

**ESTUDIO TERMODINÁMICO DEL FENÓMENO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL  
POLÍMERO CLORHIDRATO DE EUDRAGIT® E-100 Y EL SUSTRATO 5H-  
DIBENZ[B,F]AZEPINE-5-CARBOXAMIDE EN MEDIO ACUOSO, UTILIZANDO  
EL MODELO DE PSEUDO-FASES POLIMÉRICAS.**

**DANIELA CADENA HERRERA**

**UNIVERSIDAD ICESI  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES  
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
SANTIAGO DE CALI, VALLE  
2014**

**ESTUDIO TERMODINÁMICO DEL FENÓMENO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL  
POLÍMERO CLORHIDRATO DE EUDRAGIT® E-100 Y EL SUSTRATO 5H-  
DIBENZ[B,F]AZEPINE-5-CARBOXAMIDE EN MEDIO ACUOSO, UTILIZANDO  
EL MODELO DE PSEUDO-FASES POLIMÉRICAS.**

**DANIELA CADENA HERRERA**

**PROYECTO DE TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO  
DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

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

**UNIVERSIDAD ICESI  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES  
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
SANTIAGO DE CALI, VALLE  
2014**

## TABLA DE CONTENIDO

LISTADO DE TABLAS .....	6
LISTADO DE GRÁFICOS .....	7
1. RESUMEN .....	8
2. ABSTRACT .....	9
3. INTRODUCCIÓN .....	10
4. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO .....	12
4.1 Planteamiento y justificación del problema de investigación .....	12
4.2 Marco teórico.....	13
4.2.1 Estado del arte .....	13
4.2.2 Aspectos generales de los sistemas poliméricos .....	13
4.2.3 Importancia de los polímeros modificados hidrofóbicamente (PHM).....	14
4.2.4 Modelo de las pseudo-fases poliméricas.....	16
4.2.5 Técnica de Ultrafiltración y Estudios de Reparto .....	19
4.2.6 Los Eudragit®: Generalidades .....	20
4.2.7 Eudragit® E-100 .....	21
4.2.8 Propiedades fisicoquímicas del sustrato seleccionado para el estudio .....	22
5. OBJETIVOS .....	23
5.1 Objetivo general .....	23
5.2 Objetivos específicos .....	23
6. METODOLOGÍA.....	24
6.1 PROCEDIMIENTO .....	24
6.1.1 <i>Obtención de los parámetros de validación para la cuantificación del sustrato apolar 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide por espectrofotometría ultravioleta (UV)</i> .....	24
6.1.1.1 Materiales y Equipos .....	24
6.1.1.2 Preparación de sistemas buffer .....	24
6.1.1.4 Obtención de linealidad .....	25
6.1.1.5 Obtención de Repetibilidad .....	25
6.1.1.6 Precisión intermedia .....	26
6.1.2 Estudios de reparto por medio de la técnica de ultrafiltración .....	26
6.1.2.1 Materiales y equipos.....	26
6.1.2.2 Estudio de reparto .....	26
6.1.2.3 Determinación de porcentajes de retención (%R) .....	28

6.1.2.4 Determinación de las constantes de equilibrio y energías libres de transferencia del proceso .....	29
6.1.3 Metodología utilizada .....	30
7. RESULTADOS .....	33
7.1 Obtención de los parámetros de validación para la cuantificación del sustrato apolar 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide por espectrofotometría de ultravioleta (UV).....	33
7.1.2 Selectividad .....	33
7.1.3 Linealidad .....	34
7.1.4 Repetibilidad.....	34
7.1.5 Precisión intermedia .....	35
7.2 Estudios de Reparto por medio de la técnica de Ultrafiltración .....	35
7.2.1 Determinación de los porcentajes de retención (%R) .....	36
7.2.2 Determinación de las constantes de equilibrio y energías libres de transferencia del proceso .....	38
8. DISCUSIÓN .....	45
8.1.1 Selectividad .....	45
8.1.2 Linealidad .....	46
8.1.3 Repetibilidad.....	46
8.1.4 Precisión intermedia .....	46
8.2 Reparto, Retención, Constantes de equilibrio Ks, Kx y energías libres de transferencia .....	47
9. CONCLUSIONES.....	51
10. RECOMENDACIONES .....	52
11. BIBLIOGRAFÍA .....	53
ANEXO 1. Preparación de sistemas buffer a diferentes valores de pH (3.0, 5.0, 7.0, 9.0 y 10.0) con fuerza iónica de 0.15 mol L <sup>-1</sup> .....	55
ANEXO 2. Obtención de los parámetros de validación para la cuantificación del sustrato apolar 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide por espectrofotometría ultravioleta (UV). .....	58
Selectividad .....	58
Linealidad .....	59
Repetibilidad.....	65
Precisión intermedia.....	66

## LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Conformación extendida del polímero en solución acuosa.....	15
Figura 2. Forma ovillada del polímero en solución acuosa.....	15
Figura 3. Concentración de sustrato en pseudo-fase polimérica en función de la concentración de sustrato en la fase acuosa.....	18
Figura 4. Representación esquemática del proceso de ultrafiltración.....	19
Figura 5. Representación gráfica del perfil de retención en función de Ct.....	20
Figura 6. Estructura Química del copolímero del Eudragit E®-100.....	21
Figura 7. Estructura química del sustrato.....	22
Figura 8. Ilustración del proceso de ultrafiltración.....	27
Figura 9. Celda de ultrafiltración Amicon®.....	27
Figura 10. Espectros de absorción del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en los medios escogidos para el estudio.....	58

## LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Matriz de marco lógico .....	30
Tabla 2. Valores de pH obtenidos para cada sistema buffer preparado .....	33
Tabla 3. Ecuaciones de la regresión lineal de las curvas de calibración obtenidas para la cuantificación del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en los sistemas solvente .....	34
Tabla 4. Reparto, constantes ( $K_s$ , $K_x$ ) y energías libres de transferencia ( $\Delta\mu^\circ$ ) del sustrato de interés desde la fase acuosa hacia la pseudo-fase polimérica a pH 3.0 a 25.0°C.....	39
Tabla 5. Reparto, constantes ( $K_s$ , $K_x$ ) y energías libres de transferencia ( $\Delta\mu^\circ$ ) del sustrato de interés desde la fase acuosa hacia la pseudo-fase polimérica a pH 5.0 a 25.0°C.....	41
Tabla 6. Reparto, constantes ( $K_s$ , $K_x$ ) y energías libres de transferencia ( $\Delta\mu^\circ$ ) del sustrato de interés desde la fase acuosa hacia la pseudo-fase polimérica a pH 7.0 a 25.0°C.....	42
Tabla 7. Reparto, constantes ( $K_s$ , $K_x$ ) y energías libres de transferencia ( $\Delta\mu^\circ$ ) del sustrato de interés desde la fase acuosa hacia la pseudo-fase polimérica a pH 9.0 a 25.0°C.....	43
Tabla 8. Reparto, constantes ( $K_s$ , $K_x$ ) y energías libres de transferencia ( $\Delta\mu^\circ$ ) del sustrato de interés desde la fase acuosa hacia la pseudo-fase polimérica a pH 10,0 a 25.0°C.....	44
Tabla 9. Curvas de calibración promedio del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide para la determinación de la linealidad en los sistemas buffer .....	59
Tabla 10. Curva de calibración promedio del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide para la determinación de la linealidad en agua .....	59
Tabla 11. Evaluación de repetibilidad en diferentes medios.....	65
Tabla 12. Precisión intermedia obtenida para 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en agua .....	66
Tabla 13. Evaluación de la precisión intermedia obtenida de 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en buffer pH 7.0.....	67
Tabla 14. Evaluación de la precisión intermedia obtenida de 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en buffer pH 10.0.....	67

## LISTADO DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Retención del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en ausencia del material polimérico clorhidrato de Eudragit® E-100 en diferentes medios acuosos.....	36
Gráfico 2. Retención del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en presencia del material polimérico clorhidrato de Eudragit® E-100 en soluciones acuosas ajustadas a pH 3.0, 5.0, 7.0, 9.0 y 10.0 .....	37
Gráfico 3. Retención del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide entre fase acuosa y microentornos hidrofóbicos formados por el clorhidrato de Eudragit® E-100 en diferentes sistemas buffer.....	37
Gráfico 4. Reparto del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide entre fase acuosa y microentornos hidrofóbicos a pH 3,0 a 25.0°C. ....	38
Gráfico 5. Reparto del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide entre fase acuosa y microentornos hidrofóbicos a pH 5,0 a 25.0°C. ....	41
Gráfico 6. Reparto del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide entre fase acuosa y microentornos hidrofóbicos a pH 7,0 a 25.0°C. ....	42
Gráfico 7. Reparto del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide entre fase acuosa y microentornos hidrofóbicos a pH 9,0 a 25.0°C. ....	43
Gráfico 8. Reparto del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide entre fase acuosa y microentornos hidrofóbicos a pH 10,0 a 25.0°C. ....	44
Gráfico 9. Curva de calibración promedio obtenida para el sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en buffer pH 3.0.....	60
Gráfico 10. Curva de calibración promedio obtenida para el sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en buffer pH 5.0.....	60
Gráfico 11. Curva de calibración promedio obtenida para el sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en buffer pH 7.0.....	61
Gráfico 12. Curva de calibración promedio obtenida para el sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en buffer pH 9.0.....	61
Gráfico 13. Curva de calibración promedio obtenida para el sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en buffer pH 10.0.....	62
Gráfico 14. Curva de calibración promedio obtenida para el sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide en agua. ....	62

## 1. RESUMEN

Este trabajo hace parte de un proyecto de investigación de gran amplitud, el cual se ha concentrado en la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de sistemas poliméricos anfífilos en solución acuosa, con el fin de evaluar su potencial aplicación como novedosos sistemas matriciales capaces de establecer interacciones específicas con sustratos apolares, y de esta manera poder contribuir a la mejora de las características fisicoquímicas de estos. Puntualmente, en esta investigación, se evaluó el grado de asociación ocurrido entre el material polimérico clorhidrato de Eudragit® E-100 y el sustrato apolar 5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, utilizando la técnica de ultrafiltración y empleando el modelo de las pseudo-fases poliméricas. Esta técnica consiste en un proceso de filtración normal, donde una membrana de corte permite el paso exclusivo del solvente y el sustrato no retenido por el sistema polimérico, cuyo parámetro de medida experimental se puede expresar en términos de porcentaje de retención (%R), a partir de una relación entre cantidad de sustrato adicionada y cantidad de sustrato ultrafiltrado. Para ello, se utilizó una celda de ultrafiltración provista de una membrana de celulosa con tamaño de poro de 30000 Daltons, por donde se forzó el paso de solvente y sustrato no retenido con la aplicación de 30 psi de presión con nitrógeno líquido (N<sub>2</sub>), en presencia de agitación continua. Estos estudios de reparto fueron realizados a diferentes valores de pH (3.0, 5.0, 7.0, 9.0 y 10.0), 25.0°C de temperatura, en presencia y ausencia de polímero. Los ensayos fueron realizados en soluciones acuosas ajustando pH con ácido clorhídrico e hidróxido de sodio, y en sistemas buffer a pH 3.0, 5.0, 7.0, 9.0 y 10.0, cada uno con fuerza iónica 0.15 mol L<sup>-1</sup>. Se encontraron incrementos en los valores de retención del sustrato en presencia del polímero a valores de pH básicos (9.0 y 10.0), sin embargo se observó que los porcentajes de asociación obtenidos con el modelo utilizado alcanzan un valor máximo de 40% aproximadamente, lo cual no resulta ser considerable. Estos resultados indican que el clorhidrato de Eudragit® E-100 no consigue establecer mecanismos de asociación con el sustrato apolar de referencia para este estudio en disolución acuosa.

**Palabras claves:** clorhidrato de Eudragit® E-100, ultrafiltración, modelo de las pseudo-fases poliméricas, estudio de reparto.

## 2. ABSTRACT

This work is part of a research project of high amplitude, which has focused on the characterization of the physicochemical properties of amphiphilic polymer systems in aqueous solution, in order to evaluate their potential application as novel matrix systems capable of establishing specific interactions with apolar substrates and thus be able to contribute to the improvement of the physicochemical characteristics of these. Specifically, in this study, the degree of association occurred between the polymeric material hydrochloride Eudragit® E- 100 and the substrate apolar 5H - dibenz [ b , f ] azepine -5 -carboxamide was evaluated , using the ultrafiltration technique and the pseudo-polymeric phases model. This technique involves a process of normal filtration , where cut-off membrane allows exclusive pass of the solvent and the substrate is not retained by the polymer system , the experimental parameter of measurement can be expressed in terms of percent retention ( % R ) , from a relationship between amount of added substrate and amount of ultrafiltrate substrate. For this, an ultrafiltration cell fitted with a cellulose membrane with a pore size of 30,000 Daltons, through which the passage of solvent and substrate held with the application of 45 psi pressure , in the presence of forced continuous stirring is used . These studies were performed to cast different pH values (3.0, 5.0, 7.0, 9.0 and 10.0) , 25.0 ° C temperature , in the presence and absence of polymer . The tests were conducted in aqueous solutions by adjusting pH with hydrochloric acid and sodium hydroxide and buffer systems at pH 3.0, 5.0, 7.0, 9.0 and 10.0, each with ionic strength of 0.15 mol L<sup>-1</sup>. Considerable differences in the retention of the substrate in the presence of polymer at basic pH values (9.0 and 10.0) was found, however it was observed that the association rates are very low in all cases evaluated. These results indicate that the hydrochloride Eudragit® E-100 fails to establish mechanisms association with the apolar substrate used in this study in aqueous solution.

**Keywords:** hydrochloride Eudragit® E-100, pseudo-polymeric phases model, ultrafiltration, partition study.

### 3. INTRODUCCIÓN

Con el transcurrir del tiempo, la industria farmacéutica a nivel mundial ha venido asumiendo retos relacionados con el diseño y la formulación de diferentes formas farmacéuticas, dado que la mayoría de los fármacos presentan características fisicoquímicas desfavorables, como por ejemplo baja solubilidad acuosa o baja permeabilidad (Arnum, 2012). Esta es la razón por la cual se han venido desarrollando estrategias dirigidas al mejoramiento de estas características.

El uso de los materiales poliméricos como potenciales sistemas matriciales ha sido una de estas. Se ha encontrado que los sistemas macromoleculares modificados hidrofóbicamente constituyen una estrategia innovadora y de gran importancia para este problema, puesto que estos, al entrar en contacto con una solución acuosa tienden a auto-organizarse y adquirir diferentes conformaciones (extendida y ovillada) (Sepúlveda, et. al, 1986) (Salamanca, C.H, 2007). Su forma extendida se debe a que priman las repulsiones de tipo electrostático sobre las repulsiones hidrofóbicas que se dan entre la cadena lateral y el medio acuoso. Por consiguiente, cuando se da una disminución de las repulsiones electrostáticas por apantallamiento de cargas, bien sea por adición de sal, cambios en el pH o adición de un componente de carga opuesta se van a presentar efectos de ovillamiento, debido a que esa disminución lleva a que prime la repulsión hidrofóbica de la cadena lateral, y por ende a la formación de la pseudo-fase polimérica (Salamanca, C.H, 2007) (Olea, A. et. al, 1986) (Sepúlveda, L et. al, 1986). La posibilidad de que el polímero adquiriera una de las dos conformaciones, le provee una gran facilidad para asociarse con un sustrato, logrando así mejorar las características fisicoquímicas del mismo. En esto precisamente radica la importancia de los sistemas poliméricos modificados hidrofóbicamente, dado que por ejemplo los polímeros hidrofílicos que son los habitualmente utilizados en el ámbito farmacéutico no tienen la capacidad de formar los microentornos hidrofóbicos (Salamanca, 2011). Esta es la razón principal por la cual se decidió trabajar con el polímero modificado clorhidrato de Eudragit® E-100 y el sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, el cual presenta baja solubilidad acuosa y alta estabilidad química frente a los procesos habituales de degradación farmacológicos.

Dentro de este mismo contexto, y sabiendo que la formación de la pseudo-fase polimérica creada por los polímeros modificados hidrofóbicamente permite la asociación de fármacos, es importante diferenciar los mecanismos por los cuales se da esta asociación. El primero de ellos, ocurre directamente en la zona interfacial polímero-solvente, en virtud de las interacciones de tipo ion-dipolo entre ambos componentes. Por otra parte, el sustrato puede ser incorporado dentro de la pseudo-fase polimérica, debido al grado de polaridad que presentan los

fármacos. O bien, es posible que ambos mecanismos ocurran en el mismo sistema (Salamanca, C.H, 2007) (Kwon, G.S et. al, 1995) (Tanford, C, 1988).

Este tipo de asociaciones pueden ser estudiadas por medio de varias técnicas de caracterización, entre las cuales se encuentra el modelo de las pseudo-fases poliméricas, que constituye el eje central de este proyecto. En relación a esto, la presencia de un tercer componente (sustrato o fármaco apolar) genera un equilibrio termodinámico entre la fase acuosa y la pseudo-fase formada por el polímero, de esta manera el sustrato migrará o no desde el medio externo al microentorno hidrófobo. El estudio de este proceso involucra la determinación de varios parámetros termodinámicos que explican la espontaneidad o facilidad con la cual se da la transferencia del sustrato entre las fases del sistema (Salamanca, C.H, 2007).

El modelo de las pseudo-fases poliméricas puede ser aplicado experimentalmente, utilizando la técnica de ultrafiltración, la cual se define como un proceso de filtración normal, donde una membrana de corte permite el paso exclusivo de solvente y sustrato no retenido por el sistema polimérico (Sepúlveda, L, 1986) (Barraza, R.G et. al, 2005).

Con base en la información anterior, se fundamentó el presente trabajo que tiene como finalidad la búsqueda de nuevos excipientes que intervengan de manera favorable sobre las características fisicoquímicas de los fármacos, además de su posible potencialidad como sistemas en formulaciones de liberación modificada.

Se definió como objetivo general estudiar el mecanismo de asociación dado entre el sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide apolar en medio acuoso y el clorhidrato de Eudragit® E-100 bajo condiciones de pH, fuerza iónica y temperatura, utilizando la técnica de ultrafiltración y empleando el modelo de las pseudo-fases poliméricas.

## 4. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO

### 4.1 Planteamiento y justificación del problema de investigación

En los últimos años, la industria farmacéutica ha centrado su atención en la búsqueda continua de mejores herramientas dirigidas a la obtención de fármacos que proporcionen una ganancia terapéutica más apropiada para los usuarios. Con ello, se han identificado las necesidades del sector, las cuales se basan principalmente en las características fisicoquímicas desfavorables que presentan la mayoría de principios activos, tales como baja solubilidad acuosa o baja permeabilidad que son de gran importancia en términos biofarmacéuticos.

Bajo este contexto, el uso de materiales poliméricos como matrices farmacéuticas ha contribuido en gran manera a este problema. En la actualidad, los polímeros modificados hidrofóbicamente (PHM) se han convertido en novedosos sistemas excipientes de medicamentos, gracias a su potencial propiedad de anfifilicidad y la capacidad de sufrir modificaciones al agregar grupos hidrófobos, lo cual le permite asociarse por varios mecanismos a un sustrato o fármaco apolar al establecer interacciones favorables (electrostáticas o hidrófobas), las cuales van a primar dependiendo de las condiciones del medio. De esta manera, el sistema polimérico logrará mejorar las características fisicoquímicas del fármaco, como lo es su solubilidad acuosa.

Los Eudragit® hacen parte de esta clase de polímeros y se han venido reconociendo por su potencial aplicación como materiales funcionales en sistemas de liberación modificada. Sin embargo, existe un alto desconocimiento sobre el comportamiento de estos sistemas poliméricos en disolución. Es por esto que esta investigación radica principalmente en la caracterización del comportamiento fisicoquímico del clorhidrato de Eudragit® E-100 con fármacos de baja solubilidad acuosa, y de esta manera conocer su descripción termodinámica. En relación a esto, se espera que el sistema polimérico logre asociar sustratos por medio de interacciones específicas con las pseudo-fases poliméricas formadas, y así contribuir al mejoramiento de las características fisicoquímicas del sustrato apolar 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide. Se generará información útil para la etapa de pre-formulación con la cual se espera conocer sobre el mecanismo de este material polimérico como matriz farmacéutica dirigida al mejoramiento de las características fisicoquímicas de una amplia variedad de componentes, y con ello, al mejoramiento de diferentes procesos farmacotécnicos y biofarmacéuticos.

## **4.2 Marco teórico**

### **4.2.1 Estado del arte**

Los polímeros Eudragit® han sido estudiados por su potencial aplicación como materiales útiles en la formulación de sistemas de liberación modificada y se ha venido publicando información al respecto (Evonik, technical information) (Lira, C, 2009). Sin embargo, en relación a la caracterización de su comportamiento fisicoquímico en disolución por medio de estudios de asociación existe un alto desconocimiento. La propuesta de investigación radica en caracterizar fisicoquímicamente el material polimérico clorhidrato de Eudragit®E-100 en diferentes medios acuosos, y de esta manera conocer su comportamiento como sistema excipiente dentro de las formulaciones. En este sentido, se espera que el polímero anfílico genere nano y microagregados hidrofóbicos en medio acuoso, en virtud de la capacidad que tiene para auto-organizarse, poder asociar sustratos farmacológicos por medio de interacciones con las pseudo-fases poliméricas; y así, contribuir a la mejora de las características fisicoquímicas del sustrato 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide. Bajo este contexto, se evidenciará la potencial aplicación del material polimérico de interés para este estudio como posible matriz farmacéutica capaz de mejorar las características de sustratos apolares, y con ello un mejoramiento en procesos biofarmacéuticos.

### **4.2.2 Aspectos generales de los sistemas poliméricos**

Un polímero es definido como una macromolécula constituida por unidades repetitivas, denominadas monómeros (Billmeyer, F, 2004). Estos, se unen entre sí de diferentes maneras por medio de un proceso de polimerización que define la longitud de la cadena. Si el polímero se forma con monómeros iguales, se denominan homopolímeros; pero si por el contrario, se unen diferentes monómeros para formarlo, este recibe el nombre de copolímero, que a su vez se puede subclasificar según la distribución secuencial de los comonómeros, como aleatorios, alternantes y en bloque (Billmeyer, F, 2004). Entre sus características más comunes, se destaca el alto peso molecular, aunque este puede variar dependiendo de la longitud de las cadenas del polímero.

Dada la importancia que tienen los polímeros dentro de las industrias y el sector económico, es requisito indispensable conocer sus propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas para su correcta utilización (González, M, 1997). Dentro de este mismo contexto, las más destacadas son las térmicas, mecánicas, ópticas y la más importante dentro su aplicabilidad como materia prima para la fabricación de diferentes formas farmacéuticas es la solubilidad, la cual se encuentra relacionada directamente con las interacciones intermoleculares que presentan las cadenas de

los materiales, y dependiendo de qué tan fuertes sean podrá o no el disolvente interactuar con los grupos funcionales de la macromolécula (González, M, 1997).

De este modo, se ha comprobado que los polímeros que contienen en su cadena grupos carboxilo, hidroxilo, amidas o sulfónicos tienen gran capacidad para interactuar favorablemente con el agua, por medio de enlaces de hidrogeno o por fuerzas ion-dipolo cuando estos se encuentran cargados (Jones, D, 2004). Los sistemas macromoleculares que se han venido implementando como potenciales matrices farmacéuticas son los de tipo iónico. Estos, presentan una fracción significativa de cargas en la cadena principal polimérica y esta es la razón por la que normalmente se denominan polielectrolitos o poliones (Olea, A.F et.al, 1989). Así mismo, se pueden clasificar según la carga como aniónicos, catiónicos o anfóteros (Olea, A.F et.al, 1989).

Por otro lado, es importante mencionar que dichos sistemas poliméricos nombrados anteriormente pueden sufrir modificaciones en las cadenas laterales poliméricas al adicionar grupos funcionales hidrofóbicos, de esta manera se obtendrán poliones con mayores propiedades anfipáticas, dentro de las cuales se destaca la capacidad para formar sistemas nano y micro heterogéneos, similares a las micelas. Este comportamiento ocurre debido a una auto-organización por parte de macromolécula cuando se encuentra en solución acuosa, puesto que se generan diferentes tipos de interacciones moleculares que desencadenan en diferentes conformaciones estructurales (Tanford, C, 1988).

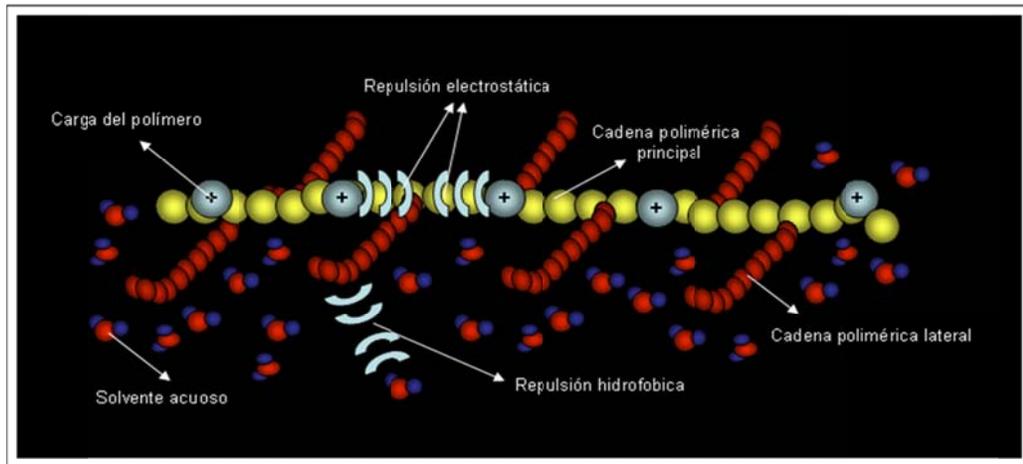
De esta manera se fundamenta la gran aplicabilidad que tienen algunos polímeros en este campo como potenciales excipientes de diferentes formas farmacéuticas, y su gran poder para mejorar la solubilidad acuosa de muchos fármacos (Jones, D, 2004). Así mismo, debe tenerse en cuenta que para que los materiales poliméricos puedan ser utilizados como matrices farmacéuticas es fundamental también que estos le proporcionen un grado de bio-compatibilidad a la preparación farmacéutica (Jones, D, 2004), para que de esta manera los agentes farmacológicos encuentren una estabilidad química y biológica dentro de la formulación (Olea, A.F et. al, 1989).

#### **4.2.3 Importancia de los polímeros modificados hidrofóticamente (PHM)**

Los polímeros modificados hidrofóticamente (PHM) son definidos como sistemas macromoleculares, polielectrolitos que pueden sufrir modificaciones, al adicionar grupos hidrófobos a sus cadenas laterales (Barraza, R.G, et. al, 2004) (Salamanca C.H, 2007).

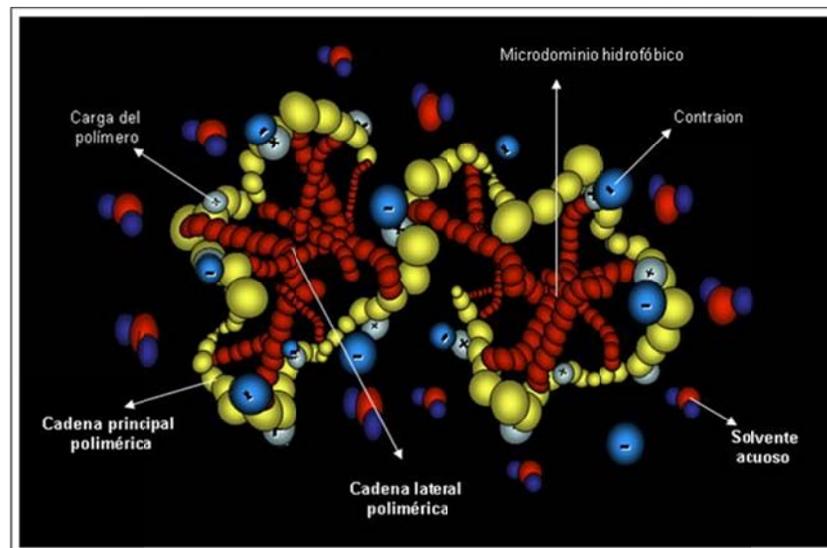
Teniendo en cuenta lo anterior, los PHM al entrar en contacto con soluciones acuosas, tienden a auto-organizarse y adquirir diferentes conformaciones, las cuales ocurren en virtud de cambios en el medio (pH, fuerza iónica). De esta

manera, el polímero podrá encontrarse en su forma extendida gracias a que priman las repulsiones electrostáticas de la cadena principal sobre las repulsiones hidrofóbicas entre las cadenas laterales y el medio acuoso, tal como se muestra en la figura 1 (Salamanca, C.H, 2007) (Olea, A.F et. al, 1989).



**Figura 1.** Conformación extendida del polímero en solución acuosa (Salamanca, C.H, 2011)

Por consiguiente cuando se da una disminución de las repulsiones electrostáticas por apantallamiento de cargas, bien sea por adición de sal, cambios en el pH o adición de un componente de carga opuesta, se van a presentar efectos de ovillamiento, las repulsiones hidrofóbicas de la cadena lateral primarán sobre las electrostáticas, y se tendrá como producto final la formación de la pseudo-fase polimérica (Lorenzo, C.A, et. al, 2007) (Sepúlveda, L, 1986) (Salamanca, C.H, 2007).



**Figura 2.** Forma ovillada del polímero en solución acuosa (Salamanca, C.H, 2011)