

**EFFECTO DE LA DEGRADACIÓN HIDROLÍTICA DEL MATERIAL POLIMÉRICO
EUDRAGIT E-100 SOBRE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES, FÍSICAS Y
SUPERFICIALES**

VALENTINA LINARES AGUADO

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

SANTIAGO DE CALI

2018

**EFFECTO DE LA DEGRADACIÓN HIDROLÍTICA DEL MATERIAL POLIMÉRICO
EUDRAGIT E-100 SOBRE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES, FÍSICAS Y
SUPERFICIALES**

VALENTINA LINARES AGUADO

Proyecto de Grado para optar al título de Química Farmacéutica

Director: Constain H. Salamanca Ph.D.

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

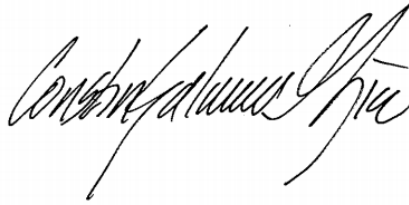
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

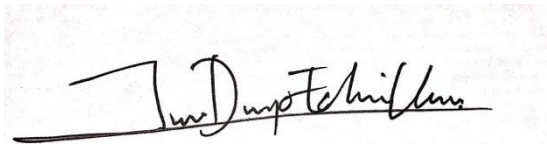
SANTIAGO DE CALI

2018

APROBADO POR:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Concepción del Valle', written over a light gray rectangular background.

Director(a) del Proyecto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jorge Daniel Fernández', written over a light gray rectangular background.

Evaluador (a)

Tabla de contenido

1. RESUMEN	8
2. INTRODUCCIÓN	10
2.1 OBJETIVOS	12
2.1.1 Objetivo general	12
2.1.2 Objetivos específicos	12
3. METODOLOGÍA PROPUESTA	13
3.1 Materiales	13
3.2.1 Obtención del polímero hidrolizado derivado del Eudragit E-100	13
3.2.1.1 Evaluación de la hidrólisis de los materiales obtenidos a partir de la solubilización del Eudragit E-100	14
3.2.2 Caracterización estructural del material hidrolizado	14
3.2.3 Caracterización física del material hidrolizado	15
3.2.3.1 Caracterización morfológica del material hidrolizado	15
3.2.3.2 Caracterización granulométrica del material hidrolizado.....	15
Determinación del índice de Carr e índice de Hausner	15
Determinación de la ganancia y pérdida de humedad del material hidrolizado	15
Determinación de la capacidad de desintegración y compactación	15
3.2.4 Caracterización superficial del material hidrolizado	16
3.2.4.1 Preparación de superficies compactas	16
3.2.4.2 Mediciones del ángulo de contacto	16
3.2.4.3 Determinación de la energía libre superficial (SFE)	16
3.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
3.3.1 Obtención del polímero hidrolizado derivado del Eudragit E-100	17
3.3.1.1 Evaluación de la hidrólisis de los materiales obtenidos a partir de la solubilización del Eudragit E-100	18
3.3.2 Caracterización estructural del material hidrolizado	21
Caracterización por espectroscopia infrarroja con transformada de fourier (FTIR)	21
Difracción de rayos X (DRX).....	22
Análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	23
3.3.3 Caracterización física del material hidrolizado	24
3.3.3.1 Caracterización morfológica del material hidrolizado	24
3.3.3.2 Caracterización granulométrica del material hidrolizado.....	24
Determinación del índice de Carr y el índice de Hausner	25
Ganancia y pérdida de humedad.....	25
Determinación de la capacidad de desintegración y compactación	26
3.3.4 Caracterización superficial del material hidrolizado	28
3.3.4.1 Mediciones del ángulo de contacto	28
3.3.4.2 Determinación de la energía libre superficial (SFE)	29
3.4 CONCLUSIONES	30
3.5 ANEXOS	31
Anexo 1. Información general del Eudragit E-100.....	31
Anexo 2. Caracterización termodinámica de superficies	32

Anexo 3. Secado por ventana de refractancia TM	33
Anexo 4. Cálculos	34
3.6 AGRADECIMIENTOS	36
3.7 REFERENCIAS	36

Contenido de tablas

Tabla 1. Resultados de índice de Carr y Hausner de Eudragit E-100 en pellet y en polvo y sus derivados hidrolizados.....	25
Tabla 2. Resultados de dureza y tiempo de desintegración de tabletas de Eudragit E-100 en pellet y en polvo y sus derivados hidrolizados.....	27

Contenido de figuras

- Figura 1.** Clasificación y estructura general de los Eudragit según sus grupos funcionales **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 2.** Metodología desarrollada para la obtención del polímero hidrolizado..... **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 3.** Reacción de protonación del Eudragit E-100 **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 4.** Cambios morfológicos del Eudragit E-100 luego de la obtención de los materiales hidrolizados **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 5.** Gráficas obtenidas del estudio potenciométrico del Eudragit E-100 de marca comercial **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 6.** Evaluación de la hidrólisis de materiales obtenidos partir del Eudragit E-100 en pellets y polvo..... **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 7.** Esquema de los productos que pueden obtenerse a partir del Eudragit E-100 cuando se encuentra en condiciones ácidas..... **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 8.** Espectros de infrarrojo del Eudragit E-100 en pellet y en polvo y de los materiales hidrolizados obtenidos a partir de los mismos **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 9.** Difractograma para el Eudragit E-100 de marca comercial y los materiales hidrolizados obtenidos..... **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 10.** Termogramas del Eudragit E-100 comercial en pellet y polvo;**¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 11.** Termogramas materiales hidrolizados de Eudragit E-100;**¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 12.** Morfología del Eudragit E-100 comercial e hidrolizado y de sus respectivas superficies compactas **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 13.** Perfiles de ganancia y pérdida de humedad para el Eudragit E-100 comercial e hidrolizado..... 26
- Figura 14.** Variación del ángulo de contacto entre los líquidos empleados y el Eudragit E-100 comercial y sus derivados hidrolizados **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 15.** Energía libre superficial total, dispersiva y polar obtenidas por el modelo matemático OWRK **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 16.** Estructura química del Eudragit E-100 **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 17.** Representación gráfica del estado de equilibrio descrito por Young para definir el ángulo de contacto en donde se tiene la superficie de un sólido en interacción con un líquido. **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 18.** Esquema de secado por ventana de refractanciaTM **¡Error! Marcador no definido.**

1. RESUMEN

El Eudragit E-100 es una materia prima ampliamente usada en el sector farmacéutico. Sin embargo, en su implementación muchas veces se somete a condiciones ácidas extremas, las cuales conllevan a su degradación estructural. Por tanto, este estudio está enfocado en caracterizar el efecto que se da cuando el polímero se somete a dichas condiciones. Para ello, se evaluó su grado de hidrólisis y se determinaron las características estructurales, físicas y superficiales asociadas al mismo, con el objetivo de establecer una comparación con las propiedades iniciales presentes en la materia prima. Los resultados mostraron que, luego del proceso de solubilización de los materiales de partida, se da una disminución en los grupos dimetil-amino-etilmetacrilato (DMAE) que indican la degradación hidrolítica de los mismos. Además, después del proceso de hidrólisis los materiales obtenidos son más amorfos en relación con los de partida y se mejoran propiedades granulométricas de interés farmacéutico, tales como: la fluidez y la capacidad de compactación y desintegración. Por último, se observó que los materiales hidrolizados tienen mayores y menores capacidades de retención y pérdida de agua, respectivamente, y que la modificación estructural del Eudragit E-100 condujo a la formación de superficies más humectables.

Palabras clave: Eudragit E-100, grupos dimetilaminoetilmetacrilato (DMAE), degradación hidrolítica, solubilización.

ABSTRACT

The Eudragit E-100 is a raw material widely used in the pharmaceutical field. However, such polymer material is often exposed to extreme acidic conditions, which lead to polymer degradation. Therefore, this study is focused on characterizing the structural, physical and chemical change given in the acidic solubilization process. For this, the hydrolysis degree was evaluated, and the structural, physical and superficial characteristics associated with it were determined in order to establish a comparison with the initial properties present in the raw material. The results showed that, after the solubilization process of the starting materials, there is a decrease in the dimethyl-amino-ethyl-methacrylate (DMAE) groups that indicate their hydrolytic degradation. After the hydrolysis process, the materials obtained are more amorphous in relation to the starting materials and granulometric properties of pharmaceutical interest such as fluidity and compactability and disintegration capacity are improved. Finally, it was observed that hydrolyzed materials have higher and lower retention and water loss capacities, respectively, and that the structural modification of Eudragit E-100 led to the formation of more wettable surfaces.

Key words: Eudragit E-100, dimethylaminoethyl methacrylate (DMAE) groups, hydrolytic degradation, solubilization.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe un grupo de polielectrolitos conocidos como polimetacrilatos o comercialmente como Eudragit[®], los cuales son derivados de ésteres del ácido acrílico y metacrílico. Dichos materiales son de gran interés farmacéutico, debido a que dan lugar a la formación de estructuras matriciales con características adecuadas para la liberación controlada de fármacos o para la mejora de solubilidad (Lira de Sá Barrero, 2009). Además, pueden usarse como agentes de recubrimiento para proteger a los principios activos contra factores externos como la humedad, el calor, el oxígeno y la luz; logrando una mejora en su estabilidad química (Salamanca, Castillo, Villada, & Rivera, 2017). Finalmente, aumentan el cumplimiento farmacoterapéutico del paciente al mejorar propiedades organolépticas que están relacionadas con el enmascaramiento de sabor (Joshi, 2013).

Por otra parte, la ventaja de estos polielectrolitos radica en su flexibilidad para combinarse con otros polímeros que permiten alcanzar el perfil deseado del medicamento, liberándolo en el lugar y momento correcto y, si es necesario, incluso durante el periodo de tiempo deseado (Joshi, 2013). También, son particularmente útiles, debido al considerable número de variedades disponibles que cubren un amplio espectro de características de solubilidad, permeabilidad y de formas de presentación. Por lo tanto, son numerosos los tipos de formulaciones que, conteniendo Eudragit, ofrecen excelentes características para el control de liberación de principios activos en diferentes sistemas farmacéuticos (Lira de Sá Barrero, 2009).

Las propiedades de dichos polímeros se encuentran determinadas por sus grupos funcionales, por ende, los grados de Eudragit difieren en su proporción de grupos ácidos, neutros o alcalinos que resultan en propiedades fisicoquímicas distintas y ofrecen una excelente variedad de opciones para los formuladores (Wen & Parker, 2013). Por lo anterior, pueden dividirse según los grupos funcionales que posean en las cinco clasificaciones que se presentan en la figura 1.

	Eudragit E	Eudragit L y Eudragit S	Eudragit FS	Eudragit RL y RS	Eudragit NE 30D y Eudragit NE 40D
R ¹	CH ₃	CH ₃	H	H, CH ₃	H, CH ₃
R ²	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅	CH ₃ , C ₂ H ₅
R ³	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H, CH ₃
R ⁴	CH ₃ , C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(C H ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻	CH ₃ , C ₂ H ₅

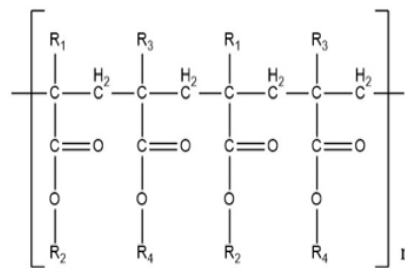


Figura 1. Clasificación y estructura general de los Eudragit según sus grupos funcionales

Específicamente, el Eudragit E-100 es un copolímero sintético y en bloque derivado del ácido metacrílico que se caracteriza por poseer los grupos dimetilaminoetilmetacrilato (DMAE), butilmetacrilato y metilmetacrilato (Thakral, Thakral, & Majumdar, 2013). Dicho polímero, también tiene la capacidad de formar sales, debido a la presencia de un grupo amino perteneciente al dimetilaminoetilmetacrilato, que puede ionizarse con una alta concentración de hidrogeniones (H^+), convirtiéndose en un polielectrolito de origen catiónico (Moustafine, Kemenova, & Van Den Mooter, 2005). Finalmente, posee tres grupos ésteres en cada uno de los monómeros existentes.

De acuerdo con lo anterior, es un hecho que, este tipo de polímero es de gran utilidad, sin embargo, no se tiene información suficiente sobre las modificaciones que puede tener al someterse a condiciones ácidas extremas en relación con su degradación hidrolítica. Por lo tanto, este proyecto pretende realizar una comparación del polímero hidrolizado con respecto al Eudragit E-100 en su forma neutra, mediante la caracterización estructural, física y superficial de dichos materiales. La obtención de estos se realizó a partir de su forma farmacéutica, tanto en pellet como en polvo, y se tomó como base la recomendación establecida en la ficha técnica, en la cual se reporta que, 1 g de Eudragit E-100 se disuelve en 7 g de HCl al 1M (Evonik, 2015). No obstante, bajo esta premisa el material se somete a condiciones ácidas fuertes, en las cuales se presentarán modificaciones estructurales relacionadas con su ionización o bien la degradación hidrolítica del polímero, debido a que este cuenta con grupos esterificados. Por todo lo anterior, este es un proyecto de investigación básica con la cual se pretende brindar información sobre la degradación del polímero que no se encuentra reportada actualmente.

Cabe resaltar que, para el desarrollo de este trabajo se realizó una revisión bibliográfica de las últimas 30 décadas, encontrándose sorprendentemente que, aunque este sea una materia prima tan empleada en la industria farmacéutica, no se tiene suficiente información, de ahí la relevancia e impacto de esta investigación.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la degradación hidrolítica del material polimérico Eudragit E-100 sobre las propiedades estructurales, físicas y superficiales.

1.1.2 Objetivos específicos

- Obtener el material hidrolizado del Eudragit E-100 formado durante el proceso de solubilización a condiciones ácidas establecidas, según la ficha técnica del mismo.
- Caracterizar estructuralmente el material hidrolizado del Eudragit E-100 por espectroscopia de infrarrojo con transformada de fourier (FTIR), difracción de rayos X (DRX) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- Caracterizar físicamente el material hidrolizado del Eudragit E-100 mediante la evaluación de su morfología y la determinación de sus propiedades granulométricas.
- Caracterizar superficialmente el material hidrolizado del Eudragit E-100, mediante la determinación de los valores de ángulo de contacto por medio del método de la gota sésil (sessile drop).

2. METODOLOGÍA PROPUESTA

La metodología que se llevó a cabo fue desarrollada en el grupo de investigación fisicoquímica farmacéutica (GIFF) de la Universidad Icesi con la cual se obtuvieron los materiales hidrolizados del Eudragit E-100.

2.1 Materiales

Se empleó como material polimérico de base el Eudragit E-100 de marca Evonik® en su forma farmacéutica en pellets y en polvo. Dichos materiales fueron sometidos a un proceso de ionización utilizando un sistema ácido correspondiente a ácido clorhídrico (HCl 1M) de marca Merck. El agua tipo II utilizada se obtuvo de un sistema de purificación (Millipore Elix essential, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania).

2.2 Métodos

2.2.1 Obtención del polímero hidrolizado derivado del Eudragit E-100

Inicialmente, se tomaron 10 g de Eudragit E-100, los cuales se solubilizaron en 69 mL de HCl al 1M (anexo 4) y se dejó la reacción por un tiempo aproximado de 5 horas, en el cual el sistema pasó de ser heterodisperso a una solución totalmente homogénea (figura 2). Cabe resaltar que, para la utilización del material en pellet fue necesario un proceso previo de trituración en un molino de rodillos marca Erweka.

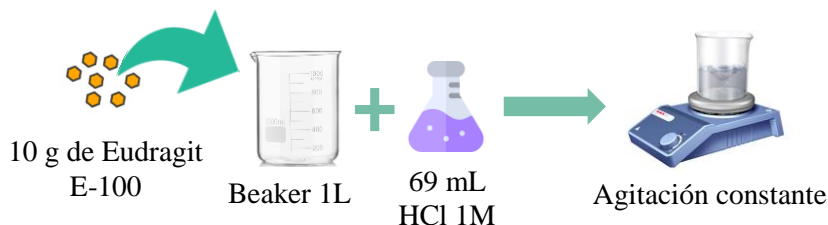


Figura 2. Metodología desarrollada para la obtención del polímero hidrolizado

Posteriormente, se realizó un proceso de secado mediante un secador de Ventana Refractaria,TM elaborado por la empresa Centro especializado en ingeniería robótica (CEI-ROBOTS), en donde se adicionó el sistema sobre una superficie a una temperatura de 40°C, durante aproximadamente 4 horas hasta obtener una película del polímero. Ese film luego, fue extruido, en primer lugar, por una malla #20 y en segundo lugar por una #30 para tener un material en polvo. Una vez obtenidos, se escalonaron los cálculos realizados para llevar a cabo la reacción a gran escala y obtener aproximadamente 50 g de cada uno de los materiales (anexo 4).

2.2.1.1 Evaluación de la hidrólisis de los materiales obtenidos a partir de la solubilización del Eudragit E-100

Para esto se inició un estudio potenciométrico empleando un titulador automático de marca Titrette®, con el objetivo de determinar, en primer lugar, el porcentaje de grupos dimetilaminoetilmetacrilato (%DMAE) y, en segundo lugar, el porcentaje de ácidos metacrílicos para el Eudragit E-100 y sus derivados.

Para determinar los grupos DMAE, se tomaron 0.2 g de Eudragit E -100 y se disolvieron en un exceso de 96 mL de ácido acético glacial y 4 mL de agua (Evonik, 2015). Además, se utilizó ácido perclórico al 0.1 N , previamente estandarizado, como agente titulante. A continuación se exponen las ecuaciones que fueron empleadas para obtener dicho porcentaje.

$$\text{Valor Alcalino (VA)} \left(mg \frac{KOH}{g \text{ de DS}} \right) = \frac{mL \text{ de } 0.1N HClO_4 \times 561}{\text{Peso muestra (g)} \times DS(\%)} \quad (1)$$

$$\% \text{ de grupos DMAE} = AV \left(mg \frac{KOH}{g DS} \right) \times 0.1286 \quad (2)$$

Por otra parte, con el fin de establecer los grupos ácidos metacrílicos se llevó a cabo un ensayo potenciométrico, en donde se tomaron 50 mg de las sales de Eudragit E-100 y se disolvieron en 50 mL de una mezcla 3:2 de alcohol isopropílico: agua. También, se usó como agente titulante una solución de NaOH 0.5 N, previamente estandarizada. A continuación, se muestra la ecuación que debe emplearse para la estimación de los grupos.

$$\% \text{ de ácido metacrílico} = \frac{mL \text{ } 0.5N \text{ NaOH} \times 430.45}{\text{peso de la muestra (g)} \times DS (\%)} \quad (3)$$

Estos porcentajes se realizaron con el fin de comparar el material de partida con el modificado y constatar si, junto con la reacción de protonación, se efectuó de igual manera un proceso de hidrólisis. En las ecuaciones presentadas debe remplazarse el volumen de equivalencia y el porcentaje de materia seca el cual corresponde al 98%, según las especificaciones del proveedor.

2.2.2 Caracterización estructural del material hidrolizado

En primer lugar, tanto el producto hidrolizado como la materia prima inicial se caracterizaron por espectroscopia infrarroja con transformada de fourier (FTIR), utilizando un espectrómetro infrarrojo (Nicolet 6700, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU) en infrarrojo medio. Además, para las mediciones se empleó el accesorio de muestreo de reflectancia total atenuada Smart iTR™. Por otra parte, se evaluaron por calorimetría diferencial de barrido (DSC), usando un equipo DSC Q2000 de marca TA instruments, donde se analizaron con una técnica de 3 ciclos de calentamiento y enfriamiento entre valores de -20 °C a 200 °C y con una velocidad de calentamiento de 5 °C/min. Por último, se determinó el difractograma por rayos x mediante un difractómetro empíreo (XPRT Panalytica, Serie II, detector PIXCel3D, 2012) con el fin de evaluar el cambio en la estructura morfológica del polímero.

2.2.3 Caracterización física del material hidrolizado

2.2.3.1 Caracterización morfológica del material hidrolizado

Se utilizó aproximadamente 1 g de Eudragit E-100 sin modificar y modificado para su posterior visualización por un estereoscopio marca Nikon de referencia SMZ745T. Adicionalmente, dichas muestras fueron fotografiadas mediante una cámara marca Nikon de referencia DS-Fi1 y empleando el software Nis element F 3.2. Finalmente, las fotografías fueron editadas en el programa ImageJ. Cabe resaltar que, este procedimiento se realizó también para tabletas elaboradas, a partir de ambos materiales.

2.2.3.2 Caracterización granulométrica del material hidrolizado

Determinación del índice de Carr e índice de Hausner

Se pesaron 50 gramos de los materiales y se adicionaron a una probeta de plástico de 250 mL, la cual se llevó a un apisonador (tap density tester) de marca Logan Instruments Corporation, en donde la muestra se sometió a 1250 golpes. Luego, se midió el volumen final del polvo en la probeta. Los índices de Carr y Hausner se determinaron para cada uno de los materiales utilizando las ecuaciones que se presentan a continuación. En donde D_{api} y D_{ap} son las densidades apisonada y aparente, respectivamente.

$$\% \text{ Compresibilidad o índice de Carr} = \frac{|D_{api} - D_{ap}|}{D_{api}} \times 100\% \quad (4)$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{D_{api}}{D_{ap}} \quad (5)$$

Determinación de la ganancia y pérdida de humedad del material hidrolizado

Para la realización de los perfiles de ganancia de humedad se pesaron 2 g de cada uno de los materiales en cajas Petri y se llevaron a un proceso de secado a 100 C° por 20 minutos en un horno Ecocell. Posteriormente, se dispusieron en una cámara de estabilidad marca CAMS a dos condiciones de temperatura (40 y 25 C°) y una humedad relativa de 75%, y se pesaron los materiales a las 1, 2, 3, 24, 48 y 72 horas. Luego, se realizó el estudio de pérdida de humedad ganada en una balanza de humedad MB35 marca OHAUS® a una temperatura de 130 C°.

Determinación de la capacidad de desintegración y compactación

Se prepararon las superficies compactas de los materiales utilizando 500 mg de muestra para cada tableta y una prensa de comprimidos casera de acero inoxidable. La metodología desarrollada consistió en preparar 6 tabletas para cada material a distintas presiones las cuales fueron de 200, 300 y 400 psi durante un tiempo 10 segundos en cada uno de los tableteados. Para obtener resultados de desintegración acertados fue necesario determinar previamente la dureza mediante

un durómetro (hardness tester) HDT-400 de marca Logan Instruments Corporation. Posteriormente, se inició con el ensayo de desintegración utilizando un desintegrador (automatic disintegrator tester) DST-3 de marca Logan Instruments Corporation en el cual se determinó el tiempo en el que las tabletas se desintegraron completamente a una temperatura de 37 °C.

2.2.4 Caracterización superficial del material hidrolizado

2.2.4.1 Preparación de superficies compactas

Para realizar las mediciones del ángulo de contacto fue necesario la preparación de las tabletas, empleando una prensa de comprimidos casera de acero inoxidable con $\frac{1}{4}$ en pulgadas de diámetro. Para cada tableta se utilizaron 200 mg tanto del material de partida como del modificado. Además, el proceso de tableteado se llevó a cabo por triplicado a una presión de 400 psi por 10 segundos en cada uno.

2.2.4.2 Mediciones del ángulo de contacto

La determinación del ángulo de contacto se realizó por triplicado sobre las superficies de cada uno de los comprimidos, inmediatamente después de su fabricación. Dichas mediciones se llevaron a cabo mediante el método de gota sésil (sessile drop), empleando el medidor de ángulo de contacto (OCA15EC Dataphysics Instruments, Filderstadt, Alemania) con un controlador de software (versión 4.5.14 SCA20). Adicionalmente, la recopilación de datos se realizó mediante la grabación de la interacción de la que posteriormente, se definió el ángulo de contacto en el punto en el cual la luz reflejada de la caída incidente desapareció por completo (Yarce, Pinea, Correa, & Salamanca, 2016).

2.2.4.3 Determinación de la energía libre superficial (SFE)

Se halló la energía libre superficial (SFE) utilizando el modelo Owens, Wendt, Rabel & Kaelble (OWRK) a partir del software (versión 4.5.14 SCA20). En este se utiliza propanol, etilenglicol y agua como líquidos de referencia.

2.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.3.1 Obtención del polímero hidrolizado derivado del Eudragit E-100

Durante la reacción, fue evidente el cambio en el color y la turbidez del sistema una vez el polímero pudo solubilizarse completamente, esto se debe a las interacciones moleculares que posee al encontrarse en medio ácido, las cuales están relacionadas con la capacidad que tiene el grupo amino de actuar como una base y robar el protón del ácido (figura 3). Lo anterior, incrementa su polaridad y por ende, la facultad de formar interacciones de tipo ion-dipolo con el agua. Sin embargo, el Eudragit E-100 no es soluble en agua, porque el microambiente en el cual se encuentra el grupo amino es muy hidrófobo, lo cual impide que las moléculas de agua puedan acercarse y protonarla. Por el contrario, cuando el polímero se encuentra en un sistema ácido la basicidad de la amina es considerable para robar el protón del medio convirtiéndose en un compuesto iónico. Transcurrida la reacción, el proceso de secado y el tamizaje se obtuvieron 59.527 g y 52.524 g de polímeros derivados del material en polvo y pellet, respectivamente.

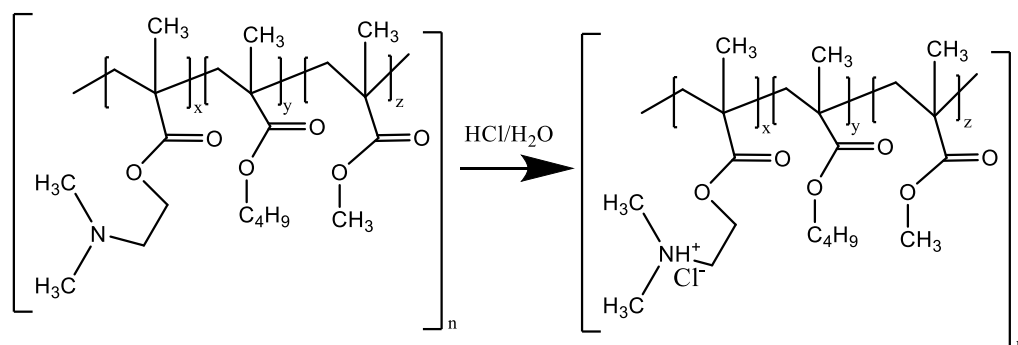


Figura 3. Reacción de protonación del Eudragit E-100

La obtención del material hidrolizado del Eudragit E-100 presentó características físicas diferentes a las que tenían los materiales iniciales, los cuales eran un polvo blanco y pellets de un color amarillento. Tal como se evidencia en la figura 4, luego de la reacción y el proceso de secado, se obtuvo una película del polímero que, posteriormente, fue extruída para obtener un material en polvo con propiedades totalmente distintas al material comercial de partida que por tanto, evidencian un cambio en la estructura del polímero.

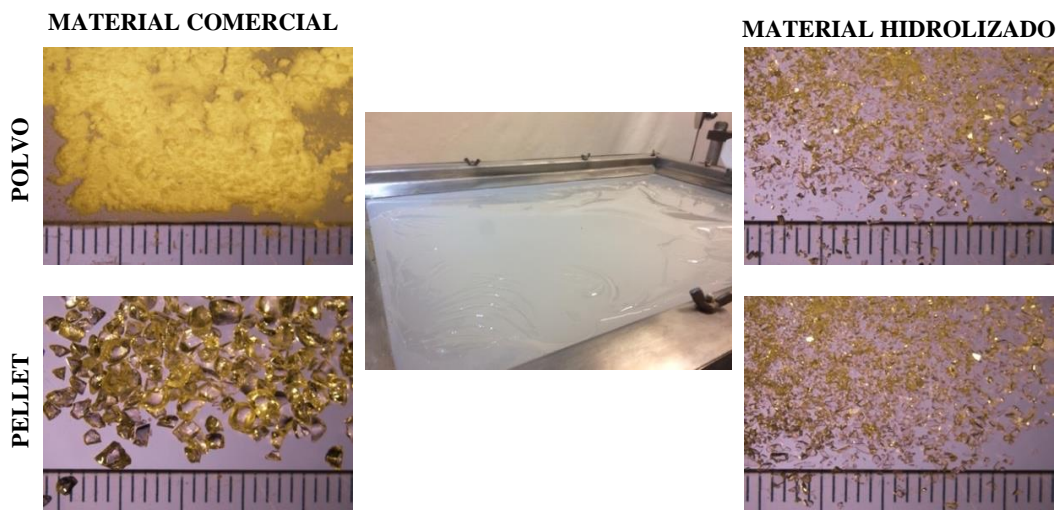


Figura 4. Cambios morfológicos del Eudragit E-100 luego de la obtención de los materiales hidrolizados

Cabe resaltar que, durante el proceso de obtención no se realizó la purificación y concentración del polímero dado que, al tener una solución con condiciones ácidas tan extremas se ocasionaría la degradación de cualquier tipo de membrana utilizada, ya sea de diálisis o de ultrafiltración.

2.3.1.1 Evaluación de la hidrólisis de los materiales obtenidos a partir de la solubilización del Eudragit E-100

En la figura 5 se muestra el volumen de equivalencia determinado por medio del método gráfico de la primera derivada para el Eudragit E-100 comercial, con lo cual se obtuvieron valores de 5.3 y 5.7 mL, respectivamente.

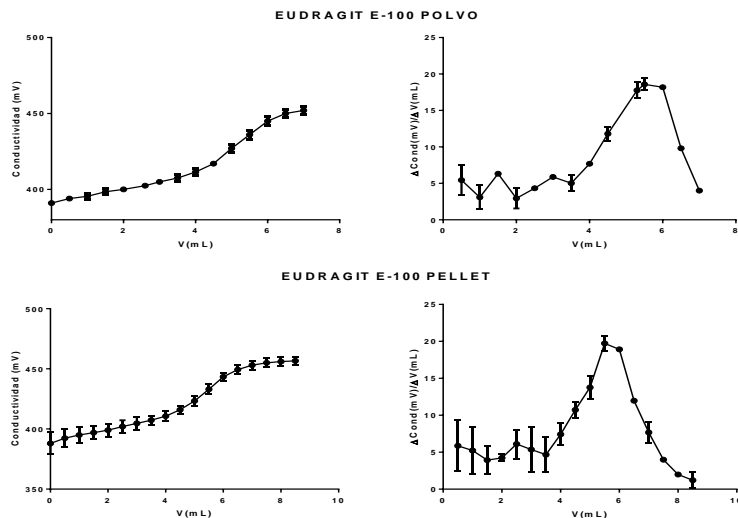


Figura 5. Gráficas obtenidas del estudio potenciométrico del Eudragit E-100 de marca comercial

Se procedió a calcular el porcentaje de grupos dimetilaminoetilmetacrilato (DMAE) en la muestra utilizando las ecuaciones 1 y 2.

$$\text{Valor Alcalino (AV)} \left(mg \frac{KOH}{g \text{ de DS}} \right) = \frac{5.7 \text{ mL de } 0.1N \text{ HClO}_4 \times 561}{0.2009 \text{ g} \times 98\%} = 162.42 \left(mg \frac{KOH}{g \text{ de DS}} \right) \quad (6)$$

$$\% \text{ de grupos DMAE} = 162.42 \times 0.1286 = 20.88\% \quad (7)$$

Por tanto, se encontró que el material en pellet posee un porcentaje del 20.88% de grupos DMAE en materia seca. Considerando que los porcentajes documentados por el fabricante oscilan del 20.8% al 25.5% (Evonik, 2015) se concluye que el material de partida cumple con las especificaciones, aunque éste ya haya excedido su fecha de vencimiento. Se realizó el mismo procedimiento para el material en polvo, obteniendo un porcentaje de 19.46%. Al compararse con el rango reportado, el material no se encuentra dentro de las especificaciones.

Posteriormente, como se muestra en la figura 6 se procedió a realizar la comparación con los polímeros hidrolizados, en los cuales se obtuvieron volúmenes de equivalencia de 0.54 y 0.51 mL, respectivamente.

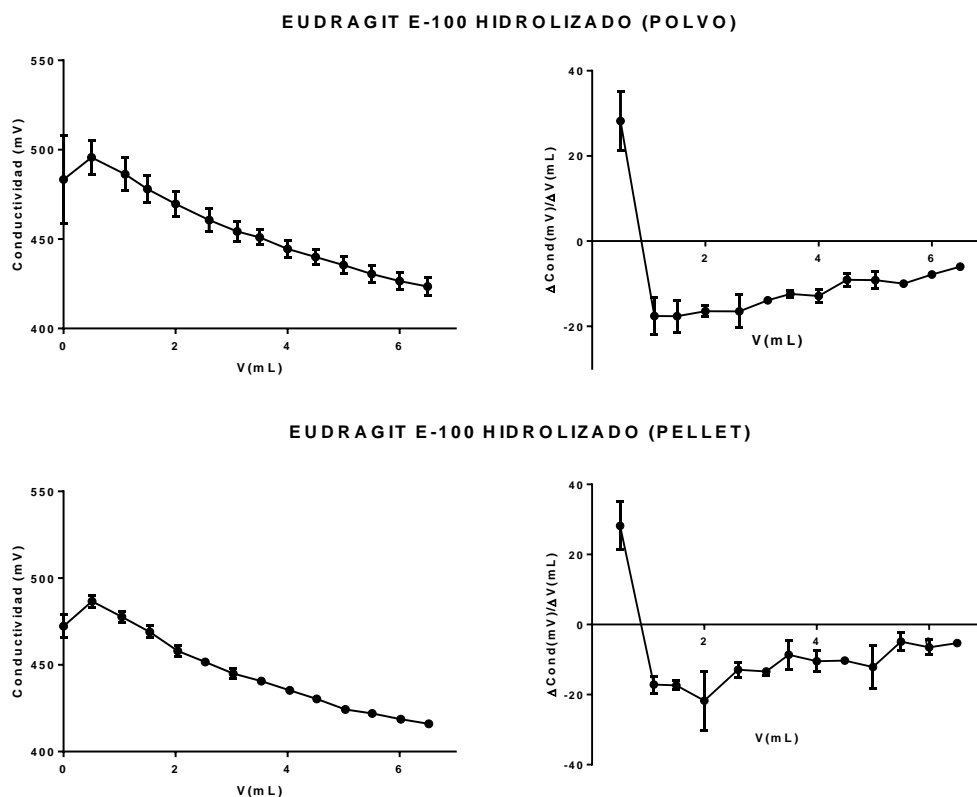


Figura 6. Evaluación de la hidrólisis de materiales obtenidos a partir del Eudragit E-100 en pellets y polvo

Con estos resultados, se determinó un porcentaje de DMAE de 7.90 y 7.49%, respectivamente. Por lo anterior, es un hecho que se ha dado una disminución en la cantidad de grupos dimetilaminoetilmetacrilato en comparación con el valor obtenido en las muestras comerciales (19.46 y 20.88%). Según esto, puede afirmarse que efectivamente durante la solubilización del polímero se generó un proceso de hidrólisis en dicho grupo. Sin embargo, hay un aspecto que debe considerarse y está relacionado con el hecho de que no se haya realizado un proceso de purificación dado que por esta razón, podría pensarse que los grupos DMAE protonados libres deberían contribuir a una sumatoria de grupos similares al valor inicial. No obstante, esto no se presenta porque los iones carboxilato del medio roban los protones de las sales de amonio dejándolos en su forma neutra.

Con el fin de evaluar si se produjo una hidrólisis adicional en los grupos butil y metil metacrilatos se determinó el porcentaje de ácidos metacrílicos. Sin embargo, la determinación de este porcentaje arrojó siempre un cambio no significativo en el pH al momento de adicionar el agente titulante, incluso aunque se ejecutó la metodología reportada en el trabajo de (Salamanca et al., 2017) en varias ocasiones. Por tanto, se cree que al realizar el procedimiento recomendado por la ficha técnica se genera la hidrólisis en el grupo DMAE, no obstante, el resto de grupos esterificados no se afectan (figura 7). Una posible explicación puede ser que, con el tiempo, el polímero haya pasado por un proceso de ovillado, en el cual los grupos esterificados se encuentren protegidos hacia adentro y los grupos polares estén disponibles hacia afuera. Sin embargo, con esta explicación deberían entonces de identificarse los OH formados a partir de la hidrólisis de grupos DMAE, dado que no es así, se cree que los grupos hidroxilos pueden tener una reacción de reticulación entre ellos con la cual se impida la determinación de los mismos.

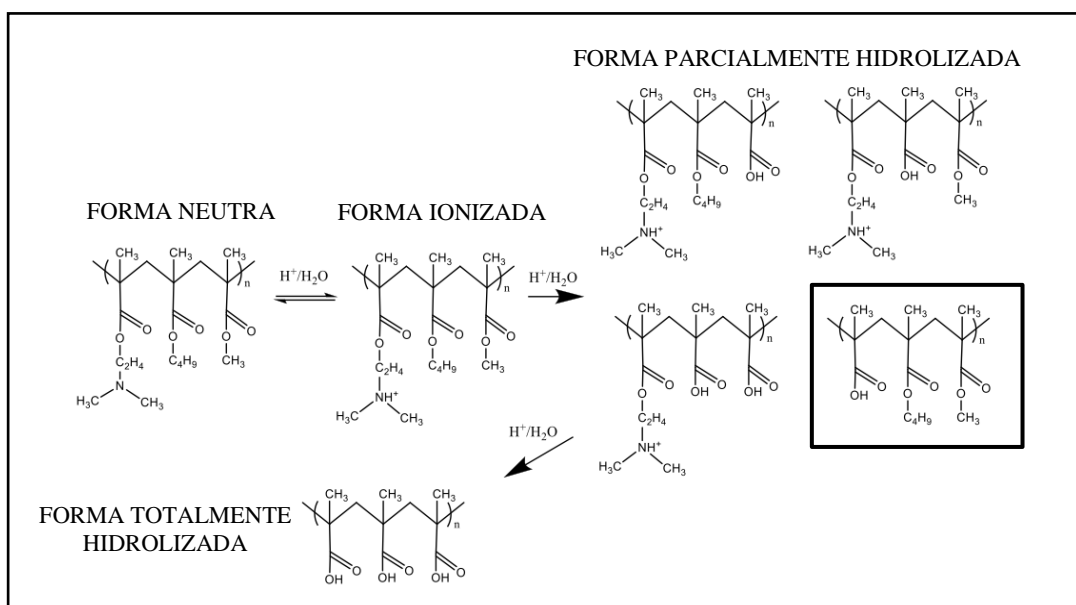


Figura 7. Esquema de los productos que pueden obtenerse a partir del Eudragit E-100 cuando se encuentra en condiciones ácidas

2.3.2 Caracterización estructural del material hidrolizado

Caracterización por espectroscopia infrarroja con transformada de fourier (FTIR)

En la figura 8 se muestran los resultados derivados de la caracterización por espectroscopia infrarroja, la cual se llevó a cabo con el objetivo de realizar una comparación estructural de los materiales, a partir de la identificación y el análisis de sus grupos funcionales principales.

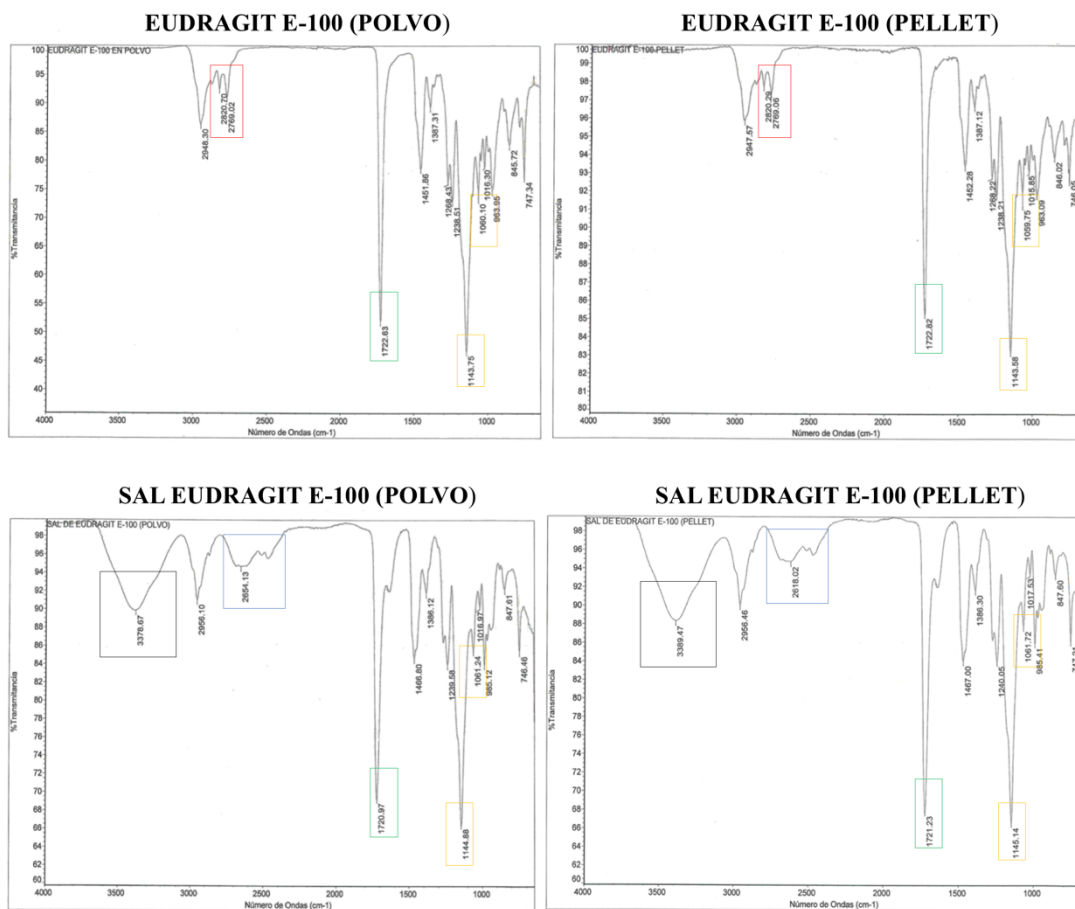


Figura 8. Espectros de infrarrojo del Eudragit E-100 en pellet y en polvo y de los materiales obtenidos a partir de los mismos

En este orden de ideas, se hace evidente la aparición de una señal a 3378 y 3389 cm^{-1} (recuadro negro) en los materiales hidrolizados de Eudragit E-100, obtenidos a partir del polvo y pellet, respectivamente, que indican la presencia de grupos hidroxilo (OH) como resultado del proceso de hidrólisis de los grupos DMAE o por la presencia de los grupos (CH_3COOH). Al igual que, se evidencia una nueva señal a 2654 y 2618 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del OH (recuadro azul). Otro cambio importante, se encuentra en la señal representativa de los grupos DMAE (recuadro rojo), dado que, según la ficha técnica, estos se observan a 2770 y 2820 cm^{-1} , los cuales

son valores que se hacen evidentes en los materiales iniciales, pero no en el Eudragit E-100 modificado. Adicionalmente, las vibraciones CH_x pueden encontrarse a valores de 1387, 1467 y 2950 cm^{-1} aproximadamente (Evonik, 2015). Por otro lado, las señales de los grupos ésteres se hacen evidentes para todos los materiales. En primer lugar, con valores entre 1720 y 1722 cm^{-1} , los cuales corresponden al estiramiento del carbonilo que se caracteriza por ser una señal intensa (recuadro verde); en segundo lugar, a ~ 1140 y 1060 cm^{-1} por los estiramientos simétricos y asimétricos (recuadro amarillo), respectivamente (Socrates, 2007).

Difracción de rayos X (DRX)

En la figura 9 se presentan los difractogramas obtenidos, los cuales se efectuaron con el fin de determinar el grado de cristalinidad o amorficidad de los materiales hidrolizados con respecto a los de partida. En el gráfico se evidencia que el proceso de ionización/hidrólisis afecta notoriamente la cristalinidad de los materiales obtenidos con respecto al Eudragit E-100 sin modificar, debido a la disminución en la intensidad de los picos. A partir de lo anterior, puede afirmarse que los materiales hidrolizados poseen más amorficidad, lo cual se explica por las características estructurales de los polímeros amorfos y cristalinos. Mientras más estrecho es el pico más cristalino es el material debido a que la periodicidad de los dominios del cristal refuerzan la difracción de los rayos x obteniéndose un pico más alto y estrecho, es decir, que por estar ordenados de forma periódica el rayo es difractado en el mismo ángulo. Por otra parte, al tener una conformación de tipo amorfa las cadenas del polímero se encuentran acomodadas de forma irregular, con enlaces no definidos que ocasionan una gran variedad de interacciones y por ende, perfiles distintos de difracción que resultan en picos mucho más anchos (Skoog, Holler, Crouch, Cervantes González, & Anzures, 2008).

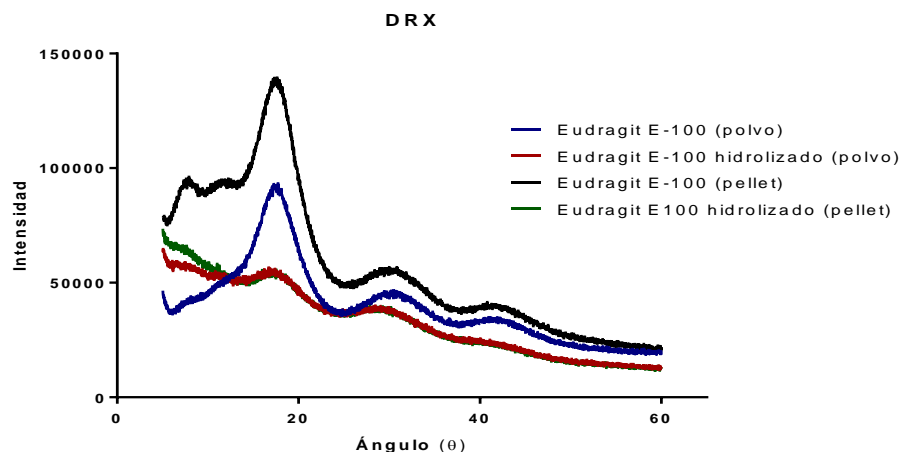


Figura 9. Difractograma para el Eudragit E-100 de marca comercial y los materiales hidrolizados obtenidos

Análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Por otra parte, se realizó un análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) con el objetivo de evaluar las transiciones térmicas presentadas en los materiales, tales como: el punto de fusión, cristalización o transiciones vítreas. A continuación, se muestran los termogramas obtenidos para el Eudragit E-100 sin modificar (figura 10) y modificado (figura 11).

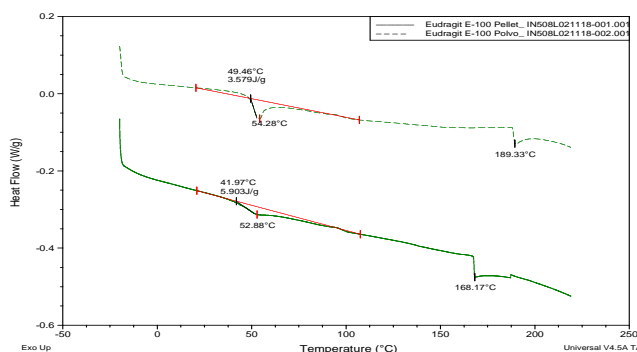


Figura 10. Termogramas del Eudragit E-100 comercial en pellet y polvo

Inicialmente, se tenían materiales menos amorfos, por lo que tanto para el Eudragit E-100 en polvo como en pellet se hace evidente la similitud en ambos termogramas, y se observa una transición térmica a temperaturas de 52.88 y 54.28 °C, las cuales corresponden a la transición vítrea (T_g) del polímero, dado que se encuentran cercanos a valor reportado en la ficha técnica del mismo ($45\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$) (Evonik, 2015). Además, se observa una transición endotérmica a valores de 168.17 y 189.33 °C.

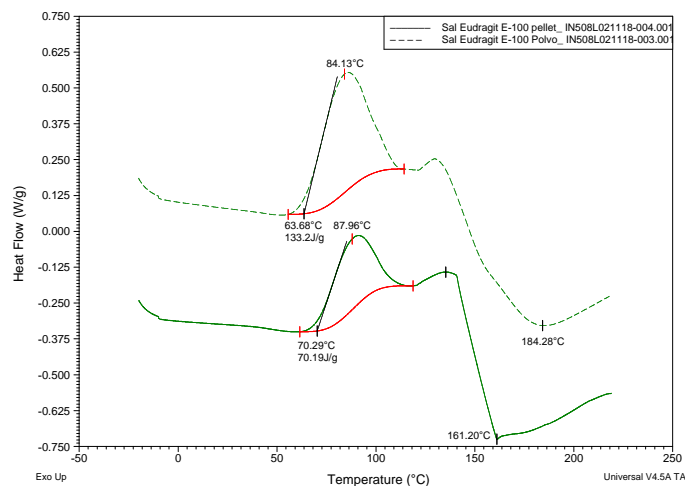


Figura 11. Termogramas materiales hidrolizados del Eudragit E-100

Por otra parte, luego del proceso de ionización e hidrólisis se evidencia una transición térmica muy pronunciada en los materiales obtenidos, que puede explicarse con base a dos hipótesis, en primer lugar, puede deberse a un rearrreglo espacial en el cual se está formando una nueva estructura; o en segundo lugar, puede darse como resultado de la presencia de impurezas, debido a que durante la obtención de los materiales no se realizó un proceso de purificación mediante ultrafiltración. Cabe mencionar, que se observa, como en los materiales de partida, una transición endotérmica a valores de 161.20 y 184.28 °C.

2.3.3 Caracterización física del material hidrolizado

2.3.3.1 Caracterización morfológica del material hidrolizado

La morfología presentada por los materiales hidrolizados de Eudragit E-100, antes y posterior al proceso de hidrólisis, se presenta en la figura 12. Puede observarse que, especialmente con el material comercial en polvo, se tienen partículas muy pequeñas que forman superficies muy compactas y poco porosas. Además, el material comercial en pellets posee características morfológicas irregulares con un tamaño de partícula mayor, con lo cual se forman superficies menos compactas y más porosas. Por último, después del proceso de hidrólisis los materiales adquieren unas características morfológicas muy distintas, que se evidencian por la presencia de partículas mucho más planas y de forma irregular que forman superficies menos porosas en relación con el pellet, pero no tan compactas como el polvo.

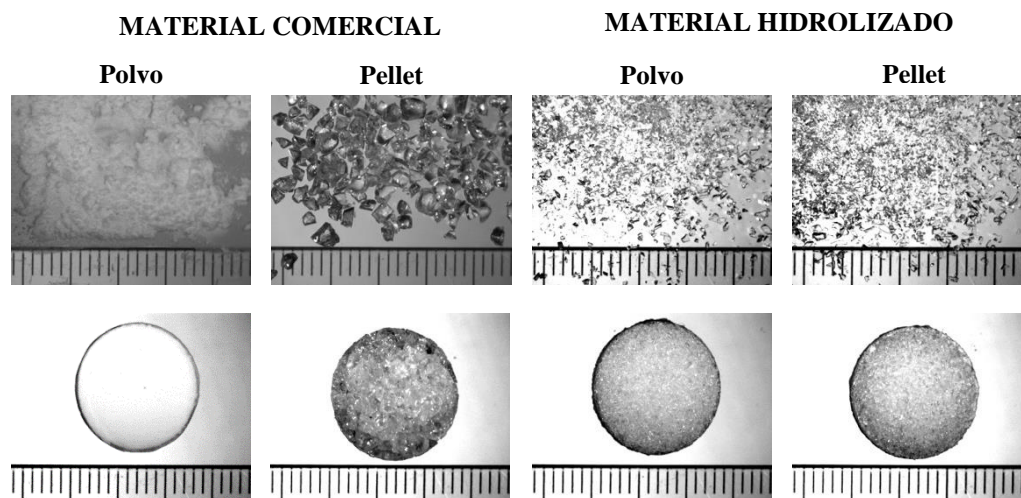


Figura 12. Morfología del Eudragit E-100 comercial e hidrolizado y de sus respectivas superficies compactas

2.3.3.2 Caracterización granulométrica del material hidrolizado

Determinación del índice de Carr y el índice de Hausner

En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos en la determinación del índice de Carr e índice de Hausner, las propiedades se definieron de acuerdo con los valores de fluidez reportados en la USP 41. De esta forma, se encontró que el flujo es pobre para el Eudragit en polvo y excelente para el Eudragit en pellets. Por otra parte, para los materiales hidrolizados las propiedades de flujo son buenas para ambos. Según lo mencionado anteriormente, es un hecho que, luego del proceso de solubilización, se mejoró el flujo para el caso del material en polvo, sin embargo, para el material en pellet se pasa de un flujo excelente a uno bueno como consecuencia de la disminución del tamaño de las partículas. Este resultado es muy interesante, dado que, si se proyecta este cambio desde el punto de vista farmacéutico, para este tipo de materiales se evitarían situaciones en las cuales las materias primas se compactan poco o se adhieren a los equipos.

Tabla 1. Resultados de índice de Carr y Hausner de Eudragit E-100 en pellet y en polvo y sus derivados hidrolizados.

Polímero	Peso (g)	Vi (mL)	Vf (mL)	D_{ap} (g/mL)	D_{api} (g/mL)	$D_{api} - D_{ap}$ (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Flujo
Eudragit E-100 (polvo)	50	130	100	0.38	0.5	0.12	24.0	1.32	Pobre
Eudragit E-100 (pellet)	50	78	74	0.64	0.68	0.04	5.88	1.06	Excelente
Eudragit E-100 hidrolizado (polvo)	50	88	78	0.57	0.64	0.07	10.94	1.12	Bueno
Eudragit E-100 hidrolizado (pellet)	50	86	76	0.58	0.65	0.07	10.77	1.12	Bueno

Ganancia y pérdida de humedad

En los perfiles de ganancia de humedad se evidencia la tendencia de los materiales hidrolizados para adquirir más humedad en comparación con el Eudragit E-100 comercial. Lo anterior, se debe a que las muestras modificadas poseen grupos ionizados e hidroxilos que interactúan en mayor medida con el agua del medio. Sumado a esto, se evidencia la capacidad de los materiales para ganar más humedad a una temperatura de 25 °C, como resultado de que a 40 °C se favorece concomitantemente la pérdida de la humedad que se va adquiriendo.

En cuanto a la pérdida, es evidente que los materiales hidrolizados tienen un porcentaje de humedad perdido mayor, siendo coherente con el hecho de que puedan atrapar más agua del medio, y por ende, poseen una mayor cantidad de ésta para perder. Sin embargo, cabe recalcar que estos no la pierden tan fácil y en tan poco tiempo como los materiales de partida. También, se observa la diferencia en el porcentaje de pérdida, luego de que los materiales ganaran humedad a temperaturas de 40 y 25 °C respectivamente, evidenciándose que poseen mayores pérdidas luego del proceso de ganancia a temperaturas inferiores.

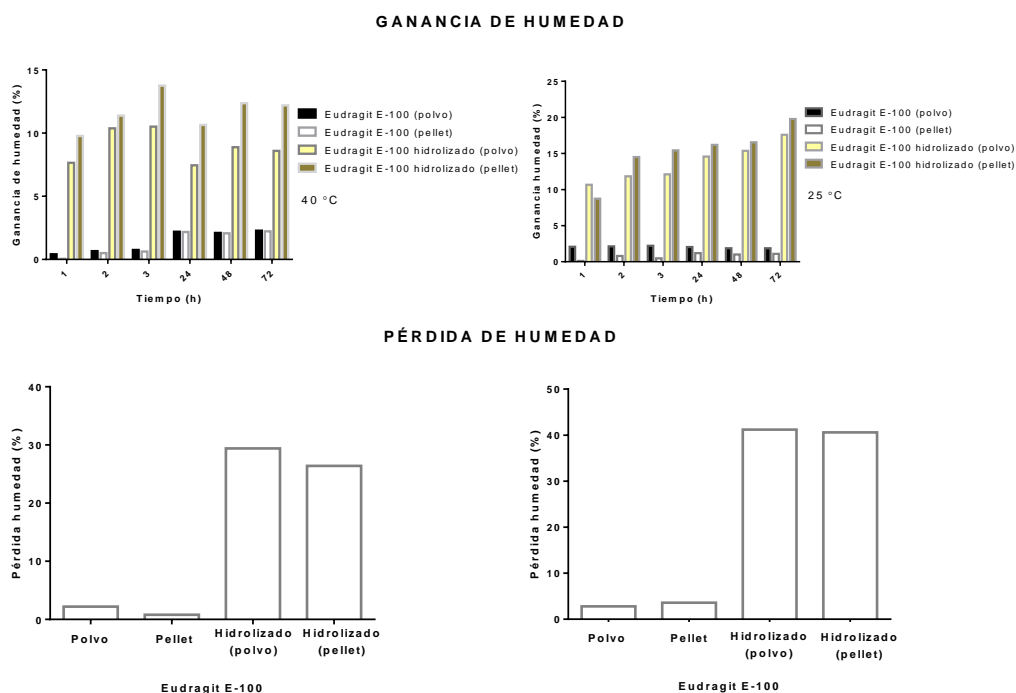


Figura 13. Perfiles de ganancia y pérdida de humedad para el Eudragit E-100 comercial e hidrolizado

Determinación de la capacidad de desintegración y compactación

En la tabla 2 se resumen los resultados de dureza y tiempo de desintegración para cada uno de los materiales evaluados, en donde se evidencia que a medida que se incrementa la presión de

compresión se aumentan ambos parámetros. Sin embargo, se observa una diferencia muy significativa en los tiempos de desintegración del material de partida y los materiales hidrolizados. En el caso del Eudragit E-100 en polvo, se obtuvo una densidad apisonada considerablemente mayor que la aparente (tabla 1), por ende, puede afirmarse que es un material muy cohesivo, debido a que, al tener un tamaño de partícula más pequeño en relación con el resto de materiales, estas partículas tienen una mayor tendencia a organizarse en el espacio vacío que hay entre ellas, generando una estructura mucho más compacta y menos porosa cuando se ejerce una fuerza sobre el mismo; esto se sustenta con un valor de dureza tan alto (20 kp).

Por otro lado, en el caso del Eudragit E-100 en pellet no se obtuvo un valor de dureza tan alto ni una diferencia tan significativa entre las densidades aparente y apisonada (0.04 g/mL), lo cual indica que el material no es tan cohesivo como el polvo. Sin embargo, se obtuvieron valores de desintegración muy grandes en comparación con el material hidrolizado obtenido, a partir del mismo. Este hecho puede explicarse, dado que al realizar modificaciones estructurales en el Eudragit E-100 se forma un tipo especial de matriz hidrófila hinchable, debido a que los grupos iónicos del DMAE y los hidroxilos generados de la hidrólisis, pueden tener una afinidad con el agua, por ende, tanto el material en pellet como en polvo, al no estar en su forma ionizada, ni hidrolizada no pueden tener esta interacción y la tableta tarda mucho más en desintegrarse. Por esta razón, se obtuvieron resultados óptimos, siendo muy interesante, porque tiempos de desintegración tan altos como los obtenidos, a partir del material sin modificar, no son viables para su uso farmacéutico.

Tabla 2. Resultados de dureza y tiempo de desintegración de tabletas de Eudragit E-100 en pellet y en polvo y sus derivados hidrolizados.

Material	Presión aplicada (psi)	Dureza (kp)	Tiempo de desintegración (h:min:s)
Eudragit E-100 (polvo)	200	>20	>8h
	300		
	400		
Eudragit E-100 (pellet)	200	2.17 ± 0.13	2:26:00
	300	2.57 ± 0.25	4:75:00
	400	3.69 ± 0.43	6:50:00
Eudragit E-100 hidrolizado (polvo)	200	10.50 ± 0.20	00:08:92
	300	10.58 ± 1.11	00:10:92
	400	11.06 ± 0.17	00:11:02
	200	5.40 ± 0.47	00:07:92

Eudragit E-100 hidrolizado (pellet)	300	5.52 ± 0.37	00:10:31
	400	5.59 ± 0.47	00:11:25

2.3.4 Caracterización superficial del material hidrolizado

2.3.4.1 Mediciones del ángulo de contacto

Los resultados se muestran en la figura 14 en donde se observan diferentes comportamientos en el ángulo de contacto (θ_c), en relación con el líquido utilizado y el polímero evaluado. Para estas mediciones, se decidió, realizar también la comparación con el Eudragit RL-PO, el cual es un copolímero que posee un grupo amonio en forma de sal que le otorga una característica de alta permeabilidad al agua, independientemente del pH.

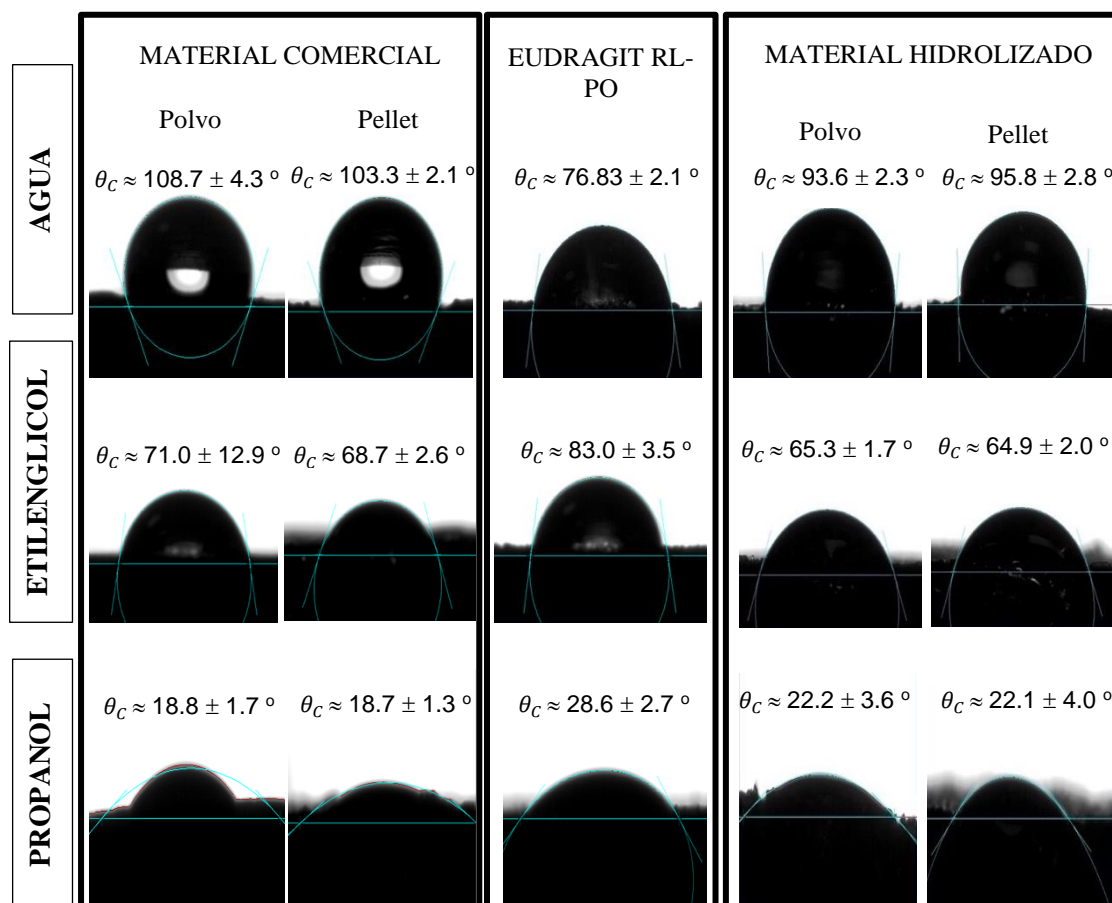


Figura 14. Variación del ángulo de contacto entre líquidos empleados y el Eudragit E-100 comercial y sus derivados hidrolizados

Los resultados de las mediciones de ángulo de contacto en agua ultrapura muestran que la superficie del Eudragit E-100 se vuelve mucho más hidrofílica, luego del proceso de solubilización de los materiales, tanto en pellet como en polvo. Esto se evidencia con la disminución en el valor de ángulo de contacto en los materiales de partida con respecto a los valores obtenidos en los materiales hidrolizados. En cuanto al Eudragit RL-PO, se obtuvo un ángulo menor que con el resto de materiales, por lo que se tiene una mayor interacción de tipo hidrofílica con el medio fisiológico, lo cual es lógico si se considera la alta permeabilidad de este polímero al agua y el hecho de que se encuentre en su forma de sal.

Por otro lado, en cuanto a las mediciones en etilenglicol, que es un solvente medianamente polar, es coherente que, en el caso del Eudragit E-100 en polvo y pellets se obtuvieron valores menores de ángulo de contacto que indican una mayor interacción con el medio, en comparación con el agua, debido a la hidrofobicidad de las superficies. Con respecto a los materiales hidrolizados, se obtuvieron valores de ángulo de contacto menores que con el agua, debido a que aunque estos materiales sean de carácter polar, la disposición de sus cadenas hidrófobas se encuentran principalmente en la superficie en contacto con el aire, que es el medio más apolar. Por último, es coherente que con el Eudragit RL-PO se obtengan valores de ángulo de contacto mayores al no darse tan buena permeabilidad.

Finalmente, con un medio apolar como el propanol, es lógico que con el Eudragit E-100, tanto en pellets como en polvo, se obtenga un valor de ángulo de contacto menor que el resto de materiales. Sin embargo, este valor no se encuentra tan alejado del obtenido con los materiales hidrolizados, debido a la distribución espacial de las cadenas hidrófobas de las mismas. Por último, para el caso del Eudragit RL-PO se evidencia una interacción menor con el medio, debido a que, como se mencionó, este es más permeable a sustancias polares.

2.3.4.2 Determinación de la energía libre superficial (SFE)

En la figura 15 se evaluó la SFE obtenida por el modelo OWRK y sus contribuciones polares y dispersivas, en donde se evidencia que para el caso del Eudragit E-100 en polvo y en pellets, la SFE total es mayor, debido a que su contribución dispersiva es muy alta como resultado de la hidrofobicidad de los materiales; además, su contribución polar es casi insignificante por la misma razón. Por otra parte, para el caso de los materiales hidrolizados se obtuvieron valores de SFE totales, muy similares, en las cuales las fuerzas dispersivas prevalecen. Sin embargo, las contribuciones polares ya no son tan insignificantes como en el material de partida, debido al proceso previo de ionización e hidrólisis de las mismas. Finalmente, en el Eudragit RL-PO prevalecen las fuerzas polares, debido a que este se encuentra en su forma de sal y es altamente permeable en fluidos de carácter polar.

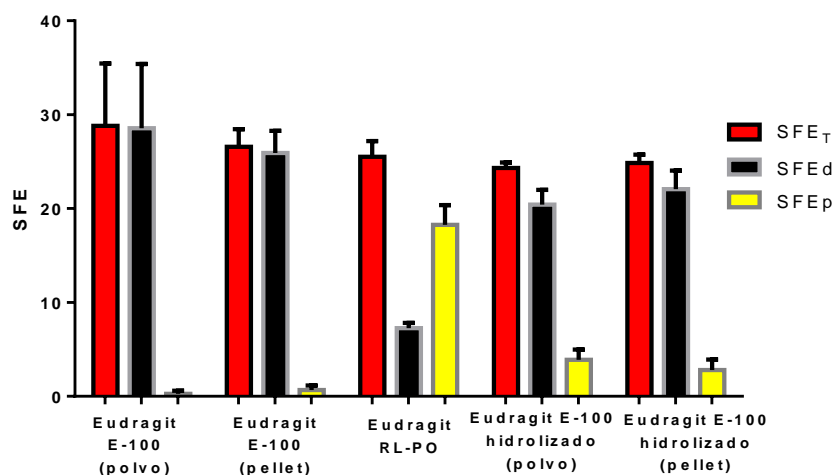


Figura 15. Energía libre superficial total, dispersiva y polar obtenidas por el modelo matemático OWRK

2.4 CONCLUSIONES

- Se logró la obtención de polímeros hidrolizados con propiedades estructurales, físicas y superficiales distintas a las materias primas iniciales, a partir de la recomendación reportada por el proveedor.
- El proceso de solubilización del Eudragit E-100 en medio ácido, tanto en pellet como en polvo, conlleva a la hidrólisis de los grupos dimetilaminoetilmetacrilato (DMAE).
- Luego del proceso de ionización/hidrólisis del Eudragit E-100 se obtienen materiales más amorfos, en comparación con el polímero no modificado.
- Se evidenció que después del proceso de ionización e hidrólisis de los materiales se mejoran las propiedades de flujo para aquel que se obtiene a partir del Eudragit E-100 en polvo, y aunque no se mejoren para el material proveniente del pellet, no se afecta su desempeño farmacéutico, dado que continúa teniendo valores adecuados de flujo.
- Se constató que con el proceso de ionización e hidrólisis de los grupos DMAE se mejoran los tiempos de desintegración de los materiales modificados.
- Se evidenció que los materiales hidrolizados tienen mayores y menores capacidades de retención y pérdida de agua, respectivamente.
- Al obtener los materiales hidrolizados se cambian las propiedades superficiales en comparación con el material de partida, convirtiendo la superficie en un sistema más humectable.

3.5 ANEXOS

Anexo 1. Información general del Eudragit E-100

Es importante mencionar que, dentro de las aplicaciones del Eudragit E-100 se encuentran las de tipo farmacéutico relacionadas, en primer lugar, con recubrimientos pelliculares para disfrazar el sabor y olor de un fármaco o para protegerlo de factores externos, como: la luz, el aire y la humedad (de Souza, Martínez-Pacheco, Gómez-Amoza, & Petrovick, 2007); en segundo lugar, como recubrimiento para aumentar la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, controlando su liberación, según su respuesta al pH (Salamanca et al., 2017). De esta forma, los dos grupos funcionales amino, correspondientes a la cadena lateral del Eudragit tipo E, dan lugar a la formación de películas solubles a pH ácido, lo cual es de utilidad para la liberación de fármacos a nivel gástrico. Como se mencionó anteriormente, las propiedades de solubilidad del polielectrolito lo convierten en un material ideal para aplicaciones de enmascaramiento del sabor, debido a que el polímero es insoluble en la saliva (pH 6.8-7.4), pero soluble en fluidos gástricos (pH 1-1.5). Por lo tanto, las sustancias recubiertas con Eudragit E-100 permanecerán intactas en la boca de los consumidores, protegiendo las papilas gustativas de sabores desagradables de los principios activos, pero la película se desintegrará en el estómago permitiendo la rápida disolución de las sustancias (Augsburger & Hoag, 2008).

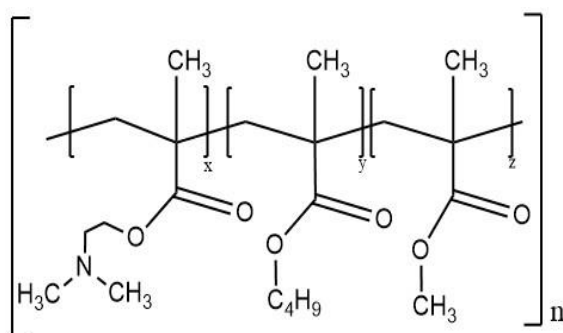


Figura 16. Estructura química del Eudragit E-100

No obstante, para ser utilizado con dichos fines el grupo dimetilaminoetilmetacrilato (DMAE), presente en el Eudragit E-100, debe someterse a un proceso de ionización en medio ácido. Por tanto, se tomó como base la recomendación de uso reportada en la ficha técnica del material, en la cual se establece que 1g de Eudragit E-100 se disuelven en 7g de HCl al 1M dando una solución clara o ligeramente turbia.

Anexo 2. Caracterización termodinámica de superficies

Dentro de las propiedades superficiales relevantes para evaluar en este tipo de materiales se encuentran: en primer lugar, el ángulo de contacto (θ_c), y en segundo lugar, la tensión superficial (γ_{LV}). El ángulo de contacto representa el fenómeno de propagación de un líquido en una superficie sólida, que a su vez se encuentra en contacto con una fase de vapor, por ello se habla de un equilibrio entre las interfaces sólido/líquido/vapor (figura 17) (Yarce et al., 2016).

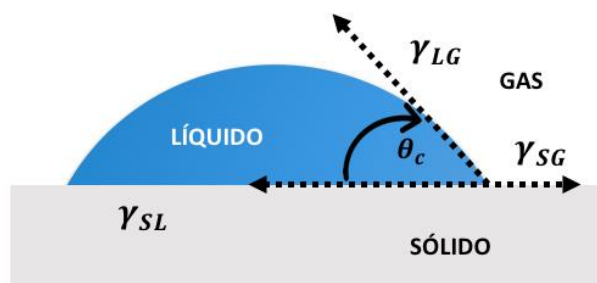


Figura 17. Representación gráfica del estado de equilibrio descrito por Young para definir el ángulo de contacto en donde se tiene la superficie de un sólido en interacción con un líquido

Con esta interacción surge el término de “humectación”, el cual es un parámetro ampliamente utilizado para estudiar el fenómeno de propagación de un líquido, siendo de gran importancia, dado que describe macroscópicamente la interacción que un sistema de dosificación sólido puede tener con diferentes fluidos fisiológicos. Para lo anterior, se ha establecido que, a valores $\theta_c < 90^\circ$ se tiene interacciones de tipo hidrofílicas; a valores $\theta_c > 90^\circ$ y $\theta_c < 150^\circ$, se tienen interacciones de tipo hidrofóbicas; y a valores $\theta_c > 150^\circ$, se tienen interacciones súper-hidrofóbicas. Por lo tanto, dependiendo del grado de interacción hidrófila/hidrófoba que se tenga entre la superficie de la tableta y el medio fisiológico se condicionará la liberación del fármaco presente en la matriz comprimida (Yarce, Pineda, Correa, & Salamanca, 2016).

Considerando lo anterior, otro aspecto relevante a evaluar en dichos polímeros es la energía libre superficial (SFE), la cual en el caso de sistemas líquidos, es equivalente a la tensión superficial (γ_{LV}), y puede determinarse por medio de varios métodos experimentales como el anillo de Du Nouy, la placa de Wilhelmy, el aumento capilar, y por el método de pendant drop con el medidor de ángulo de contacto (Yarce, Pineda, Correa, & Salamanca, 2016). Sin embargo, para sólidos la SFE no puede obtenerse directamente como para líquidos, sino que debe realizarse a partir de diferentes modelos matemáticos ya establecidos como el de Owens, Wendt, Rabel & Kaelble (OWRK) que a continuación se explicarán de forma sucinta:

Modelo de OWRK

Este modelo tiene como particularidad la discriminación de la energía libre superficial del sólido en términos de dos tipos de interacciones concernientes a fuerzas dispersivas y polares. Además, es considerado como un modelo más complejo que no incluye el tipo y grado de interacción que se produce en una superficie sólida y la caída del líquido (Rudawska & Jacniacka, 2009).

Anexo 3. Secado por ventana de refractancia™

El funcionamiento del equipo se basa en el uso de agua caliente circulante a presión atmosférica, con el fin de transportar energía térmica al material que se va a deshidratar. Dicha energía térmica del agua caliente circulante se transfiere al producto húmedo, a través de una interfaz de plástico, que es relativamente transparente a la radiación infrarroja. Los productos son extendidos sobre la bandeja plástica, mientras su superficie inferior está en contacto con agua caliente que se recircula para mejorar la eficacia térmica del sistema. El empleo de agua caliente como medio que transfiere el calor y la temperatura justo debajo del punto de ebullición hace de este un equipo de características únicas en métodos de secado (Nindo & Tang, 2007). Por ende, durante el proceso de secado se presentan tres tipos de transferencia de calor: conducción, convección y radiación (Leiton, 2012). En la figura 18 se presenta el esquema general del equipo, aunque es importante aclarar que el empleado en este proyecto no cuenta con una cinta transportadora de plástico móvil, sino que es fija y se aplica directamente el material sobre ella.

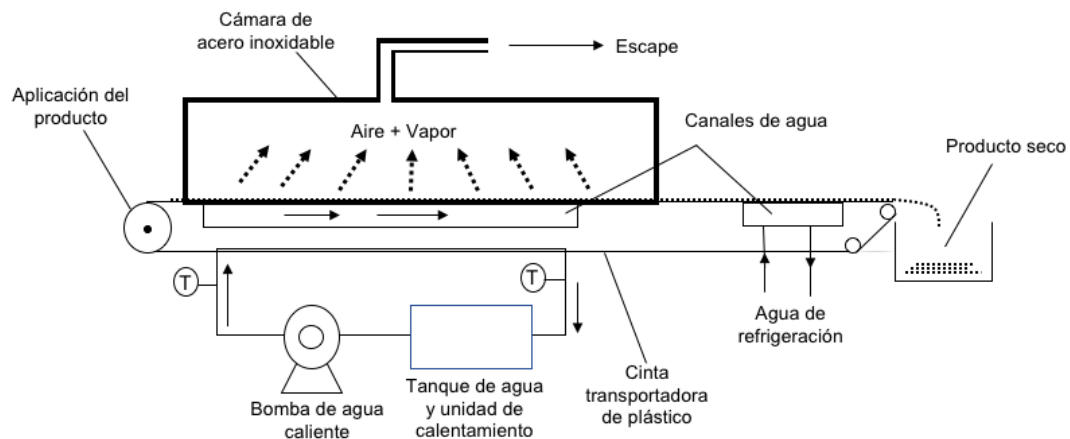


Figura 18. Esquema de secado por ventana de refractancia™

Anexo 4. Cálculos

Se consideró que teóricamente 1g de Eudragit E-100 se disuelve en 7g de HCl al 1M. Según esta afirmación y teniendo en cuenta que la densidad del HCl al 1M es de 1.02 g/mL, se calculó el volumen de HCl necesario para disolver 1g de Eudragit E-100:

$$\rho = \frac{m}{v} \text{ (8)}$$

$$v_{HCl} = \frac{7g \text{ HCl}}{1.02 \text{ g/mL}} = 6.86 \text{ mL} \text{ (9)}$$

Escalonando este resultado, para lograr la solubilización de 10 g de Eudragit E-100 deben emplearse aproximadamente 69 mL de HCl al 1M:

$$V_{HCl} = \frac{10g \times 6.86 \text{ mL}}{1g} = 68.6 \text{ mL} \text{ (10)}$$

Ahora, para obtener aproximadamente 50 g de las sales de Eudragit E-100, a partir de los dos materiales se escalonó el volumen obtenido en la ecuación 10, por medio de una regla de tres simple. En donde x es la cantidad de HCl 1M necesaria para obtener los 50 g de cada una de las sales.

$$x = \frac{50 \text{ g Eudragit E-100} \times 69 \text{ mL}}{10 \text{ g Eudragit E-100}} = 345 \text{ mL} \text{ (11)}$$

Una vez realizado el procedimiento experimental anterior, se procedió a calcular la cantidad en moles de HCl que se utilizaron en la reacción, mediante la expresión mostrada en la ecuación 12. Para esto, se tuvo en cuenta que la densidad del ácido clorhídrico al 1M es de 1.02 g/mL y que el peso molecular del mismo es de 35.46 g/mol.

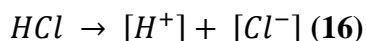
$$m = \rho \times v \text{ (12)}$$

$$m = 1.02 \frac{\text{g}}{\text{mL}} \times 69 \text{ mL} = 70.38 \text{ g HCl} \text{ (13)}$$

$$n = \frac{m}{PM} \text{ (14)}$$

$$m = 70.38 \text{ g HCl} \times \frac{1 \text{ mol HCl}}{35.46 \text{ g HCl}} = 1.98 \text{ moles HCl} \text{ (15)}$$

Por tanto, se determinó que participaron 1.98 moles de HCl en la reacción de protonación de los grupos dimetilaminoetilmetacrilato (DMAE). Ahora, considerando que en la reacción se emplearon 69 mL del ácido, se procedió a calcular el pH al cual se realizó la reacción:



$$M = \frac{\text{moles HCl}}{L \text{ soln}} \text{ (17)}$$

$$[H^+] = \frac{1.98 \text{ moles HCl}}{0.069 \text{ L}} = 28.70 \text{ M} \quad (18)$$

$$pH = -\log[H^+] \quad (19)$$

$$pH = -\log[28.70] \quad (20)$$

$$pH = -1.46$$

Por ende, es un hecho que se sometió el polímero a condiciones extremas de pH, con lo cual a una cantidad tan alta de hidrogeniones podría favorecerse otras reacciones distintas a la protonación.

Por otra parte, se calculó la cantidad de HCl necesaria para la ionización de los dos grupos DMAE por unidad monomérica, según relaciones estequiométricas, como se presenta a continuación. Para dicho cálculo se consideró que el peso molecular de un monómero de Eudragit E-100 es de 556 g/mol y que la cantidad en gramos empleada para la reacción fue de 10 g.

$$n = \frac{10 \text{ g Eudragit E-100}}{556 \text{ g Eudragit E-100/mol}} = 0.018 \text{ moles Eudragit E-100} \quad (21)$$

Luego, por medio de una regla de tres simple, y conociendo que el porcentaje de grupos DMAE en la muestra comercial en forma de pellets es de 20.88%, se procedió a calcular la cantidad en moles de Eudragit E-100 que deben ser protonados para obtener una ionización de 100%.

$$x = \frac{0.018 \text{ moles} \times 20.88\%}{100\%} = 0.0038 \text{ moles Eu E-100} \times \frac{2 \text{ moles HCl}}{1 \text{ mol Eu E-100}} = 0.0074 \text{ moles HCl} \quad (22)$$

Una vez se obtuvo la cantidad en moles de HCl, se calculó el pH al cual se debió realizar la reacción de ionización empleando la ecuación 19:

$$[H^+] = \frac{0.0074 \text{ moles HCl}}{0.069 \text{ L}} = 0.11 \text{ M} \quad (23)$$

$$pH = -\log[0.11] \quad (24)$$

$$pH = 0.96$$

Por tanto, comparando los valores de pH y los resultados de las ecuaciones 20 y 24, es un hecho que se adicionó una cantidad de HCl en exceso, que por una parte, favoreció la solubilización completa del Eudragit E-100 en el medio y la protonación de todos los grupos DMAE, pero por otro lado, también pudo ocasionar un proceso de hidrólisis adicional. A continuación, se presentan las cantidades de HCl en exceso adicionadas, tanto para el material de partida en pellets como en polvo las cuales fueron de 1.97 y 1.98 moles, respectivamente.

$$HCl_{exceso} = 1.98 \text{ moles HCl} - 0.0074 \text{ moles HCl} = 1.97 \text{ moles} \quad (25)$$

De forma análoga, se realizó el mismo procedimiento para determinar la cantidad de HCl adicionada en exceso para la reacción del Eudragit E-100 en polvo:

$$HCl_{exceso} = 1.98 \text{ moles HCl} - 0.0035 \text{ moles HCl} = 1.98 \text{ moles} \quad (26)$$

3.6 AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, le agradezco a Dios la oportunidad de estar acá hoy, a mis padres por todo el esfuerzo y sacrificio que han hecho por formarme, tanto a nivel profesional como a nivel personal, sin ellos no sería quién hoy soy. También, le agradezco a mi hermana porque me ha apoyado siempre y ha sido mi mejor compañía.

Por otra parte, le agradezco a la universidad Icesi por ser el medio que me permitió una formación profesional de alta calidad. A mi tutor Constain Salamanca por guiarme y corregirme aunque en muchas ocasiones fuera una labor difícil. A mi cotutor Cristhian Yarce por su acompañamiento. Al profesor Álvaro Barrera por su ayuda. Y especialmente a Juan Diego Echeverri, por ser un gran apoyo para mí en la realización de este proyecto.

De igual forma, agradezco a Valeria Niño, Vanitty López y Kevin Delgado por ser un apoyo incondicional, tanto a lo largo de mi carrera como a nivel de mi vida personal. Finalmente, agradezco a todos mis familiares, compañeros, amigos, y en general a las personas que se cruzaron en mi camino estos años de formación, porque sé que aportaron cosas muy positivas para mi vida.

3.7 REFERENCIAS

Augsburger, L. L., & Hoag, S. W. (2008). *Pharmaceutical dosage forms. Tablets*. (Tercera ed).

Boca ratón: Informa Healthcare USA.

- de Souza, T. P., Martínez-Pacheco, R., Gómez-Amoza, J. L., & Petrovick, P. R. (2007). Eudragit E as excipient for production of granules and tablets from phyllanthus niruri L spray-dried extract. *AAPS PharmSciTech*, 8(2), E54–E60. <https://doi.org/10.1208/pt0802034>
- Evonik. (2015). EUDRAGIT® E 100, EUDRAGIT® E PO and EUDRAGIT® E 12,5, (July), 1–6.
- Joshi, M. (2013). Role of Eudragit in targeted drug delivery. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 5(2), 58–62. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328344f424>
- Leiton, Y. M. (2012). Evaluación del método de secado por ventana de refractancia en pulpa de guayaba (Psidium guajava). *Evaluación Del Método de Secado Por Ventana de Refractancia En Pulpa de Guayaba*, 97. Retrieved from <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/bitstream/10893/9323/1/CB-0472478.pdf>
- Lira de Sá Barrero, L. C. (2009). *Utilidad de algunos copolímeros acrílicos para el control de liberación de ... - Livia Cristina Lira de Sá Barreto - Google Libros*. (Universidad de Santiago de Compostela, Ed.). Santiafo de compostela. Retrieved from https://books.google.com.co/books?id=sJi_t9m0IIEC&pg=PA143&dq=utilidad+de+algunos+polímeros+sinteticos+barreto&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjJvcTK57jeAhWu1lkKHe6aBrIQ6AEIKTAA#v=onepage&q=utilidad de algunos polímeros sinteticos barreto&f=false
- Moustafine, R. I., Kemenova, V. A., & Van Den Mooter, G. (2005). Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with sodium alginate. *International Journal of Pharmaceutics*, 294(1–2), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.01.029>
- Nindo, C. I., & Tang, J. (2007). Refractance window dehydration technology: A novel contact drying method. *Drying Technology*, 25(1), 37–48. <https://doi.org/10.1080/07373930601152673>
- Rudawska, A., & Jacniacka, E. (2009). Analysis for determining surface free energy uncertainty by the Owen-Wendt method. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. <https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2008.09.008>
- Salamanca, C. H., Castillo, D. F., Villada, J. D., & Rivera, G. R. (2017). 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. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.097>

Skoog, D. A., Holler, F. J., Crouch, S. R., Cervantes González, S., & Anzures, M. B. (2008). *Principios de análisis instrumental* (Sixth edit). Cengage Learning. Retrieved from <https://books.google.com.co/books?id=7FOyZbb7q8UC&dq=skoog,+holler+crouch&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjI66XViNzeAhVGMawKHXIHC5MQ6AEILDAA>

Socrates, G. (2007). *Infrared and raman characteristic group frequencies : tables and charts*. (Third edition). London: John Wiley & Sons. Retrieved from [https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=LDoAAjMnwEIC&oi=fnd&pg=PP21&dq=symmetric+and+asymmetric+stretching+of+the+ester+groups&ots=Cp3YW0MwjM&sig=rxU7PPIYBUsw_h9BTgKbamTOHD0#v=onepage&q=symmetric and asymmetric stretching of the ester gro](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=LDoAAjMnwEIC&oi=fnd&pg=PP21&dq=symmetric+and+asymmetric+stretching+of+the+ester+groups&ots=Cp3YW0MwjM&sig=rxU7PPIYBUsw_h9BTgKbamTOHD0#v=onepage&q=symmetric+and+asymmetric+stretching+of+the+ester+gro)

Thakral, S., Thakral, N. K., & Majumdar, D. K. (2013). Eudragit®: a technology evaluation. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(1), 131–149. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.736962>

Wen, H., & Parker, K. (2013). *Oral controlled release formulation design and drug delivery : theory to practice*. New Jersey: Wiley.

Yarce, C. J., Pineau, D., Correa, C. E., & Salamanca, C. H. (2016). Relationship between surface properties and in vitro drug release from compressed matrix containing an amphiphilic polymer material. *Pharmaceuticals*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/ph10010015>