100	213,5	100	444,5	88,4					61,38	11,6
EuForm75	1000	1,2	25	11,41	48,4	11,54	50,8	11,84	50,4	241,2	51,6	233,3	49,2	234,4	49,6
EuForm75	1000	7,4	25	124,1	100	155,2	91,4	245,5	65,1			32,79	8,6	66,33	34,9
EuForm75	1000	10	25	268,3	88	275	84,2	390,7	70,4	55,69	12	69,42	15,8	103	29,6
EuForm50	1000	1,2	25	12,21	51,1	12,46	56,1	12,48	53,6	229,6	46,1	226,8	43,9	282,8	46,4
EuForm50	1000	7,4	25	203,9	94,8	232,3	92,2	217	91,3	25,73	5,2	41,69	7,8	42,98	
EuForm50	1000	10	25	96,37	100	133,2	100	186,8	82,8						
EuForm25	1000	1,2	25	9,553	18,3	10,88	25,4	10,03	22,2	342,5	71,4	298,1	65,4	325,2	66,5
EuForm25	1000	7,4	25	153,5	100	234,2	100	198,1	100						
EuForm25	1000	10	25	120,3	100	172,5	79,9	270,2	48,3			58,72	20,1	108,2	51,7
EuAc100	1000	1,2	25	13,49	50,8	14,67	50,2	14,03	46,8	253,9	49,2	279,4	32,9	53,2	
EuAc100	1000	7,4	25	198	100	206,9	100	255,5	99					65,84	1
EuAc100	1000	10	25	170,2	89	169,1	100	177,2	100	52,17	11				
EuAc75	1000	1,2	25	14,77	51,9	18,22	48,3	15,54	47,6	254,4	48,1	360,2	47,2	305,9	50,6
EuAc75	1000	7,4	25	213,3	100	229,1	100	315,6	91,3					55,19	8,7
EuAc75	1000	10	25	316,1	77,2	294	72,2	369,9	67,9	78,33	27,8	65,72	27,8	85,5	32,1
EuAc50	1000	1,2	25	13,01	52,4	12,05	46,1	12,19	46,4	233	47,6	327,8	44,7	324,3	39,8
EuAc50	1000	7,4	25	233,8	100	278,8	100	226,3	100						
EuAc50	1000	10	25	208,6	87	305,5	59,8	350,8	47,1	47,74	13	93	40,2	113	52,9
EuAc25	1000	1,2	25	12,21	51,1	12,46	56,1	13,48	53,6	229,6	46,1	226,8	43,9	282,8	46,4
EuAc25	1000	7,4	25	199,1	100	186,6	100	238,3	100						
EuAc25	1000	10	25	202,6	81	244	70,6	322	62,2	52,09	19	74,4	29,4	98,63	37,8

Tabla 18. Datos de polidispersidad dados por el cambio en el pH para todos los materiales ionoméricos derivados del Eudragit E-100

Material	Concentración (ppm)	pH	Temperatura	Pdl		
EuCl100	1000	1,2	25	0,55	0,454	0,391
EuCl100	1000	7,4	25	0,397	0,477	0,472
EuCl100	1000	10	25	0,6	0,607	0,811
EuCl75	1000	1,2	25	0,369	0,289	0,284
EuCl75	1000	7,4	25	0,46	0,41	0,453
EuCl75	1000	10	25	0,798	0,653	0,659
EuCl50	1000	1,2	25	0,415	0,267	0,492
EuCl50	1000	7,4	25	0,616	0,593	0,548
EuCl50	1000	10	25	0,933	0,775	0,798
EuCl25	1000	1,2	25	0,309	0,299	0,306
EuCl25	1000	7,4	25	0,448	0,37	0,445
EuCl25	1000	10	25	0,725	0,601	0,605
EuForm100	1000	1,2	25	0,283	0,347	0,304
EuForm100	1000	7,4	25	0,371	0,384	0,501
EuForm100	1000	10	25	0,838	1	0,752
EuForm75	1000	1,2	25	0,403	0,431	0,392
EuForm75	1000	7,4	25	0,733	0,529	0,443
EuForm75	1000	10	25	0,449	0,448	0,444
EuForm50	1000	1,2	25	0,52	0,45	0,412
EuForm50	1000	7,4	25	0,501	0,397	0,495
EuForm50	1000	10	25	0,762	0,445	0,407
EuForm25	1000	1,2	25	0,48	0,483	0,431
EuForm25	1000	7,4	25	0,99	0,651	0,653
EuForm25	1000	10	25	0,394	0,369	0,365
EuAc100	1000	1,2	25	0,447	0,354	0,371
EuAc100	1000	7,4	25	0,333	0,335	0,314
EuAc100	1000	10	25	0,288	0,294	0,31
EuAc75	1000	1,2	25	0,381	0,406	0,323
EuAc75	1000	7,4	25	0,908	0,737	0,465
EuAc75	1000	10	25	0,473	0,541	0,394
EuAc50	1000	1,2	25	0,263	0,354	0,312
EuAc50	1000	7,4	25	0,712	0,568	0,603
EuAc50	1000	10	25	0,518	0,354	0,443
EuAc25	1000	1,2	25	0,52	0,45	0,412
EuAc25	1000	7,4	25	0,501	0,6	0,423
EuAc25	1000	10	25	0,457	0,401	0,359

Anexo 4. Datos de preparación de los sistemas buffer utilizados durante el proyecto

Solución Amortiguadora de Borato Alcalino
Colocar 50 mL de solución de ácido bórico y solución de cloruro de potasio 0,2M (12,37g/L de ácido bórico y 14,91g/L de cloruro de potasio en agua) en un matraz volumetrico de 200 mL, agregar 43,7 mL solución NaOH 0,2 M. Adicionar agua a volumen.

Figura 27. Datos para la preparación de una solución amortiguadora de borato alcalino

Solución Amortiguadora de fosfatos
Colocar 50 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0,2M (27,22 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua) en un matraz volumetrico de 200 mL, adicionar 39,1 mL NaOH 0,2M. Adicionar agua al volumen

Figura 28. Datos para la preparación de una solución amortiguadora de fosfatos

Solución Amortiguadora de fosfatos
Colocar 50 mL de solución de ácido bórico y solución de cloruro de potasio 0,2M (12,37g/L de ácido bórico y 14,91g/L de cloruro de potasio en agua) en un matraz volumetrico de 200 mL, agregar 43,7 mL solución NaOH 0,2 M. Adicionar agua a volumen.

Figura 29. Datos para la preparación de una solución amortiguadora de ácido clorhídrico