

**OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL POR FTIR DE LOS
MATERIALES IONOMÉRICOS CLORHIDRATO, ACETATO Y FORMIATO
DE EUDRAGIT E-100 CON DIFERENTES GRADOS DE IONIZACIÓN.**



JUAN DAVID VILLADA MORALES

**UNIVERSIDAD ICESI
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
SANTIAGO DE CALI
2015**

**OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL POR FTIR DE LOS
MATERIALES IONOMÉRICOS CLORHIDRATO, ACETATO Y FORMIATO
DE EUDRAGIT E-100 CON DIFERENTES GRADOS DE IONIZACIÓN.**

JUAN DAVID VILLADA MORALES

**Proyecto de Grado para optar al título de Químico y Químico
Farmacéutico**

**Director: Giovanni Rojas Jimenez, Ph.D
Codirector: Constain Hugo Salamanca, Ph.D**

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

2015

Contenido

Resumen	4
Abstract.....	5
Introducción	6
Descripción del proyecto.....	8
Planteamiento de la pregunta o problema de investigación y su justificación en términos de necesidades y pertinencia.	8
Marco teórico y estado del arte	9
Sistemas Poliméricos.	9
Espectroscopía de infrarrojo.	11
Calorimetría diferencial de barrido.	12
Sistemas poliméricos como matrices farmacéuticas.	13
Interacción fármaco polímero (Eudragit®).	18
Impacto ambiental	20
Objetivos	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos	21
Metodología.	22
Síntesis del Ionómero.....	22
Determinación de grupos DMEAE ionizables.	22
Síntesis del ionómero.	22
Liofilización del ionómero	23
Determinación de Grupos Dimetilaminoetil	23
Determinación de Grupos Ácido Metacrílico	24
Caracterización por Espectroscopia de Infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR).....	24
Caracterización térmica mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	
24	
Estandarización de la Metodología.....	24
Determinación de la Tg de los materiales sintetizados con ácido acético y fórmico.	25
Determinación de la Tg de los materiales sintetizados con ácido clorhídrico.	25
Matriz Marco Lógico.....	26

Resultados y discusión	28
Estudios preliminares	28
Síntesis de los ionómeros clorhidrato, formiato y acetato de Eudragit	30
Determinación de grupos ionizables.	33
Caracterización estructural por FTIR.....	36
Caracterización térmica por DSC	44
Conclusiones	53
Recomendaciones	54
Referencias.....	55

Contenido de Ilustraciones

Ilustración 1. Estructura del Eudragit E -100.....	10
Ilustración 2. Representación de una cadena extendida de un polímero iónico (catiónico) en solución (Salamanca, 2007).	10
Ilustración 3. Representación de las posibles estructuras o agregados de polímeros iónicos en solución (Salamanca, 2007).....	11
Ilustración 4. Tipos de vibración Molecular (Universidad Del Pais Vasco, 2006)	12
Ilustración 5. Transiciones observables en un termograma (Schulken, Boy R.E, & Cox, 1964)	13
Ilustración 6. Mecanismos para mejorar la solubilidad de un principio activo (Kawakami, 2012).	15
Ilustración 7. Liberación modificada por la acción de polímeros iónicos (Kindermann, Matthée, Strohmeyer, Frank, & Breitzkreutz, 2011).	17
Ilustración 8. Polímeros Eudragit®.....	18
Ilustración 9. Sal de Eudragit E-100.....	18
Ilustración 10. Interacciones no covalentes entre el Eudragit E-100 y la ampicilina.	19
Ilustración 11. Determinación de Grupos DMAE en el polímero comercial... ..	28
Ilustración 12. Determinación de grupos DMAE en clorhidrato de Eudragit dializado.....	29
Ilustración 13. Determinación de ácidos carboxílico presentes en la muestra de clorhidrato de Eudragit dializada y con exceso de HCl.	30
Ilustración 14. Reacción de formación de las sales de clorhidrato de Eudragit E-100 a tiempo 0 (izquierda) 1 día después (derecha).	31

Ilustración 15. Formación del ionómero de Eudragit E-100	32
Ilustración 16. Disolución de los ionómeros de Eudragit E-100. Imagen modificada de (Baena, 2011)	32
Ilustración 17. Determinación de grupos DMAE y ácido carboxílico de los polímeros sintetizados.	34
Ilustración 18. Mecanismo de hidrólisis de un monómero catalizada por ácido	35
Ilustración 19. Interacción intramolecular de auto-catálisis del grupo DMAE protonado.....	36
Ilustración 20. Espectro FTIR del Eudragit E-100 sin modificar.....	37
Ilustración 21 Espectros Infrarrojo de los materiales ionoméricos preparados con ácido Clorhídrico	39
Ilustración 22. Efecto de la cantidad de ácido clorhídrico sobre las señales dimetilamino.....	40
Ilustración 23. Espectros Infrarrojo de los materiales ionoméricos preparados con ácido fórmico.....	41
Ilustración 24. Efecto de la cantidad de ácido fórmico sobre las señales dimetilamino.....	42
Ilustración 25. Espectros Infrarrojo de los materiales ionoméricos preparados con ácido acético.	42
Ilustración 26.Efecto de la cantidad de ácido acético sobre las señales dimetilamino.....	43
Ilustración 27. Termograma Eudragit E-100 comercial.....	44
Ilustración 28. Formación del anhídrido cíclico en Eudragit E-100	45
Ilustración 29. Termogramas obtenidos por DSC convencional para los materiales preparados con ácido clorhídrico	46
Ilustración 30. Termograma de EuCl 75 primer ciclo etapa de calentamiento.	46
Ilustración 31. Flujos de calor empleados para EuCl75.....	47
Ilustración 32. Termograma de MDSC para EuCl75.....	47
Ilustración 33. Termogramas obtenidos por MDSC para los materiales preparados con ácido clorhídrico.....	48
Ilustración 34. Interacciones intermoleculares e intramoleculares presentes en los ionómeros sintetizados con ácido clorhídrico.....	49
Ilustración 35. Termogramas obtenidos para los ionómeros preparados con ácido fórmico.....	49
Ilustración 36. Interacciones intermoleculares e intramoleculares presentes en los ionómeros sintetizados con ácido fórmico.....	50
Ilustración 37. Termogramas obtenidos para los ionómeros preparados con ácido acético.....	51

Contenido de Tablas

Tabla 1. Cantidad de ácido adicionado para alcanzar el grado de ionización deseado.	22
Tabla 2. Marco Lógico	26
Tabla 3. Porcentajes de grupos DMAE y ácido carboxílico de los ionómeros sintetizados.....	33
Tabla 4. Comparación señales de IR presentes en algunos artículos y las encontradas durante la parte experimental.....	38
Tabla 5. Relación Hidrólisis vs Propiedades térmicas.	52

RESUMEN

En este proyecto se determinaron las características estructurales y térmicas de las sales de clorhidrato, formiato y acetato de Eudragit E-100 con el fin de determinar el efecto del porcentaje de ionización y el tipo de contracción en las propiedades antes mencionadas. Inicialmente se realizó la obtención del polímero mediante una nueva técnica que se comparó con una previamente estandarizada en el laboratorio. Posteriormente se determinó la cantidad de grupos dimetilamino y ácido carboxílico presentes en cada uno de los materiales y se encontró una tendencia a aumentar la hidrólisis con la fuerza del ácido y la cantidad del mismo. Por otro lado, se analizaron las sales de los polímeros formadas mediante espectroscopia de FTIR, en la que se constató la presencia de puentes salinos en los materiales preparados con ácido clorhídrico y fórmico, mientras que no hubo evidencia suficiente para detallar el tipo de interacción que presenta el ácido acético. Estos resultados se comprobaron mediante análisis de DSC y se determinó que los puentes salinos del ácido clorhídrico son a nivel intramolecular, mientras que en el ácido fórmico y el ácido acético las interacciones son intermoleculares.

ABSTRACT

This research analyze the structure and the thermic behavior of chlorhydrate, formate, and acetate of Eudragit E-100 in order to determine the effect of the ionization degree and counterion on the properties previously mentioned. To do so, the ionomeric materiales were synthesized using a modified methodology, the results were compared with previously standardized methodology. Later on the percentage of dimethylamine and carboxylic acid groups present on all the ionomers were found using a potentiometric titration. The results showed a tendency of the esters group to hydrolyze more with the increase of the acid and the strength of it. Furthermore, the obtained materials were tested by FTIR, where newly interactions between the polymer chains were found, the spectra shows a strong presence of ionic interactions between polymer chains and the counterions, especially in the materials prepared with formic acid and with hydrochloric acid. The results obtained for the acetates were not clear about the presence of this ionic interaction, but the water solubility of this material proved its formation. These results were proven using DSC, with this technique we also found that the ionic interactions are stronger between the polymeric chains in the materials prepared with hydrochloric acid; and even stronger with the counterion in the ones prepared with acetic and formic acid.

INTRODUCCIÓN

Gran parte de la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos se centra en el descubrimiento de moléculas biológicamente activas. Antes de su comercialización, estos posibles fármacos deben pasar por una serie de estudios y análisis que buscan garantizar seguridad, eficacia y confiabilidad (Baena, 2011). El costo monetario asociado a estos estudios es de aproximadamente \$ 802 millones de dólares por molécula (Dickson & Gagnon, 2009), y el éxito, medido como la probabilidad de que salga al mercado, está estimado en una molécula por cada millón evaluadas (Olaya, Garcia, Torres, Ferro, & Torres, 2006). Esta problemática ha generado la necesidad de evaluar nuevos enfoques al descubrimiento y desarrollo de medicamentos de forma que permita mejorar la capacidad de éxito. Uno de estos nuevos enfoques es el desarrollo de nuevas matrices de liberación modificada (Verma, Krishna, & Garg, 2002).

Las matrices de liberación modificada nacen como solución para la baja solubilidad y permeabilidad de algunos principios activos, características que dependen de dos naturalezas altamente contrarias: la hidrofiliidad y la lipofiliidad (Salamanca, 2007). La asociación de estas matrices con el principio activo median de diversas formas sus características fisicoquímicas, permitiendo el mejoramiento de la solubilidad o la permeabilidad e incluso la modificación de la liberación del activo, logrando así no solo aumentar la probabilidad de éxito de comercialización, sino además, la reformulación de moléculas actualmente aceptadas por los organismos reguladores mundiales, lo que genera todo un *pool* de probabilidades para el galénico y para la investigación.

Ahora con el fin de continuar con el desarrollo e investigación de matrices de liberación modificada, este proyecto busca la modificación y caracterización del polímero Eudragit E-100®, un copolímero de ésteres del ácido metacrílico capaz de formar sales debido a la presencia del grupo dimetilaminoetil metacrilato, lo que además le permite obtener un comportamiento similar a la que presentan los surfactantes. La obtención del polielectrolito se hizo mediante la mezcla en agua del Eudragit® E-100 con 3 ácidos diferentes (ácido clorhídrico, acético y fórmico) a diferentes concentraciones.

Las sales obtenidas de cloruro de Eudragit E-100, acetato de Eudragit E-100 y formiato de Eudragit E-100, fueron caracterizadas mediante FTIR, potenciometría y calorimetría diferencial de barrido, con el fin de evaluar el efecto del tipo de ácido y la cantidad en las características estructurales y fisicoquímicas del polímero, y así complementar los estudios asociados a este material polimérico que se han realizado en el grupo de investigación de fisicoquímica farmacéutica en la Universidad Icesi, generando la base para

nuevos trabajos de investigación que permitan identificar sus posibles aplicaciones en el ámbito farmacéutico.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA O PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y SU JUSTIFICACIÓN EN TÉRMINOS DE NECESIDADES Y PERTINENCIA.

Es de vital importancia para la acción farmacológica de un medicamento que el principio activo se distribuya adecuadamente por el organismo, para que así el fármaco pueda actuar sobre su diana farmacológica y generar el efecto fisiológico que se espera. Es por esto que se requiere que el medicamento sea capaz de solubilizarse en el medio fisiológico y que además pueda atravesar las membranas biológicas.

En la actualidad existen distintos medicamentos, aprobados por las autoridades regulatorias, que poseen varios problemas para cumplir las dos características anteriormente nombradas (Zhang & Wilkinson, 2007). Para lograr que estos medicamentos logren su objetivo farmacológico los farmacéuticos galénicos se valen de distintas estrategias que buscan mejorar estas problemáticas, una de ellas es la adición de excipientes o matriz con la capacidad de mejorar las características fisicoquímicas del activo.

Este proyecto da continuidad a una línea de investigación que propone generar nuevos materiales poliméricos, con el fin de generar matrices reguladoras de propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de principios activos. También complementa los resultados encontrados por el grupo de fisicoquímica farmacéutica, que identifican estas sales poliméricas como coadyuvantes de la solubilidad de los principios activos de naturaleza apolar y de algunos antibióticos como es el caso de la ampicilina (Agredo & Florez, 2013).

Trabajos anteriores relacionados con la sal de clorhidrato de Eudragit E-100, han demostrado un incremento significativo en la solubilidad del fármaco ampicilina trihidratada al acomplejarla con el polímero (Agredo & Florez, 2013). Quinteros y colaboradores demostraron un incremento en la solubilidad de 7 principios activos: ácido benzoico, diclofenaco, furosemida, indometacina, mesalamina, sacarina y ácido salicílico al mezclarse con el polímero Eudragit E-100 (Quinteros, y otros, 2008). Además de mejorar la solubilidad, muchos estudios apuntan a que este polímero puede ser usado para mejorar la permeabilidad. Trabajos en los que se ha asociado el Eudragit E-100 a algunos fármacos como el enalapril maleato han resultado en un aumento de la absorción intestinal del principio activo (Ramírez-Rigo, Olivera, Rubio, & Manzo, 2014).

Si bien los estudios sobre estos complejos son amplios, la mayoría se centran en mostrar el efecto del polímero sobre la liberación o atribución de

propiedades a los fármacos con los que se asocia. Es por esto que este trabajo se diferencia de los anteriores al realizar un análisis desde el punto de vista del polímero y no del fármaco, valiéndonos de metodologías analíticas, térmicas y espectroscópicas.

Este trabajo responde de forma clara cuál es el efecto de la formación del polielectrolito de Eudragit E-100 y lo relaciona con el efecto generado por el ácido con el que se produce y con la cantidad de grupos ionizados o ionizables en su estructura. Esto con la finalidad de responder a la pregunta ¿Qué influencia tiene en las características estructurales y térmicas de la sal del polímero Eudragit E-100 la adición de diferentes ácidos (clorhídrico, acético y fórmico) a diferentes concentraciones?

MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

Sistemas Poliméricos.

Un polímero es una molécula de alto peso molecular, la cual se forma de unir pequeñas unidades repetitivas denominadas monómeros (Bruice, 2008) . Los polímeros pueden dividirse o clasificarse de varias maneras. Para empezar, las estructuras poliméricas pueden dividirse según su forma de obtención en: biopolímeros si son obtenidos de la naturaleza, polímeros sintéticos si se obtienen mediante síntesis química o semisintéticos si son resultado de la modificación química de polímeros naturales. De igual forma pueden dividirse según la naturaleza y orden de su estructura repetitiva como homopolímero, si su unidad repetitiva está compuesta de un solo monómero y copolímero, si su unidad repetitiva se compone de dos o más monómeros. En el caso de los copolímeros, estos se pueden subclasificar como aleatorios, en orden o en bloque según la organización de la secuencia repetitiva (Painter & Coleman, 1997).

Por último, los polímeros pueden ser clasificadas como iónicos (catiónicos y aniónicos) o no iónicos, esto según la capacidad de sus monómeros de ionizarse en diferentes medios. Debido a esto en muchos casos también se denominan polielectrolitos. (Olea & Thomas, 1989).

Eudragit E-100 es un copolímero sintético en bloque de derivados del ácido metacrílico (USP-NF 25), basado en los monómeros de dimetil aminoetil metacrilato, butilmetacrilato y metil metacrilato en una distribución 2:1:1 (Evonik, 2012).

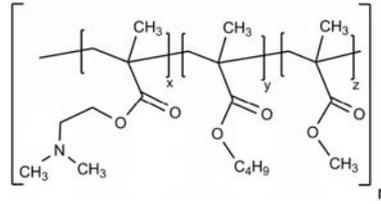


Ilustración 1. Estructura del Eudragit E -100

Polímeros como el Eudragit E-100 tienen la capacidad de ionizarse según el pH permitiéndole generar interacciones en medios acuosos, lo que les confiere una alta solubilidad. De igual forma su carácter iónico le confiere la posibilidad de formar complejos con moléculas de carga contraria, permitiéndole asociarse y contener diversas sustancias. Otra interesante característica que presentan estos polímeros es la capacidad de auto-organizarse en micro o nano estructuras que le permitan maximizar las interacciones favorables con el medio (Goddard, E D & Ananthapadmanbhan, 1993).

Aprovechando esta capacidad de los polímeros de auto-organizarse en solución y haciendo uso de la química sintética, se pueden adicionar grupos hidrófobos, brindándole a la molécula una característica anfipática propia de algunos surfactantes. Estas características le permitirán generar estructuras micelares que son producto de las interacciones que se explican en la Ilustración 2 (Salamanca, 2007).

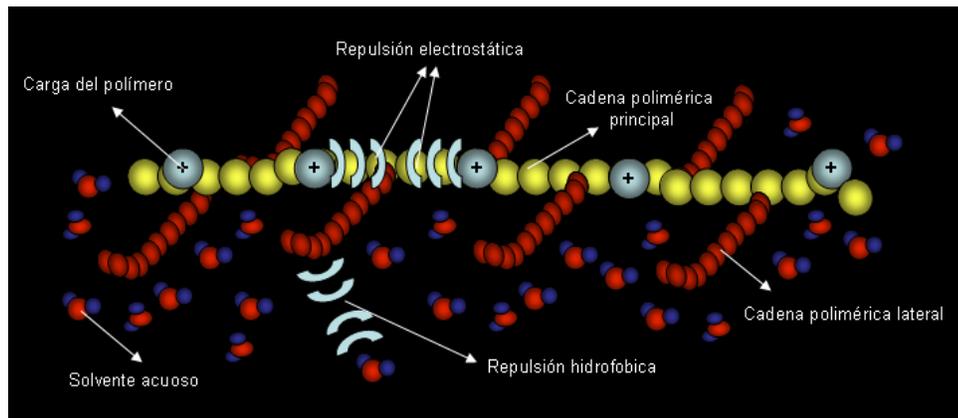


Ilustración 2. Representación de una cadena extendida de un polímero iónico (catiónico) en solución (Salamanca, 2007).

En la Ilustración 2 se observa que las cadenas hidrófobas generan repulsión con las moléculas del medio acuoso; además de presentar interacciones de tipo ion- dipolo con las moléculas del agua y también repulsiones electrostáticas entre las cargas de la cadena. Todas estas interacciones hacen que la cadena se auto-organice, generando así micro o nano zonas hidrófobas

similares a las que se presentan con los surfactantes (Salamanca, 2007). Se ha encontrado que estas macroestructuras pueden presentarse en forma de micela intercatenaria o generar pequeñas zonas hidrófobas intracatenarias similares a las que se observan en la Ilustración 3.

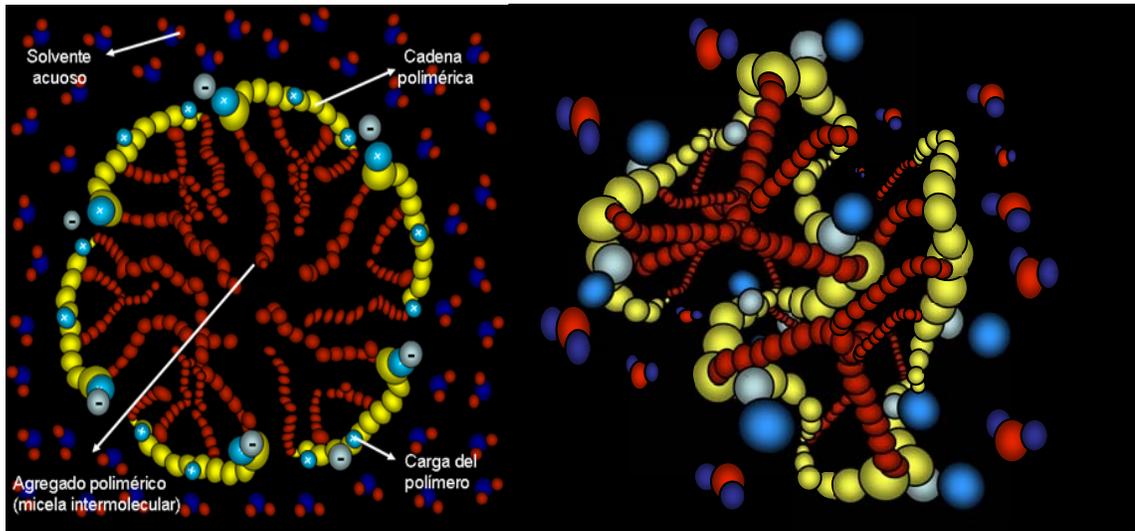


Ilustración 3. Representación de las posibles estructuras o agregados de polímeros iónicos en solución (Salamanca, 2007).

Los polímeros al igual que todas las moléculas orgánicas requieren de una caracterización que permita identificar sus propiedades tanto físicas como estructurales. A continuación se tratan las técnicas que se utilizarán para caracterizar los polielectrolitos de Eudragit E-100.

Espectroscopía de infrarrojo.

La espectroscopia de infrarrojo se basa en la lectura de transiciones vibracionales y rotacionales, ocasionadas por la interacción de un haz de luz del espectro infrarrojo con el analito. Esta técnica se usa en general de forma cualitativa para identificar grupos funcionales y de forma cuantitativa para determinar la concentración de una muestra (Sherman, 1997).

La técnica se basa en la vibración de las moléculas, en general los espectros de absorción, emisión y reflexión infrarroja tienen sentido si se analizan como transiciones de un estado de energía vibracional a otro. Para que una vibración sea activa en el IR se requiere que se genere un cambio neto en el momento dipolar (Skoog, Holler, & Crouch, 2008). En general toda molécula no lineal posee un número de $3N-6$ vibraciones y $3N-5$ para moléculas lineales, donde

N es el número de átomos presentes en la molécula. Sin embargo, no todas estas vibraciones producen cambios en el momento dipolar, lo que genera que aparezcan menos señales en el espectro.

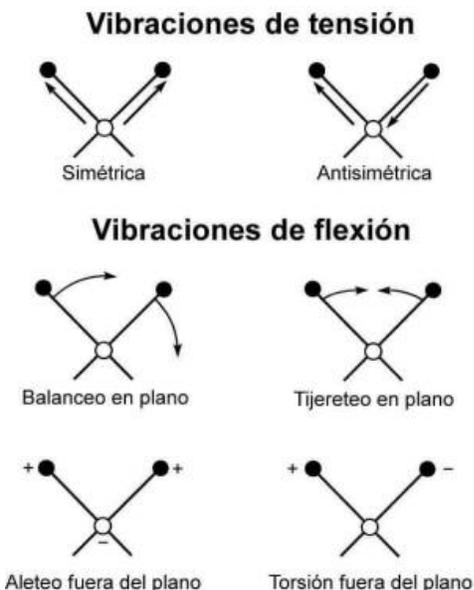


Ilustración 4. Tipos de vibración Molecular (Universidad Del Pais Vasco, 2006)

Cada grupo funcional presente en una molécula posee alguno de los tipos de vibración que se observa en la Ilustración 4. Esto sumado al hecho de que sus valores de frecuencia se encuentran tabulados, convierte a esta técnica en una excelente forma de identificar los grupos funcionales que componen la estructura del analito.

En general, las señales de infrarrojo debido a su naturaleza son bastante anchas y se cubren fácilmente por el ruido instrumental y la presencia de variaciones en las vibraciones. Para solucionar este inconveniente los equipos actuales utilizan algunos modelos matemáticos como la transformada de Fourier. Este modelo matemático mejora la resolución de la señal emitida lo que permite identificar mejor las bandas (Skoog, Holler , & Crouch, 2008).

Calorimetría diferencial de barrido.

Esta técnica permite estudiar las diferentes transiciones de fase que sufre la materia cuando se realizan ciclos de calentamiento/enfriamiento, esta

información se puede relacionar con las interacciones intermoleculares y el nivel de organización de las moléculas. Además la técnica permite identificar la temperatura de fusión, transición vítrea, sublimación y descomposición (Skoog, Holler , & Crouch, 2008).

Para esta técnica se usan dos cápsulas en las que se realizan los ciclos de calentamiento/enfriamiento; en una de estas se encuentra el material a analizar y en la otra un estándar de comportamiento térmico conocido, como el indio. Las dos se calientan a temperatura constante, cuando un proceso térmico ocurre y la temperatura de una de las cápsulas varía, el sistema de calentamiento entra en uso para compensar esta diferencia y regresar el sistema a una igualdad. El sistema entonces mide la temperatura en la que ocurre el fenómeno y la energía necesaria para devolver el sistema a la igualdad (Suriñach, Baro, Bordas, Clavaguera , & Clavaguera-Mora, 1992).

Los estudios con esta técnica se pueden llevar a cabo a condiciones atmosféricas variables. El resultado de esta técnica es un termograma similar al que se observa en la Ilustración 5.

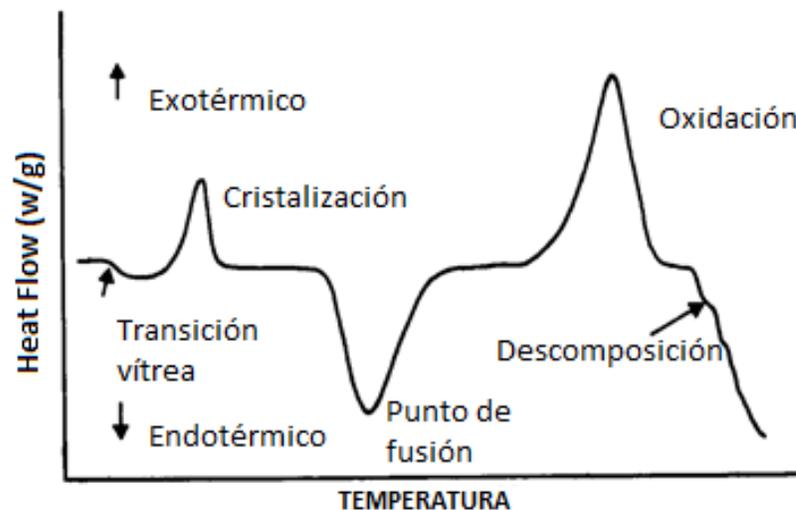


Ilustración 5. Transiciones observables en un termograma (Schulken, Boy R.E, & Cox, 1964)

Sistemas poliméricos como matrices farmacéuticas.

Los polímeros presentan una amplia gama de propiedades, lo que les da un sin número de aplicaciones en la industria (Hansson & Lindman , 1996). Este trabajo está enfocado a la industria farmacéutica, en la que se destacan sus usos como excipientes y componentes de las formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

Existen muchas características fisicoquímicas que son necesarias para que una molécula biológicamente activa se convierta en un fármaco de venta comercial. Por ejemplo, es de vital importancia que el principio activo sea soluble en agua para que pueda disolverse en medios como el jugo gástrico, el intestino o la sangre; pero también se requiere que sea hidrófobo para que pueda ingresar por las membranas celulares y las distintas barreras corporales (Hann & Oprea, 2004). Características como estas son difíciles de obtener en una sola molécula y son estas las que en muchas ocasiones evitan que compuestos con gran actividad biológica puedan ser usados como medicamento.

Por lo anterior, se han desarrollado varias reglas que permiten a los investigadores definir de forma rápida si una molécula con actividad farmacológica se podrá convertir en un medicamento. Un ejemplo de esto son las conocidas reglas de Lipinsky o “The rule of five” (Lipinski, Lombardo, Dominy, & Feney, 1997). Si bien estas reglas han servido para realizar un mejor tamizaje, se ha demostrado que aún poseen muchas falencias (Paul, 2012). Por ejemplo, un estudio muestra que de 1204 fármacos que son actualmente vendidos por la FDA solo 800 cumplen las reglas de Lipinski (Overington, Al-Lazikani, & Hopkins, 2006). Por esto a lo largo de los años se han realizado varias modificaciones en pro de la mejora de esta regla (Paul, 2012) (Zhang & Wilkinson, 2007).

Si bien los avances en el ámbito del descubrimiento de fármacos han dado como resultado miles de nuevas moléculas, aun es común encontrarse con moléculas que no poseen una de las dos características vitales antes mencionadas. En especial es muy común que las moléculas nuevas posean una muy baja solubilidad, esto debido principalmente a su naturaleza orgánica (Kawakami, 2012). Tomando esto en cuenta se tienen dos formas diferentes de modificar las propiedades fisicoquímicas de estas moléculas de forma que no se afecte su actividad biológica. La primera es modificando algunas características de la molécula, usando polimorfos metaestables del compuesto, o usar el compuesto en forma de sal; y la segunda es mediante el uso de coadyuvantes o modificadores (excipientes) de estas propiedades generando así nuevas formas farmacéuticas. Lo anterior se puede ver explicado en la Ilustración 6. (Kawakami, 2012).

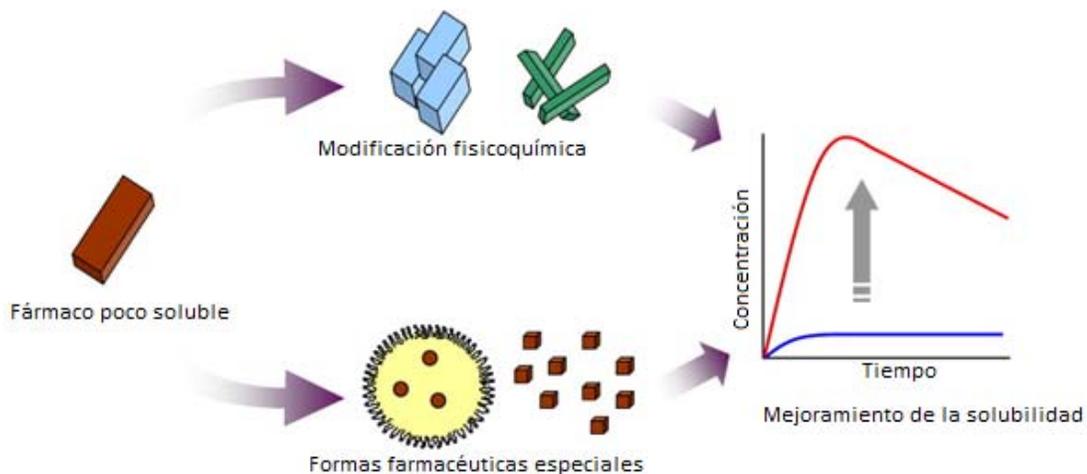


Ilustración 6. Mecanismos para mejorar la solubilidad de un principio activo (Kawakami, 2012).

En la industria farmacéutica los polímeros se usan para generar formas farmacéuticas especiales que mejoren las propiedades fisicoquímicas de algunos fármacos. Para que un polímero sea utilizado en la industria farmacéutica debe cumplir con ciertas características, la primera es que sea biocompatible, es decir, no debe generar toxicidad en el organismo ni debe metabolizarse en sustancias tóxicas (Salamanca, 2007); la segunda, con el fin de generar una química más amigable con el medio ambiente, se busca que estos polímeros sean lo más biodegradable posibles; y por último se busca que el polímero no interfiera de manera negativa con la actividad biológica del fármaco.

En general estas formas especiales son denominadas formas de liberación modificada y pueden clasificarse de muchas maneras. Según su fabricación y mecanismo de liberación se pueden clasificar en: matricial, en la que el fármaco se encuentra inmovilizado en una matriz principalmente de tipo polimérica; o en reservorio en la cual una membrana que mantiene en su interior el activo es la encargada de mediar su liberación mediante interacciones químicas (Baena, 2011).

Los sistemas poliméricos se incluyen principalmente en la categoría de matrices y en este caso la liberación del principio activo esta mediada por tres procesos especiales: difusión, disolución y erosión. Estos procesos dependerán de los grupos funcionales del polímero de la unión o interacción entre el fármaco y el polímero, y de la naturaleza del principio activo (Kabanov, 2006).

Entre los sistemas matriciales los más conocidos son las matrices hidrófilas hinchables, estos compuestos son en general polímeros con un gran número

de grupos funcionales polares. Esta característica estructural les permite absorber agua hacia su interior y así modificar su viscosidad convirtiéndose en una barrera entre el fármaco y el medio de disolución (Colombo, Bettini, Santi, & Peppas, 2000). En la mayoría de estos casos la matriz no tiene mayor interacción con el fármaco y solo se limita a hacer de barrera porosa. Algunos ejemplos de polímeros de este tipo son los derivados de celulosa o carbómeros. Estos sistemas son de amplio uso en la industria farmacéutica debido a su facilidad de preparación y al bajo costo de los excipientes relacionados (Korsmeyer, Gurny, Doelker, Buri, & Peppas, 1983). Un ejemplo de lo anterior se observa en el estudio de Jiménez Kairutz, al unir un carbómero a la lidocaína y demostrar la disminución de la velocidad de liberación del activo (Jimenez-Kairuz, Allamendi, & Manzo, 2002).

Los polielectrólitos son considerados un tipo especial de matriz hidrófila hinchable, pues en general los grupos iónicos presentan una alta afinidad con el agua. La mayor diferencia que existe entre estos y los clásicos es que la disolución del activo no está mediada solo por la erosión de la barrera viscosa que se forma en las matrices hidrófilas comunes, sino que además se posee un factor fisicoquímico asociado a la disociación del complejo fármaco-polielectrolito (Baena, 2011); (Jimenez-Kairuz, Allamendi, & Manzo, 2002).

Adicional al factor físico que media la liberación de las matrices hidrófilas, los polielectrolitos tienen un efecto similar al que poseen las columnas de intercambio iónico. Sin embargo, el efecto del polímero no queda en solo retener el fármaco, la asociación de estos compuestos genera una entidad química diferente a la de sus componentes por separado (Konar & Kim, 2000), creando así un efecto distinto al acomplejarla con diferentes sustancias y generando la necesidad de realizar estudios de preformulación para cada complejo, dificultando su uso en formulaciones comerciales. El efecto de intercambio iónico se observa en la ilustración 7 (Kindermann, Matthée, Strohmeyer, Frank, & Breitreutz, 2011).

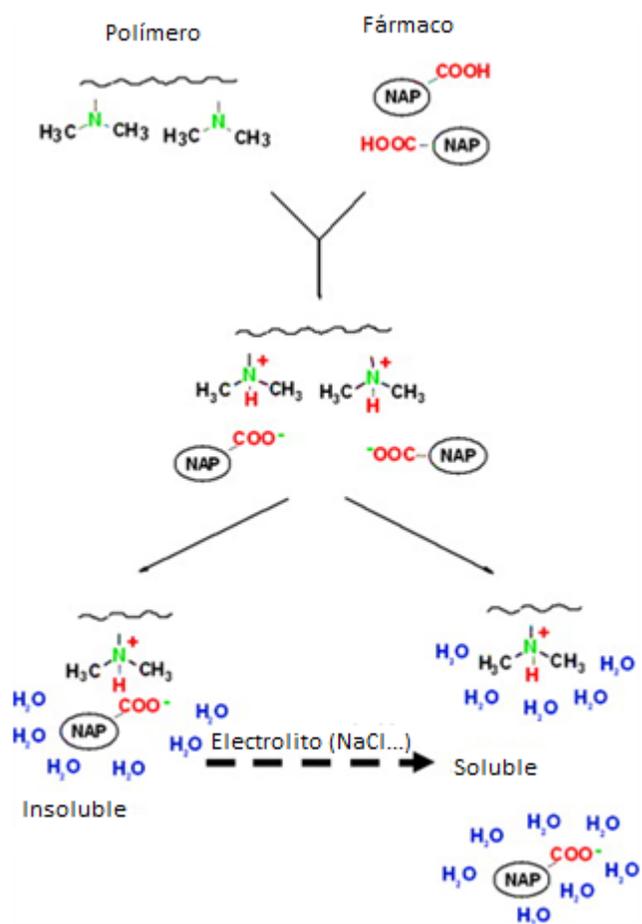


Ilustración 7. Liberación modificada por la acción de polímeros iónicos (Kindermann, Matthée, Strohmeyer, Frank, & Breitzkreutz, 2011).

De igual forma se ha comprobado que algunos polímeros tienen la capacidad de mediar la interacción del fármaco con las membranas plasmáticas, cumpliendo una función de *carrier* o transportador en la entrega del fármaco, y cada vez es más común encontrar estos polímeros unidos a proteínas que pueden ser reconocidas por receptores o anticuerpos para reconocer proteínas de membrana (Kabanov, 2006).

El efecto de estas matrices no solo se limita a la solubilidad o a los factores responsables de la biodisponibilidad del principio activo, ya que también han sido ampliamente usados como enmascaradores de sabor (Bhise, Shaikh, & Bora, 2008); (Fu Lu, y otros, 1991), estabilizadores de algunos principios activos (Jimenez-Kairuz, Allamendi, & Manzo, 2004) o incluso como modificadores de características reológicas (Kujawa, Audiber-Hayet, Selb, & Candau, 2006).

Los polímeros han generado un gran impacto en la industria farmacéutica, al punto que cada vez es más común encontrar miles de excipientes y formulaciones con estos componentes. Es este un campo de constante avance que requiere plena investigación.

Interacción fármaco polímero (Eudragit®).

Los polímeros Eudragit son copolímeros del ácido metacrílico. Sus distintos nombres son resultado de la variedad de monómeros o de derivados de ácido metacrílico usados para su síntesis (Ilustración 8).

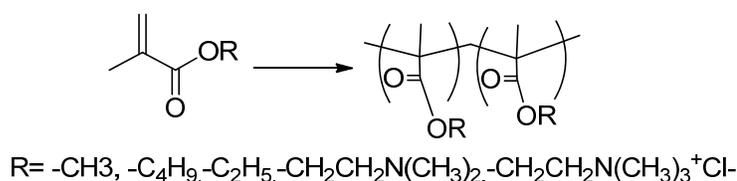


Ilustración 8. Polímeros Eudragit®

Actualmente muchos estudios que demuestran que el efecto de estos polímeros sobre parámetros como la solubilidad y la permeabilidad, tiene que ver con las interacciones no covalentes entre el polímero y el principio activo, siendo las de mayor importancia las interacciones iónicas (puentes salinos) y los puentes de hidrógeno (McGinity & Felton, 2013).

Ahora el tipo de interacción no solo depende del polímero sino que además depende de la estructura del fármaco. Por ejemplo, Holgado y Arevalo demostraron por RMN-¹H la formación de puentes salinos entre Atreolol y Eudragit L neutralizado con NaOH (Holgado, y otros, 1995), efecto similar se comprobó con propanolol a través de un análisis por FTIR (Lee, Hadju, & McGoff, 2006) y en el estudio de Baena en el que se analiza la mezcla de la sal Eudragit E-100 (Ilustración 9) con diclofenaco (Baena, 2011).

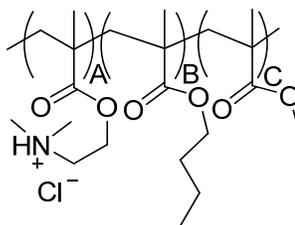


Ilustración 9. Sal de Eudragit E-100

Sin embargo, el efecto sobre los fármacos no se limita a la interacción iónica entre el fármaco y el polímero, un caso bien estudiado es la unión de morfina

y Eudragit L, ya que aunque que la morfina posee una amina secundaria ionizable, se ha encontrado que prefiere interactuar a través de puentes de hidrógeno debido posiblemente a la gran cantidad de estas interacciones que puede aceptar y donar (Holgado, y otros, 1994). Este tipo de efecto también se puede relacionar con los estudios de ampicilina trihidratada realizados por Agredo y Florez, aunque en el estudio no se caracteriza la naturaleza de la interacción (Agredo & Florez, 2013). Sin embargo, según las estructuras del polímero y el fármaco se podrían proponer algunas interacciones no covalentes que se pueden observar en la Ilustración 10.

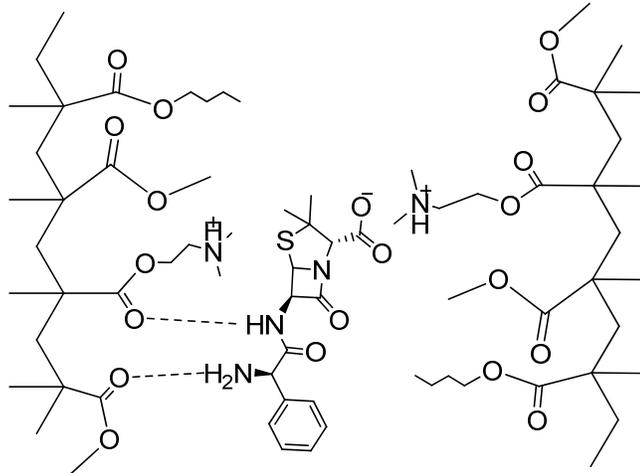
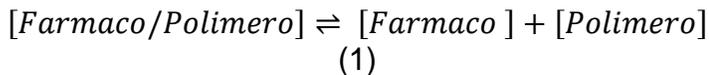


Ilustración 10. Interacciones no covalentes entre el Eudragit E-100 y la ampicilina.

El efecto de estas interacciones sobre características de interés farmacéutico, como lo son la solubilidad y la permeabilidad, estarán dadas por un balance entre dos equilibrios. Así se tendrá un grupo de interacciones cerca de la superficie del polímero y otro que se encuentra más hacia la luz del medio fisiológico.



Como se puede ver en el equilibrio la disponibilidad del activo en el medio dependerá de la fuerza y el tipo de interacción entre el fármaco y el polímero. El efecto de estas interacciones puede ser desde el aumento de la solubilidad hasta una liberación modificada que puede ser retardada o controlada por distintos factores como pH o fuerza iónica.

Muchos son los estudios que demuestran distintos efectos de polímeros Eudragit y especialmente de Eudragit E-100 asociado a distintas moléculas activas. Quinteros y colaboradores demostraron un incremento en la solubilidad de 7 principios activos: ácido benzóico, diclofenaco, furosemida, indometacina, mesalamina, sacarina y ácido salicílico al mezclarse con el

polímero Eudragit E 100 (Quinteros, y otros, 2008). Además de mejorar la solubilidad, muchos estudios apuntan a que este polímero puede ser usado para mejorar la permeabilidad. Este es el caso del enalapril maleato cuya mezcla con Eudragit E-100 ha resultado en un aumento de la absorción intestinal del mismo (Ramírez-Rigo, Olivera, Rubio, & Manzo, 2014).

IMPACTO AMBIENTAL

El Eudragit E-100 es considerado un polímero biocompatible, por lo que su manipulación no supone un riesgo para el investigador. Los reactivos utilizados para la preparación del ionómero de Eudragit E-100 son considerados peligrosos debido a su acidez y a su capacidad de generar gran irritación y heridas en las mucosas y al contacto con la piel. Además de esto, las sustancias ácidas son grandes contaminantes ambientales lo que genera la necesidad de realizar un uso y disposición adecuado de estas sustancias.

Para el uso de estos ácidos el investigador empleó una campana de extracción y los implementos de seguridad (guantes de nitrilo, bata de laboratorio y gafas de seguridad). Para evitar contacto directo tanto con el reactivo, como con los vapores que puedan generarse.

La eliminación de los desechos se realizó según el programa de manejo de desechos químicos que está implementado en la universidad Icesi. Así pues los desechos se almacenaron en recipientes especiales (tarros de desecho) y se les vigiló al pH para poder realizar una neutralización con ayuda de una base.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Obtener y caracterizar polímeros modificados de Eudragit E-100 mediante hidrólisis ácida usando ácido clorhídrico, acético y fórmico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar los materiales ionoméricos clorhidrato, acetato y formiato de Eudragit E-100 con diferentes grados de ionización.
- Determinar cantidad de grupos Dimetilaminoetil y Metacrílicos en cada uno de los materiales ionoméricos.
- Caracterizar por espectroscopia FTIR cada material ionomérico obtenido.
- Determinar por calorimetría de barrido diferencial (DSC) las propiedades térmicas de los materiales obtenidos.

METODOLOGÍA.

SÍNTESIS DEL IONÓMERO

Determinación de grupos Dimetilaminoetil (DMAE) ionizables.

Se determinó la cantidad de grupos amino presentes en el polímero usando la metodología reportada en la farmacopea europea y reportada por el fabricante (Evonik, 2012). Para esto se tomaron 0,2 g de Eudragit® E-100 y se disolvieron en 96 mL de ácido acético glacial y 4 mL de agua. Para titular se utilizó una solución 0,1 N de ácido perclórico.

Síntesis del ionómero.

Se pesó 5 g de polímero Eudragit® E-100 usando una balanza Sartorius. Los 5 g de polímero se adicionaron a frascos Schott de 500 mL y se mezclaron con las cantidades exactas de cada ácido para lograr una ionización del 20%, 50%, 75% y 100% de los grupos amina determinados potenciométricamente (Tabla 1). Posteriormente se adicionó cantidad suficiente de agua destilada para alcanzar 100 mL con el fin de controlar la viscosidad. Las soluciones se mantuvieron bajo agitación constante hasta alcanzar disolución completa. Una vez disuelto el polímero se guardó la muestra a 5 °C. El mismo proceso se realizó para la preparación con cada uno de los ácidos.

Tabla 1. Cantidad de ácido adicionado para alcanzar el grado de ionización deseado.

Porcentaje de ionización	Polímero (g)	Ácido Clorhídrico (solución 1M) (mL)	Ácido Acético (mL)	Ácido Fórmico (mL)
100%	5	9,8	0,56	0,37
75%	5	7,4	0,42	0,28
50%	5	4,9	0,28	0,19
25%	5	2,5	0,14	0,09

LIOFILIZACIÓN DEL IONÓMERO

Las soluciones ionoméricas fueron distribuidas en tubos Falcon® de 50 mL. En cada tubo se adicionó 30 mL obteniendo 3 tubos Falcon® por cada combinación. Los tubos Falcon® fueron enfriados a -80 °C por una hora hasta congelación completa y posteriormente puestos en el equipo de liofilización Virtis sp Scientific Sentry 2.0 que pertenece al Centro de Investigación para la Caña de Azúcar (CENICANA). La liofilización se realizó por ciclos de 2 días con un tiempo de descanso del equipo de un día entero. Durante el tiempo de espera las muestras se refrigeraron a -80 °C. El proceso completo tomó 1 semana.

DETERMINACIÓN DE GRUPOS DIMETILAMINOETIL

Esta determinación se realizó adaptando la metodología de titulación potenciométrica de la farmacopea estadounidense vigente <541> (United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 36-NF 31), 2014). Para esto se tomaron 50 mg de Eudragit® E-100 y sus sales de clorhidrato, acetato y formiato se disolvieron en 29 mL de ácido acético glacial y 1 mL de agua. Para titular se utilizó una solución 0,1 N de ácido perclórico en ácido acético glacial.

Posteriormente se usan las siguientes ecuaciones para determinar el porcentaje de grupos dimetilaminoetil por gramo de polímero (Evonik, 2012).

$$\text{Valor basico (mgKOH)/(g de DS)} = \frac{\text{mL de 0,1N HClO}_4 \times 561}{\text{peso de la muestra} \times \% \text{ de DS}} \quad (2)$$

$$\% \text{ de grupos dimetilaminoetil} = VB \times 0,1286 \quad (3)$$

Para los cálculos se determinó un porcentaje de materia seca (DS) del 98% en concordancia con los parámetros de calidad del excipiente (Evonik, 2012), además de esto se determinó el valor básico que es el equivalente entre la materia seca y la cantidad de mg de KOH neutralizados con el titulante, el cual posteriormente se utilizó para determinar el porcentaje de grupos dimetilaminoetil. Las titulaciones se realizaron por triplicado por lo que los resultados se muestran como un promedio con una respectiva desviación estándar.

DETERMINACIÓN DE GRUPOS ÁCIDO METACRÍLICO

Esta determinación se realizó adaptando la metodología de titulación potenciométrica de la farmacopea estadounidense vigente <541> (United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 36-NF 31), 2014). Para esto se tomaron 50 mg de Eudragit® E-100 y sus sales de clorhidrato, acetato y formiato y se disolvieron en 50 mL de una mezcla alcohol isopropílico/agua (3:2) y se usó como titulante una solución de NaOH 0,5 N. Para la determinación se utilizó la siguiente relación.

$$\% \text{ de ácido metacrílico} = \frac{\text{mL } 0,5N \text{ NaOH} * 430,45}{\text{peso de la muestra (g)} * \% \text{ de DS}} \quad (4)$$

Para los cálculos se determinó un porcentaje de materia seca del 98% en concordancia con los parámetros de calidad del excipiente (Evonik, 2012). Las titulaciones se realizaron por triplicado por lo que los resultados se muestran como un promedio con una respectiva desviación estándar.

CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CON TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).

Para la toma del espectro se usó la metodología de disco de KBr, se realizó una mezcla de cada uno de los materiales en una relación 1:10 polímero/KBr usando un KBr previamente seco. La mezcla se realizó sobre un mortero de ágata hasta lograr un polvo fino el cual procedió a comprimirse con una prensa hidráulica. El espectro se tomó en el equipo marca thermo Fisher scientific nicolet 6700 y los resultados obtenidos se analizaron usando el software Origin 2015.

CARACTERIZACIÓN TÉRMICA MEDIANTE CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

Estandarización de la Metodología.

El Polímero Eudragit E-100 se estudió en un equipo DSC Q 2000 de la marca TA instruments calibrado con indio. El polímero se analizó con una metodología de calentamiento y enfriamiento de -90 °C a 250 °C a una rampa de 10 °C/min, manteniendo los valores límite por 5 minutos.

Determinación de la Tg de los materiales sintetizados con ácido acético y fórmico.

La Tg de los materiales preparados con ácido acético y fórmico fueron determinadas en un rango de 0 a 100 °C a una rampa de calentamiento inicial y enfriamiento de 20 °C/min y un calentamiento posterior a 40 °C/min, manteniendo las temperatura limite por 15 minutos, la Tg reportada pertenece al segundo ciclo de calentamiento.

Determinación de la Tg de los materiales sintetizados con ácido clorhídrico.

Las Tg de estos materiales fueron determinadas por estudios de DSC modulados, para esto en primer lugar se realizó un ciclo de enfriamiento y calentamiento a 20 °C similar al realizado para los otros materiales y posteriormente se calentó la muestra desde 0 a 200 °C con una rampa de 2 °C/min y una amplitud de $\pm 0,318$ °C cada 60 segundos.

MATRIZ MARCO LÓGICO

Tabla 2. Marco Lógico

Objetivo general: Obtener y caracterizar polímeros modificados de Eudragit E-100 mediante hidrólisis ácida usando ácido clorhídrico, acético y fórmico.			
Objetivo específico	Actividades	Supuestos	Indicador
Sintetizar los materiales Ionoméricos clorhidrato, acetato y formiato de Eudragit E-100.	Establecer las cantidades necesarias de polímero y ácido de tal forma que se generen las relaciones polímero:ácido 1:1, 2:1, 4:1 y 4:3.	Se tiene las cantidades suficientes de polímero Eudragit E-100 para llevar a cabo cada una de las reacciones necesarias.	Se obtendrá el material modificado.
	Realizar la modificación estructural de los distintos polímeros.		Se obtendrá un espectro IR que muestre diferencias en la intensidad de las bandas características asociadas al grado de hidrólisis.
Purificar los polímeros obtenidos mediante liofilización.	Liofilizar las soluciones poliméricas.	Se tienen todos los equipos en perfecto estado y se dispone del tiempo de uso necesario para realizar la purificación.	Se obtendrá un material polimérico sólido.

Caracterizar por espectroscopia FTIR cada material ionomérico obtenido.	Tomar los espectros de IR de cada uno de los materiales obtenidos.	Se cuenta con un equipo de infrarrojo con transformada de Fourier, en buen estado.	Se obtendrán espectros de Infrarrojo y se realizará un análisis estructural que permita determinar grado de hidrólisis y de formación del ionómero.
	Analizar los espectros en busca de diferencias estructurales.	El equipo se encuentra en funcionamiento, calibrado y calificado. Se tiene el equipo a disposición para la realización de los análisis.	
Determinar por calorimetría de barrido diferencial (DSC) las propiedades térmicas de los materiales obtenidos.	Tomar los termogramas de los polímeros sintetizados.	Se cuenta con el equipo de calorimetría diferencial de barrido. El equipo se encuentra en funcionamiento; calibrado y calificado.	Se obtendrán diferentes termogramas que determinen las propiedades térmicas del polímero.
	Analizar los termogramas, con el fin de identificar las propiedades térmicas de los materiales.	Se posee el tiempo de uso del equipo para llevar a cabo cada una de las medidas requeridas.	

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ESTUDIOS PRELIMINARES

Previo a la preparación de los materiales ionoméricos se realizaron dos estudios preliminares con la finalidad de replantear la metodología necesaria para su obtención. Para esto se realizó la determinación de grupos ionizables en el polímero comercial y a una muestra anteriormente preparada de sal de clorhidrato de Eudragit E-100. El objetivo era en primera instancia, establecer la cantidad de grupos ionizables en el polímero comercial de tal forma que permitiera preparar los materiales con el grado de ionización deseado y en segundo lugar era determinar el efecto de la diálisis en la estructura del polímero.

Para la determinación de los grupos dimetilaminoetil (DMAE) ionizables en el polímero Eudragit E-100 comercial se realizó una titulación potenciométrica en solvente no acuoso (ácido acético) como se muestra en la metodología. Para determinar el punto de equivalencia se utilizó el método grafico de la primera derivada, los resultados se muestran en la Ilustración 11.

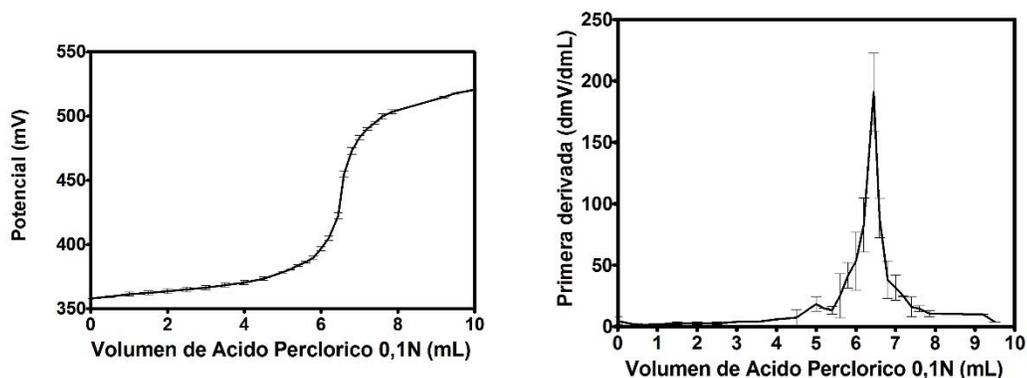


Ilustración 11. Determinación de Grupos DMAE en el polímero comercial

De la Ilustración 11 se dedujo que el volumen de solución de ácido perclórico para alcanzar el punto de equivalencia es de 6,51 mL, valor que se agrega a la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** para calcular el porcentaje de grupos DMAE en sustancia seca.

$$\text{Valor basico} \left(\text{mg} \frac{\text{KOH}}{\text{g de DS}} \right) = \frac{6,51 \text{ mL de } 0,1\text{N HClO}_4 \times 561}{0,204 \times 98\%} = 182,68 \left(\text{mg} \frac{\text{KOH}}{\text{g de DS}} \right) \quad (5)$$

$$\% \text{ de grupos DMAE} = 182,68 \times 0,1286 = 23,49\%$$

Se encontró que el material de partida para la síntesis de los materiales de interés posee un 23,49% de grupos DMAE en materia seca, valor que cumple con las especificaciones tanto del fabricante (Evonik, 2012) como de las farmacopeas europea y americana (The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

La misma prueba se realizó para una muestra de clorhidrato de Eudragit E-100 preparada en exceso de ácido clorhídrico (100% de ionización) y sometido a diálisis por un mes.

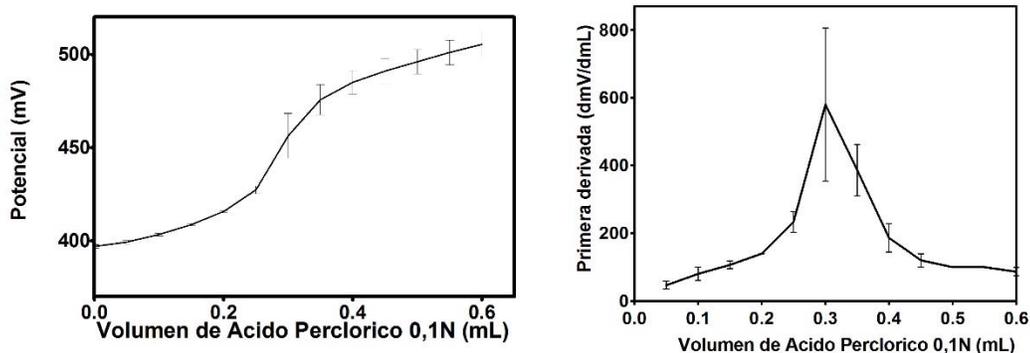


Ilustración 12. Determinación de grupos DMAE en clorhidrato de Eudragit dializado.

Siguiendo el mismo procedimiento que con el polímero comercial se determinó un volumen de equivalencia de 0,33 mL, como se observa en la ilustración 12, obteniendo un porcentaje de DMAE de 4,83%, lo cual indica que durante la preparación el polímero se genera una hidrólisis del grupo básico como demostraron Agredo y Florez en un trabajo anterior (Agredo & Florez, 2013) en el que se muestran señales de infrarrojo correspondientes al grupo hidroxilo (OH) que daban indicio de la hidrólisis. Para complementar esta información se decidió realizar un análisis similar, pero para determinar los grupos ácido carboxílicos presentes en el polímero que son resultado de la hidrólisis ocasionada.

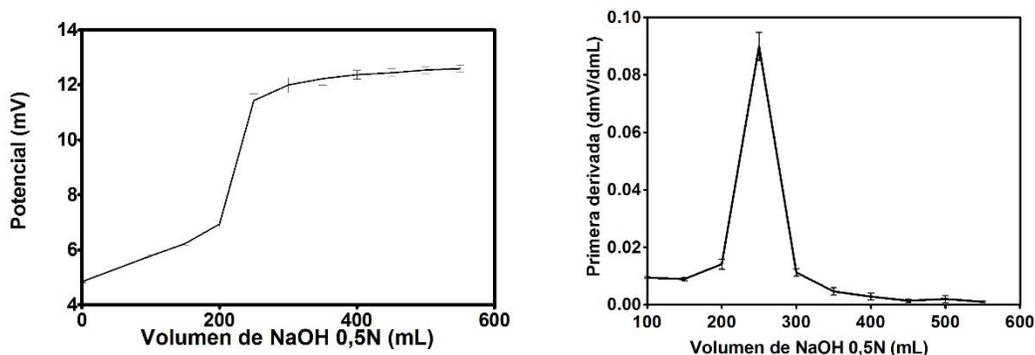


Ilustración 13. Determinación de ácidos carboxílico presentes en la muestra de clorhidrato de Eudragit dializada y con exceso de HCl.

$$\% \text{ de ácido metacrílico} = \frac{250 \text{ mL } 0,5N \text{ NaOH} * 430,45}{50,23 \text{ (g)} * 98\% \text{ de DS}} = 21.86\% \quad (6)$$

Con la ecuación anterior se determinó la cantidad de ácidos carboxílicos presentes en el polímero a través del porcentaje de ácido metacrílico presente en la muestra que es el ácido resultante de la hidrólisis de los ésteres que componen la estructura del polímero. Los resultados muestran que no solo se hidroliza el grupo DMAE sino además los esterés de cadena alquílica.

SÍNTESIS DE LOS IONÓMEROS CLORHIDRATO, FORMIATO Y ACETATO DE EUDRAGIT

Los resultados anteriores fueron definitivos para la eliminación de la diálisis de la metodología, pues era evidente que dejar el polímero en solución acuosa ocasionaría un aumento en la hidrólisis del mismo, lo cual es un efecto secundario y no el objetivo de este trabajo.

Así pues con la nueva metodología y tomando en cuenta la cantidad de grupos ionizables presentes en el polímero comercial, se procedió a realizar la preparación de los materiales usando las cantidades de ácido que se muestran en la Tabla 1. En un inicio la mezcla se mostró como una suspensión viscosa de color blanco, que posteriormente se transformó en una solución de color amarillo traslucida como se observa en la Ilustración 14.



Ilustración 14. Reacción de formación de las sales de clorhidrato de Eudragit E-100 a tiempo 0 (izquierda) 1 día después (derecha).

Aunque la ilustración anterior ejemplifica solo las muestras preparadas con ácido clorhídrico, el cambio de color y la turbidez fue apreciable con cada uno de los ácidos y los grados de ionización. Este fenómeno es consecuencia de las interacciones moleculares que puede ejercer el polímero antes y después de su combinación con el ácido.

En su forma no ionizada se podría pensar que el grupo amino del grupo DMAE pudiera interactuar con el agua de dos posibles formas. La primera sería usando su naturaleza básica para robar un protón del agua, cuyo comportamiento zwitterionico le permite comportarse como ácido o base según el caso, y la segunda formando puentes de hidrógeno con esta. Estas interacciones darían la indicación de que el polímero debería ser soluble, sin embargo como se mencionó anteriormente, el polímero es altamente insoluble en agua. La razón principal se debe al ambiente hidrófobo que circunda al grupo amino del monómero DMAE, ya que un ambiente tan apolar se encarga fácilmente de impedir que el agua se acerque al polímero, como lo demuestra la baja constante dieléctrica en las cercanías del polímero medidas por van Wetering (Van de Wetering et.al. 1998).

Una vez adicionado el polímero en un medio ácido, la basicidad de la amina será suficiente como para robar el protón del medio ácido permitiéndole convertirse en un compuesto iónico como se aprecia en la Ilustración 15.

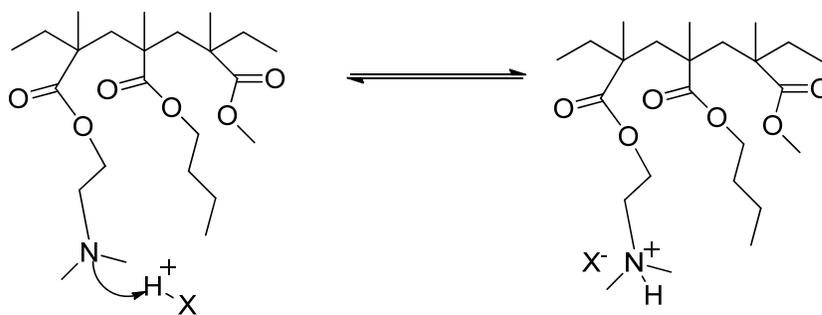


Ilustración 15. Formación del ionómero de Eudragit E-100

La presencia de esta carga cambia de manera drástica el microambiente de la cadena polimérica y su plegamiento, permitiendo mayor contacto del solvente acuoso con el grupo polar (ahora iónico). La interacción del ionómero con el solvente se da principalmente por la solvatación de sus grupos cargados, por tanto para la solubilidad es vital que estos iones puedan separarse fácilmente, lo cual depende netamente de su características como iones verdaderos o iones parciales (Baena, 2011). Analizando los ácidos de partida, tenemos un ion verdadero como el ácido clorhídrico y dos iones parciales como lo son el ácido fórmico y acético. La naturaleza de estos ácidos debería generar una diferencia observable en la disolución entre las especies. Sin embargo en la práctica en todas se presentó disolución.

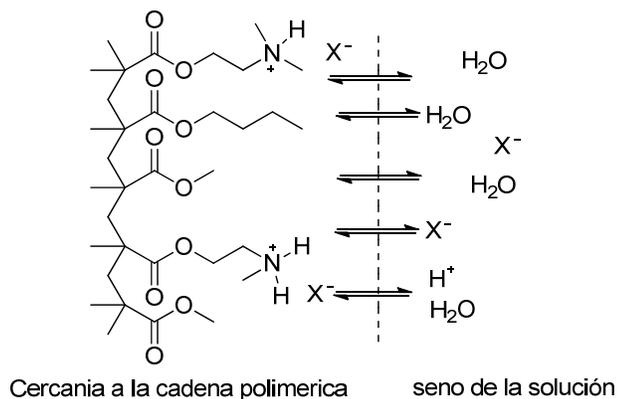


Ilustración 16. Disolución de los ionómeros de Eudragit E-100. Imagen modificada de (Baena, 2011)

Las diferencias en la disolución solo se observaron en las muestras con baja cantidad de ácido (25% de ionización), las cuales no solo se demoraron más en disolverse si no que sus soluciones se veían más opacas, sin embargo este efecto puede relacionarse a la baja cantidad de cargas en la cadena polimérica.

DETERMINACIÓN DE GRUPOS IONIZABLES.

Con la eliminación del proceso de diálisis se pretendía disminuir la hidrólisis del polímero, sin embargo, es importante resaltar que la formación del ionómero se realiza en un medio acuoso el cual posee la capacidad de atacar carbonos carbonílicos para generar hidrólisis, reacción que además es catalizada por medio ácido.

Tomando en cuenta lo anterior, se hace necesario realizar la determinación potenciométrica que permita establecer el patrón de hidrólisis de cada uno de los materiales preparados. Para esto se llevó a cabo la misma metodología de titulación potenciométrica para determinar la cantidad de grupos DMAE y grupos ácido carboxílico presentes en los materiales sintetizados.

Tabla 3. Porcentajes de grupos DMAE y ácido carboxílico de los ionómeros sintetizados

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

La tabla anterior muestra varias tendencias en la hidrólisis del polímero. En primer lugar es notorio que la eliminación de la diálisis del proceso disminuye de gran forma la hidrólisis del polímero, logrando disminuir la hidrólisis en aproximadamente un 5% tomando como referencia el polímero preparado con ácido clorhídrico con 100% de ionización. También se observó cómo en ácidos fuertes como el ácido clorhídrico la hidrólisis es mayor que en ácidos orgánicos débiles como lo son el fórmico y el acético, este resultado se constata en la Ilustración 17A

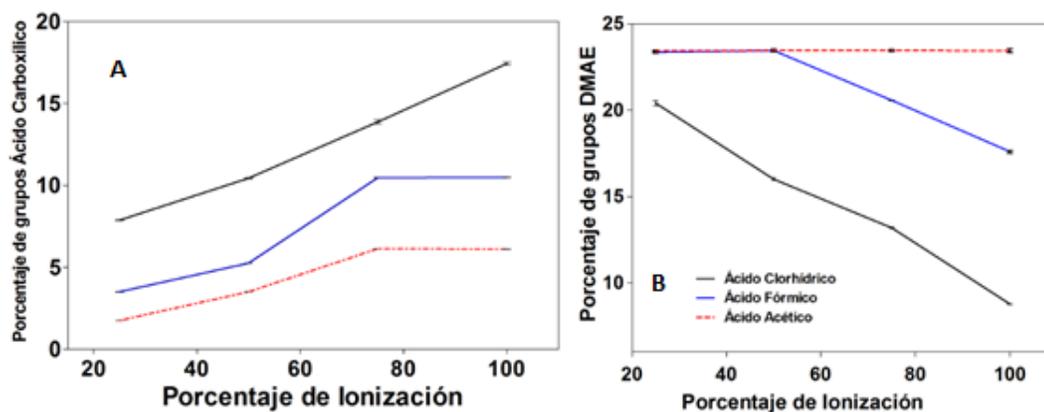


Ilustración 17. A) Determinación de grupos DMAE B) Determinación de grupos ácido carboxílico de los polímeros sintetizados.

También se constata que la hidrólisis no se limitó al grupo DMAE sino que también se presentó en los otros monómeros de tipo alquílico (metil y butil) presentes en este material. Sin embargo es evidente que existe una característica que diferencia a los monómeros, la cual genera las diferencias en los patrones de hidrólisis que se presentan en cada uno de los tipos de ácido. Por ejemplo, se puede ver que en los materiales sintetizados con ácido clorhídrico aunque se presenta una hidrólisis sobre todos los monómeros, la mayor parte de estos componentes hidrolizados pertenece al grupo DMAE, esto se puede observar tomando en cuenta que el porcentaje de grupos DMAE perdidos en la hidrólisis corresponde casi en su totalidad a la cantidad de grupos ácido carboxílico que aparecen en el material modificado.

Este efecto es contrario en los polímeros sintetizados con ácido fórmico y acético siendo este último el caso más interesante pues cada uno de los materiales presentó la misma cantidad de grupos DMAE que el polímero inicial.

La explicación de este comportamiento requiere un análisis del mecanismo por el cual se lleva a cabo esta reacción. Así pues tomando en cuenta que el polímero se compone de derivados de ácido carboxílico, el mecanismo debe seguir una sustitución nucleofílica típica de esta familia de compuestos, mecanismo similar al planteado en la Ilustración 18.

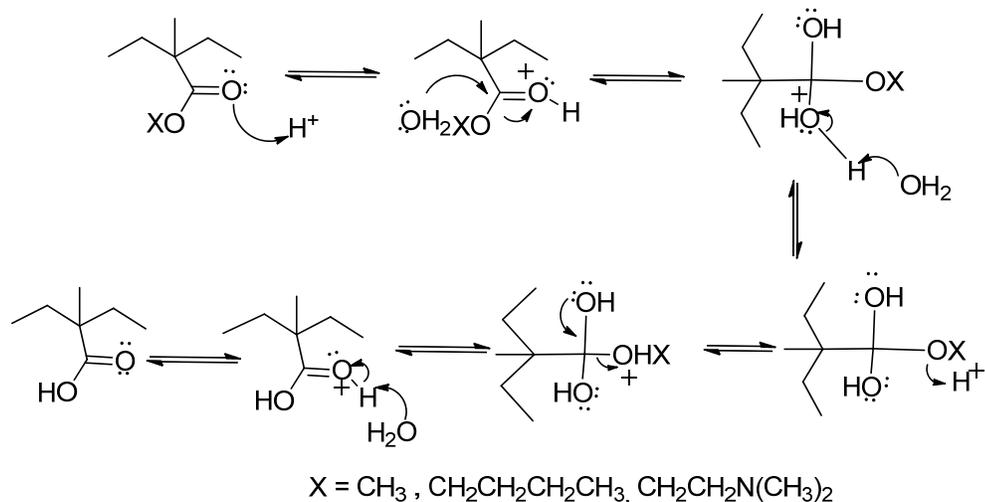


Ilustración 18. Mecanismo de hidrólisis de un monómero catalizada por ácido

El mecanismo parte del hecho de que es el medio acuoso el que genera el ataque al carbono carbonílico, siendo este el grupo susceptible al ataque de especies parcialmente negativas como lo sería el oxígeno del agua. En un paso previo al ataque nucleofílico se observa la protonación del oxígeno donde participa la especie ácida adicionada a la mezcla. Este proceso carga positivamente el oxígeno haciendo que atraiga con mayor fuerza los electrones del carbono carbonílico y por tanto aumenta la probabilidad del ataque nucleofílico del agua (Bruice, 2008). Lo anterior permite fácilmente identificar que un ácido fuerte que se disocia fácilmente, como el ácido clorhídrico, catalizaría mejor esta hidrólisis dando como resultado una mayor cantidad de grupos ácido carboxílico, superior a la que podrían resultar de la catálisis con especies menos ácidas como el ácido acético y fórmico. Resultado que además explica la tendencia de hidrólisis a medida que se aumenta la cantidad de ácido.

Además del paso de catálisis es importante analizar el paso esencial para esta reacción que es la formación del intermediario tetraédrico. En este compuesto el carbono central se encuentra unido a tres átomos muy electronegativos, lo cual genera una inestabilidad que dará como resultado la eliminación del grupo menos básico. En este punto el alcóxido generado o el hidroxilo generado poseen una basicidad similar, por lo que el producto final podría ser o la hidrólisis o simplemente la regeneración del éster. En este caso es importante tomar en cuenta que la reacción se hace en agua lo que llevará la reacción a la eliminación del alcóxido y a la hidrólisis del polímero (Bruice, 2008).

Las diferencias en los patrones de hidrólisis se pueden observar desde las características de los monómeros, si bien no es posible diferenciar entre la

hidrólisis del grupo metilo o el grupo butilo, sí es posible hacer una distinción entre el grupo DMAE y los otros ésteres alquílicos. Como se mencionó anteriormente parece evidente una preferencia de la hidrólisis de este compuesto frente a los grupos alquílicos cuando se realiza la ionización con un ácido fuerte como el HCl (Tabla 3 e Ilustración 17. A) Determinación de grupos DMAE B) Determinación de grupos ácido carboxílico de los polímeros sintetizados. Ilustración 17). Esto podría deberse a la capacidad de este compuesto de protonar la amina presente en el compuesto, y una vez protonada podría interactuar con el oxígeno del carbonilo catalizando la hidrólisis por medio de una ciclación intramolecular (Van de Wetering , et. al. 1998) (Ilustración 19).

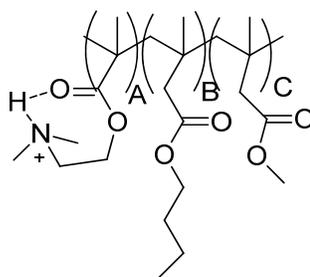


Ilustración 19. Interacción intramolecular de auto-catálisis del grupo DMAE protonado.

La auto-catálisis que sufre el grupo DMAE por acción de su protonación también explica su reducida hidrólisis con los ácidos más débiles, el fórmico y aún más con el acético donde este grupo no presentó hidrólisis.

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL POR FTIR

Para lograr una caracterización estructural del polímero se utilizó la técnica espectroscópica de infrarrojo con transformada de Fourier, con el fin de identificar grupos funcionales y distintas interacciones que se hayan generado en el polímero. En primer lugar para determinar las señales a comparar se tomó el espectro correspondiente al material de partida de nuestros polielectrolitos (ver Ilustración 20).

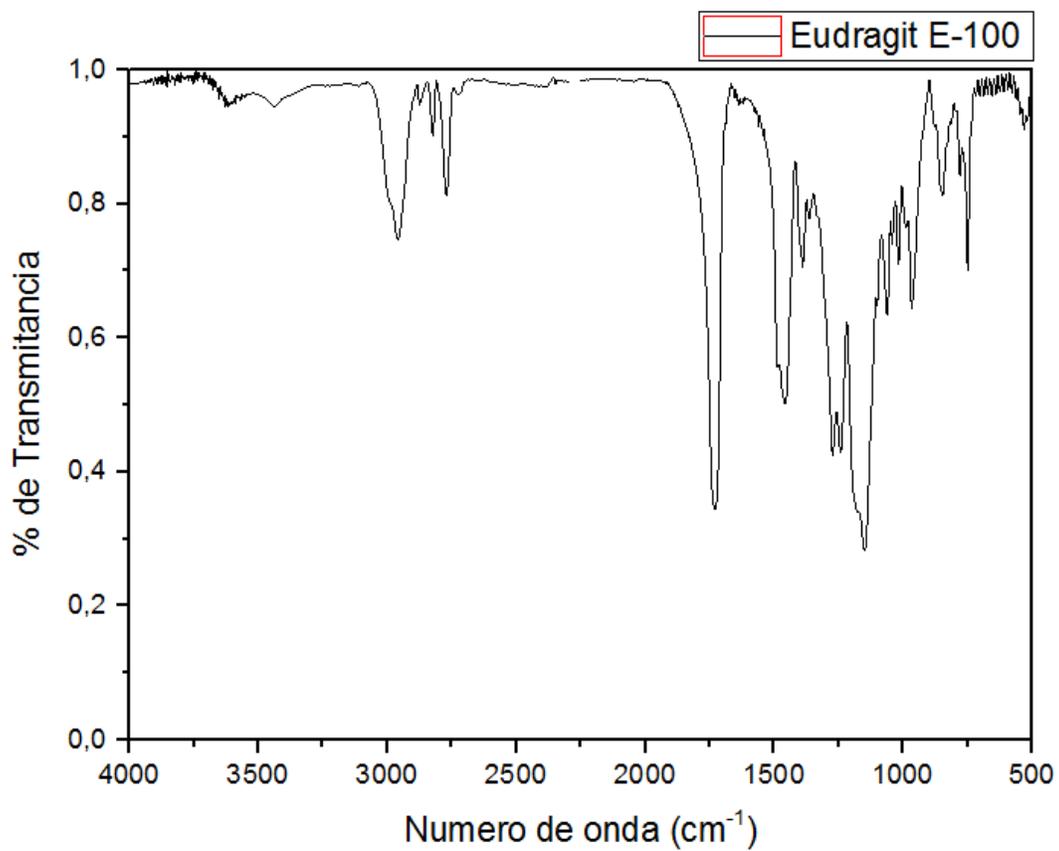


Ilustración 20. Espectro FTIR del Eudragit E-100 sin modificar.

Las señales obtenidas en el espectro de infrarrojo se compararon con algunas fuentes bibliográficas y los resultados se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 4. Comparación señales de IR presentes en algunos artículos y las encontradas durante la parte experimental

Señales	Número de onda (Cm⁻¹) (Lin, Yu, & Li, 1999)	Número de Onda (cm⁻¹) (Juppo, Boissier, & Khoo, 2003)	Número de Onda (cm⁻¹) Datos obtenidos experimentalmente
CH₃ Estiramientos simétricos y asimétricos	2955-2874	2959-2900	2960-2863
CH₃ del grupo DMAE	2820 y 2770	2823 y 2773	2831 y 2767
Carbonilo	1730	1729	1731
Estiramiento del grupo Ester C-O	1273 y 1246	1148	1274 y 1250
Estiramiento de aminas alifáticas (C-N)	1153	1188	1153
Flexión C-H	1458	1462	1459
Flexión CH₂ de la cadena principal	1486	1486	1491

Como se mencionó en el marco teórico el infrarrojo es una técnica espectroscópica que responde a los cambios en las transiciones vibracionales y rotacionales generadas por un estímulo. Estos movimientos moleculares dependen de los grados de libertad que le brindan el número de enlaces y el tipo de enlace que ejerce (sencillo, doble o triple) la molécula. Interacciones no covalentes fuertes como los puentes de hidrógeno o la formación de interacciones iónicas pueden restringir estos movimientos cambiando la fuerza o moviendo las señales que presenta el espectro.

A continuación se muestran los distintos espectros obtenidos de cada uno de los materiales sintetizados y su comparación con el material de partida. Para estos análisis se utilizará una nomenclatura especial, las dos primeras letras indican el polímero Eudragit E-100 (Eu), las dos siguientes denotan el ácido utilizado (Cl) ácido clorhídrico, (Fo) fórmico y (Ac) acético y el número siguiente el porcentaje de ionización.

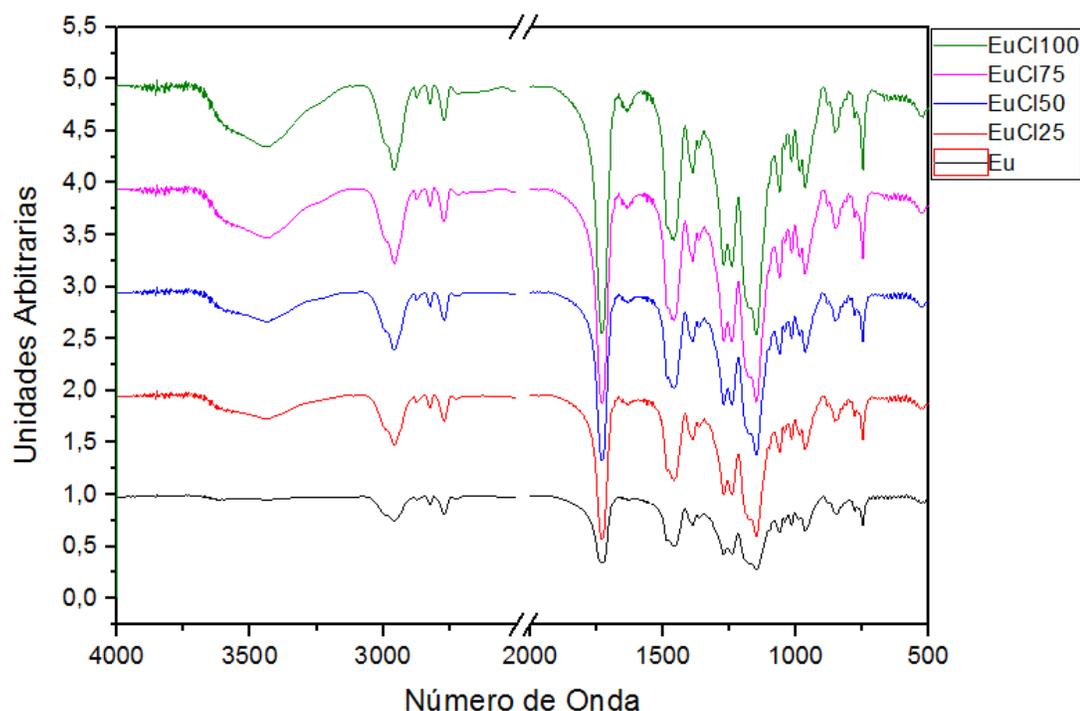


Ilustración 21 Espectros Infrarrojo de los materiales ionoméricos preparados con Ácido Clorhídrico

De los materiales preparados con ácido clorhídrico es evidente la aparición de una banda ancha en 3500 cm^{-1} que indica la aparición de grupos hidroxilo resultado de la hidrólisis de los ésteres. La naturaleza no solo ancha si no alargada de esta banda podría ser efecto del solapamiento de la señal N-H que a diferencia del O-H es más intensa que ancha. También se observa la aparición de una pequeña banda a 1600 cm^{-1} que indica la aparición de grupos carboxilato (COO^-) que indican formación de puentes salinos entre los compuestos hidrolizados y los grupos DMAE restantes (Moustafine, Zaharov, & Kemenova, 2006). Otra interacción muy bien estudiada es la disminución de las señales correspondientes al estiramiento de los metilos unidos al nitrógeno como consecuencia de la protonación de la amina (Quinteros, y otros, 2008); (Kindermann, Matthée, Strohmeyer, Frank, & Breitreutz, 2011); (Moustafine, Zaharov, & Kemenova, 2006). La ilustración siguiente muestra el efecto de la cantidad de ácido clorhídrico en estas bandas (2831 y 2767 cm^{-1}).

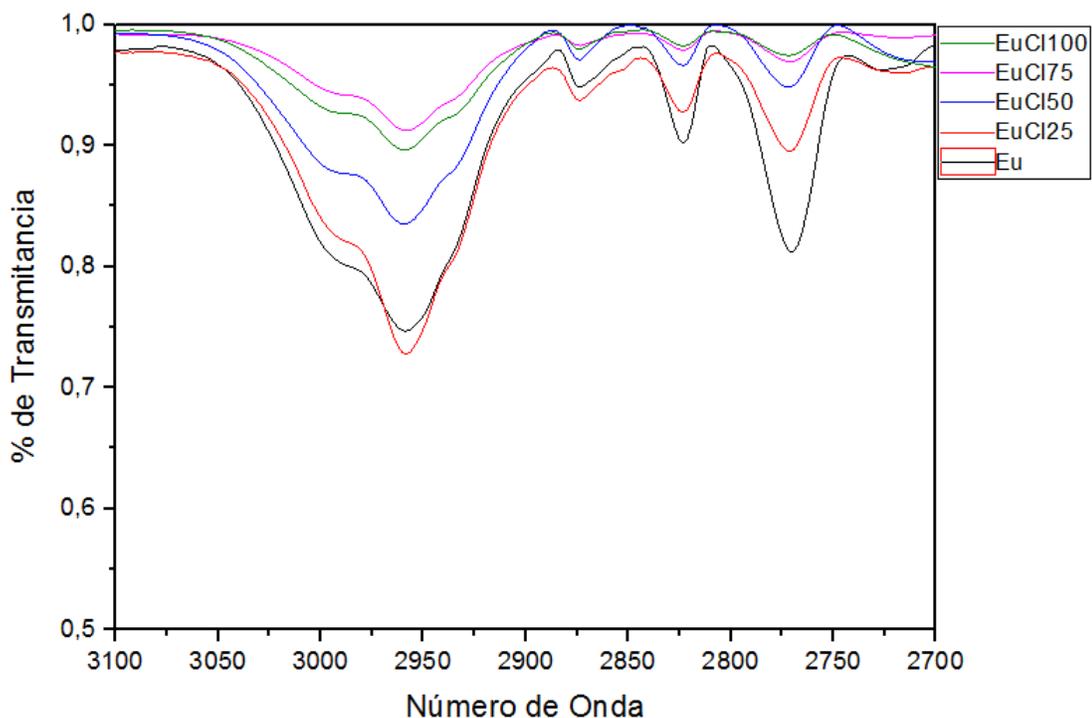


Ilustración 22. Efecto de la cantidad de ácido clorhídrico sobre las señales dimetilamino.

Se puede observar una disminución notoria de la intensidad de las bandas referentes al estiramiento C-H pertenecientes a los metilos unidos al nitrógeno del grupo DMAE. Como se mencionó anteriormente su disminución se ha asociado a la protonación del grupo amino. Sin embargo y como se mencionó en el apartado anterior, el método de preparación de estos polielectrolitos y en especial su tratamiento con un ácido fuerte promueve la hidrólisis de este ester, lo que dificulta asociar esta disminución solamente protonación de la amina.

Los materiales preresparados con ácido fórmico presentan las señales del hidroxilo generados por la hidrólisis (ver Ilustración 23). Además, se puede observar la señal del carboxilato a 1600 cm^{-1} que se presenta más marcada que en el caso anterior resultado del carboxilato presente en el formiato compuesto que se forma cuando el ácido fórmico dona su protón a la amina del grupo DMAE presente en el Eudragit.

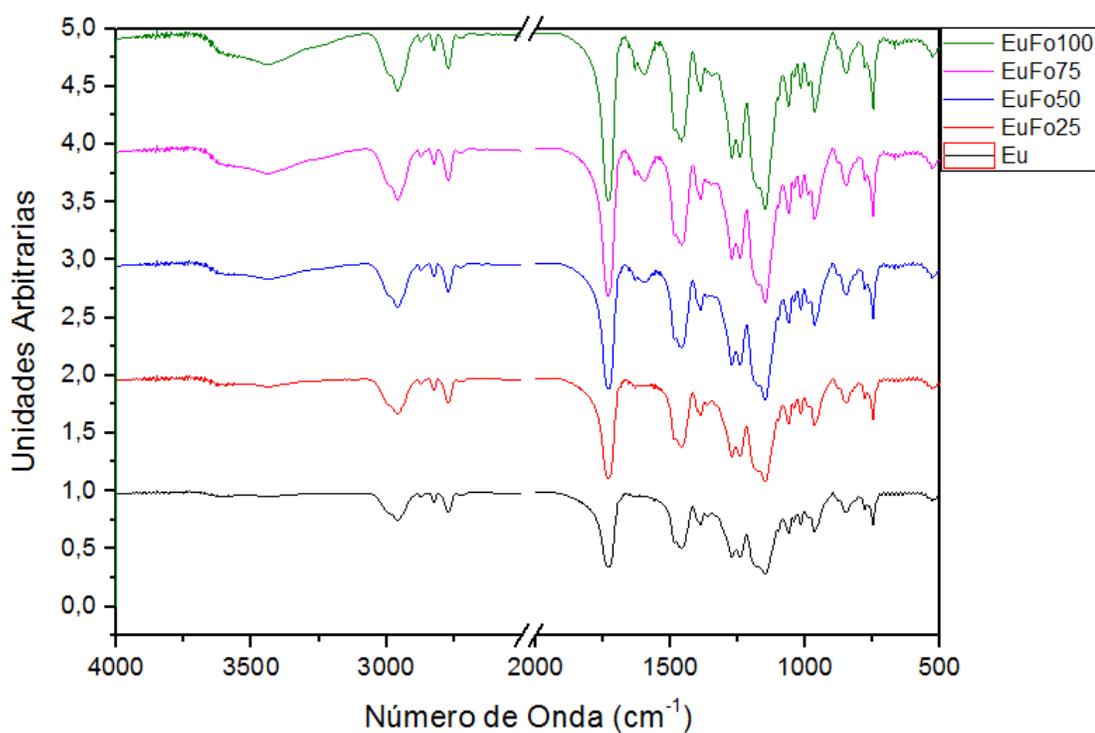


Ilustración 23. Espectros Infrarrojo de los materiales ionoméricos preparados con Ácido Fórmico.

Para analizar la protonación del grupo DMAE se estudiaron las bandas de 2831 cm^{-1} y 2767 cm^{-1} pertenecientes a los metilos unidos al nitrógeno protonable. Los resultados, al igual que en el tratamiento con el ácido clorhídrico, muestran unas señales que disminuyen a medida que se adiciona mayor cantidad de ácido (ver Ilustración 24) resultado que combinado a la baja hidrólisis de este grupo permite atribuirlo a la protonación de la amina.

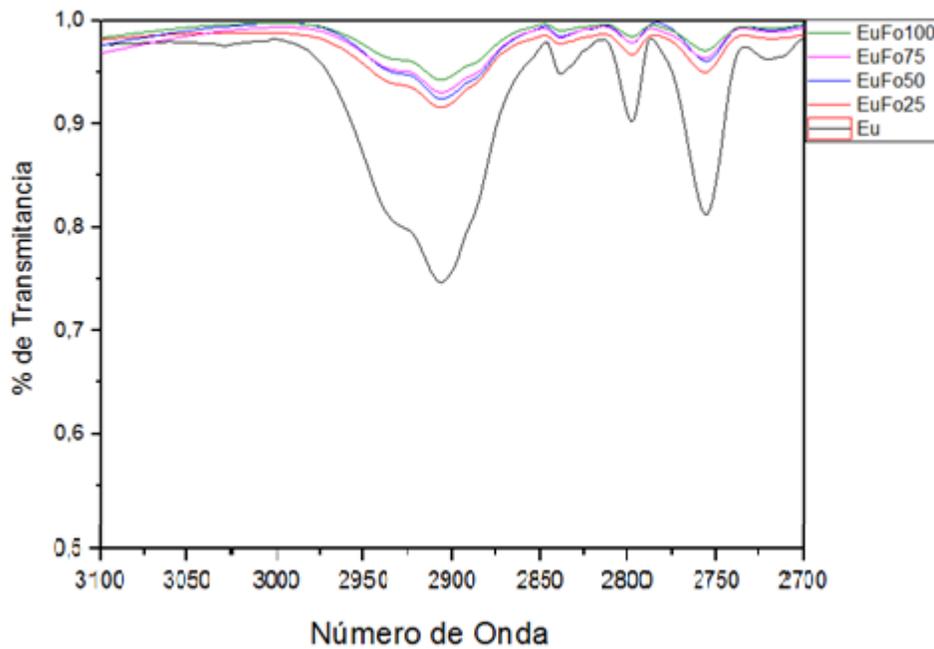


Ilustración 24. Efecto de la cantidad de ácido fórmico sobre las señales dimetilamino.

El caso del ácido acético se encontraron las señales correspondientes a la hidrólisis de los grupos ésteres, al igual que las demás señales encontradas en el polímero comercial. Al igual que con los sales de formiato, estos acetatos presentaron la señal del carboxilato aunque menos pronunciada.

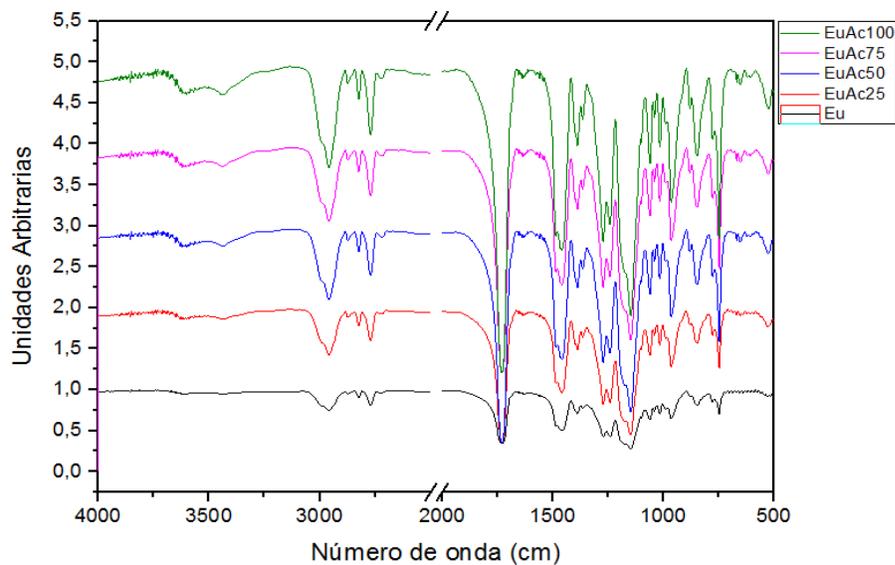


Ilustración 25. Espectros Infrarrojo de los materiales ionoméricos preparados con ácido acético.

Anteriormente se mencionó que el ácido acético al ser el más débil de los 3 tendría una menor capacidad de formar una sal con el grupo DMAE que es una base muy débil. Razón por la cual la hidrólisis de este grupo era nula en este tratamiento. Lo anteriormente dicho va en concordancia con el análisis de las señales dimetilamino. La Ilustración 26 muestra que sin importar la cantidad de ácido las señales permanecen estáticas a comparación con el polímero comercial indicando la no protonación de este grupo o una protonación mínima en comparación a los ácidos anteriores, resultado que se discutirá más adelante en este documento.

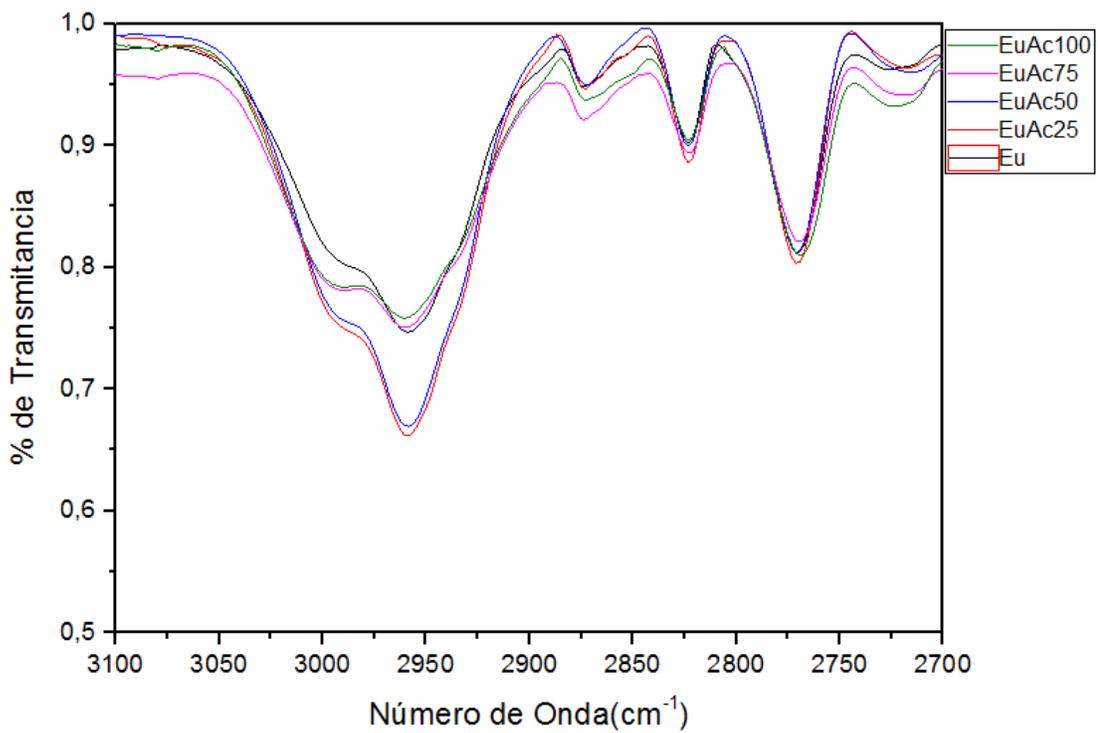


Ilustración 26.Efecto de la cantidad de ácido acético sobre las señales dimetilamino.

CARACTERIZACIÓN TÉRMICA POR DSC

La caracterización térmica se realizó usando la técnica de calorimetría diferencial de barrido. En esta técnica se miden los cambios de energía que ocurren en la muestra mientras se varía la temperatura. Estos cambios se miden a través del flujo de calor que cambia drásticamente cuando se presenta una transición (Gabbott, 2008). La calorimetría diferencial de barrido permite a través de termogramas analizar distintas transiciones térmicas que en general son efecto de la organización estructural que posee el material. Algunos materiales presentan transiciones como punto de fusión o cristalización que indican que el material es de naturaleza cristalina, mientras que en otros materiales se observan transiciones vítreas indicando una naturaleza amorfa (Gabbott, 2008). La ilustración siguiente muestra el termograma obtenido para el polímero Eudragit E-100 comercial.

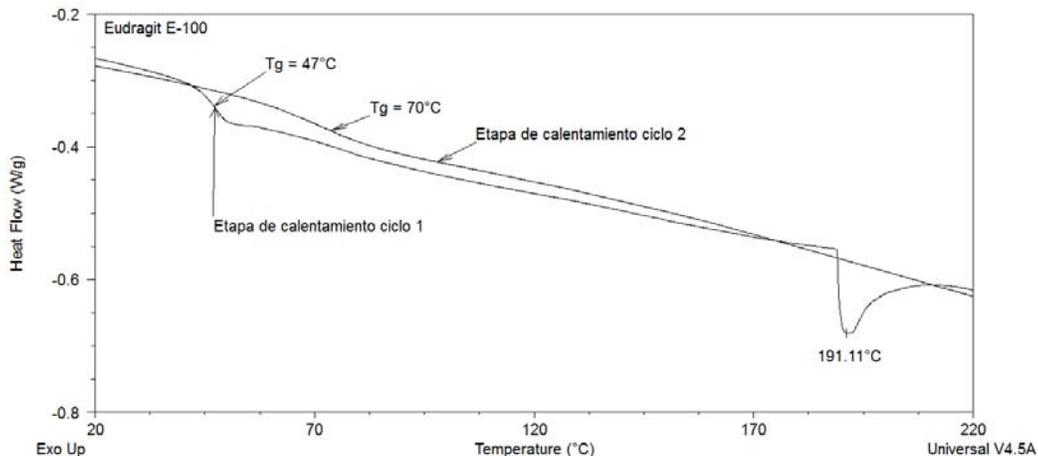


Ilustración 27. Termograma Eudragit E-100 comercial.

El experimento anterior se llevó a cabo de -90°C a 250°C con una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. En el experimento se realizaron 2 ciclos de calentamiento y enfriamiento. En la etapa de calentamiento del primer ciclo se observan dos transiciones térmicas altamente visibles, una a 48°C perteneciente a la transición vítrea del polímero la cual se encuentra dentro de los rangos del fabricante ($45^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$) (Evonik Industries, 2014). La otra transición observada es cercana a los 190°C . Esta transición se presenta como una señal endotérmica y esta reportada en la literatura como una reacción de ciclación intramolecular de los ésteres del polímero, específicamente del grupo DMAE con cualquiera de los ésteres alquílicos vecinos en una reacción de formación de un anhídrido cíclico similar al que se observa en la Ilustración 28 (Lin, Yu, & Li, 1999).

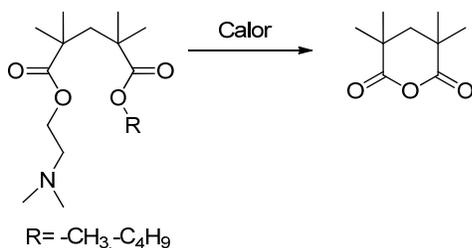


Ilustración 28. Formación del anhídrido cíclico en Eudragit E-100

Antes de su T_g, estos materiales denominados amorfos, se encuentran en una especie de congelamiento en el que es posible el movimiento molecular aunque este suceda de forma lenta. En este estado de los materiales se presentan como sólidos quebradizos por lo cual se denominan mejor como vidrios que como sólidos. A medida que son calentados, los distintos enlaces empiezan a moverse y a vibrar hasta tal punto que el movimiento separa las cadenas del material y este pierde toda rigidez, convirtiéndose en un material viscoso similar a una goma. Esta transición dependerá de muchos factores entre los que se encuentran el tipo de enlaces presentes en el material y en las características de los grupos funcionales que lo compongan. (Gabbott, 2008)

Un cambio estructural como la formación del anhidro cíclico generarían una disminución de la movilidad del material y por tanto un aumento en la temperatura de transición vítrea (Gabbott, 2008). Viéndolo de otra forma se requiere más energía para generar el movimiento molecular necesario para separar las cadenas y lograr pasar el material del estado vítreo al gomoso, lo cual se puede observar en la Ilustración 27.

El ensayo sobre el polímero comercial permitió establecer que la transición observable se encontraba en el rango de 0 a 100 °C, por esto los ensayos realizados en los polielectrolitos se realizaron en este rango. Para el análisis además se realizaron dos ciclos de calentamiento y enfriamiento. El primero para borrar el historial térmico y acabar con algunos compuestos como el agua, que al tener efecto plastificante pueden disminuir la temperatura de transición vítrea; y el segundo con el fin de conocer la temperatura real de las transiciones que pudiera tener este material. La velocidad de calentamiento se determinó realizando una comparación entre varias velocidades en uno de los materiales sintetizados y se determinó que para el estudio se usaría 40 °C/min, la cual permite observar claramente las temperaturas de transición vítrea.

Para empezar el análisis se realizó el estudio térmico sobre los materiales preparados con ácido clorhídrico. Cabe resaltar que los materiales mantienen la nomenclatura descrita en la sección de FTIR. Los termogramas obtenidos se observan en la ilustración 29. Dos observaciones se pueden hacer a grandes rasgos. La primera es el aumento en la T_g que parece progresivo a

medida que aumenta la cantidad de ácido clorhídrico y el otro es lo poco visible que son las Tgs y como algunas parecen salirse del rango de estudio.

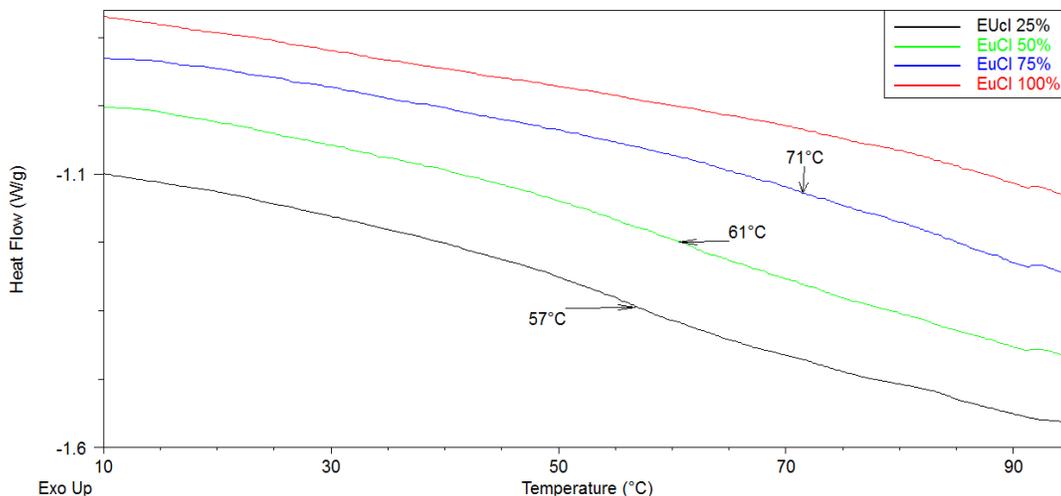


Ilustración 29. Termogramas obtenidos por DSC convencional para los materiales preparados con ácido clorhídrico

El rango de estudio utilizado se eligió hasta 100 °C, posteriormente la mayoría de termogramas presentan una banda ancha endotérmica que se puede atribuir a la reorganización de las fuerzas intermoleculares que se presentan con el aumento de temperatura, este tipo de transición es de tipo cinética y se presenta en el termograma como un pico o banda ancha al final o en medio de la Tg como se observa en la ilustración 30 (Gabbott, 2008)

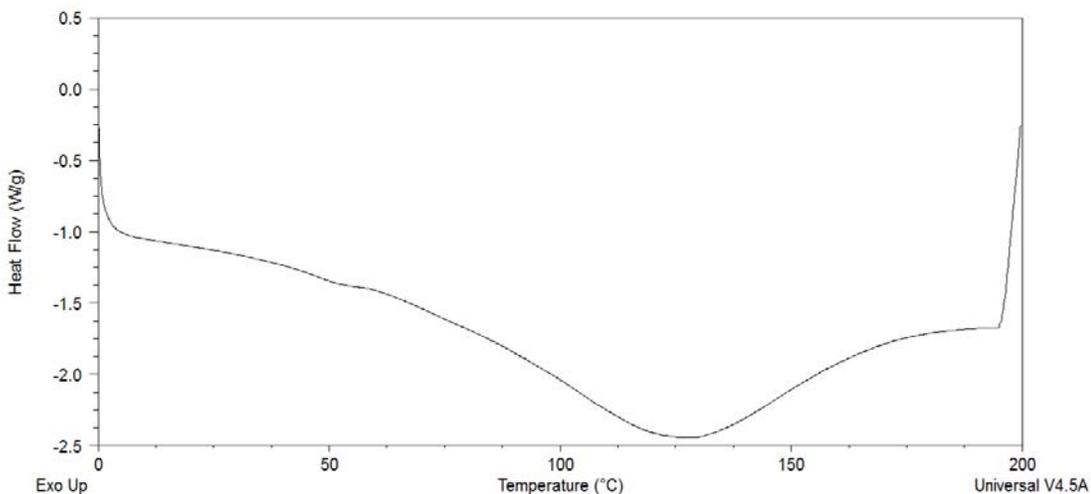


Ilustración 30. Termograma de EuCl 75 primer ciclo etapa de calentamiento.

Con el objetivo de obtener termogramas con Tgs más marcadas y en los que se pudieran separar las transiciones cinéticas de las netamente térmicas se procedió a realizar un estudio modulado. En estos estudios modulados, y a diferencia del DSC convencional, se emplean dos rampas de calentamiento una normal de naturaleza lineal similar a la de cualquier DSC ($2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$) y una rampa sinusoidal que permite la medición simultánea de la capacidad calorífica en cada punto (Thomas, 2000). El resultado final de este tratamiento es un termograma similar al que se muestra a continuación.

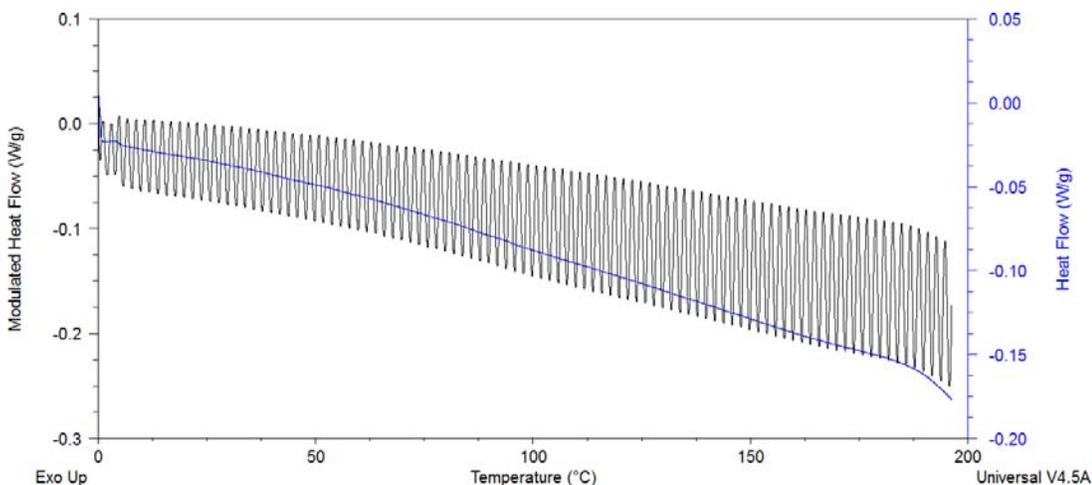


Ilustración 31. Flujos de calor empleados para EuCl75.

La línea azul da cuenta de un experimento de DSC normal de aquí es posible ver que la Tg es casi imperceptible, pero cuando se grafica el componente de la capacidad calorífica (*reversible heat flow*) (línea de color negro) se observan aquellos cambios que son función de la variación del flujo de calor y no fruto de una transición cinética (Ilustración 32).

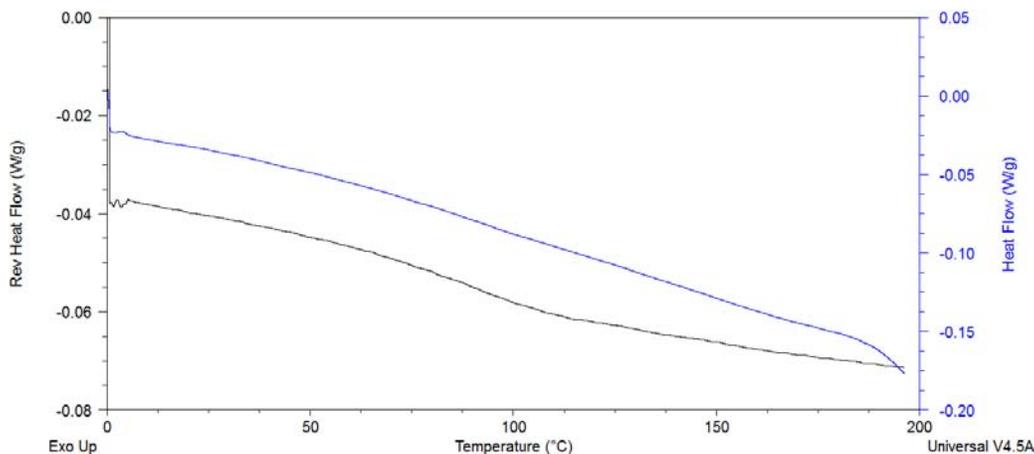


Ilustración 32. Termograma de MDSC para EuCl75

El tratamiento mostrado anteriormente se realizó para cada uno de los materiales fabricados con ácido clorhídrico obteniendo los termogramas que se muestran a continuación.

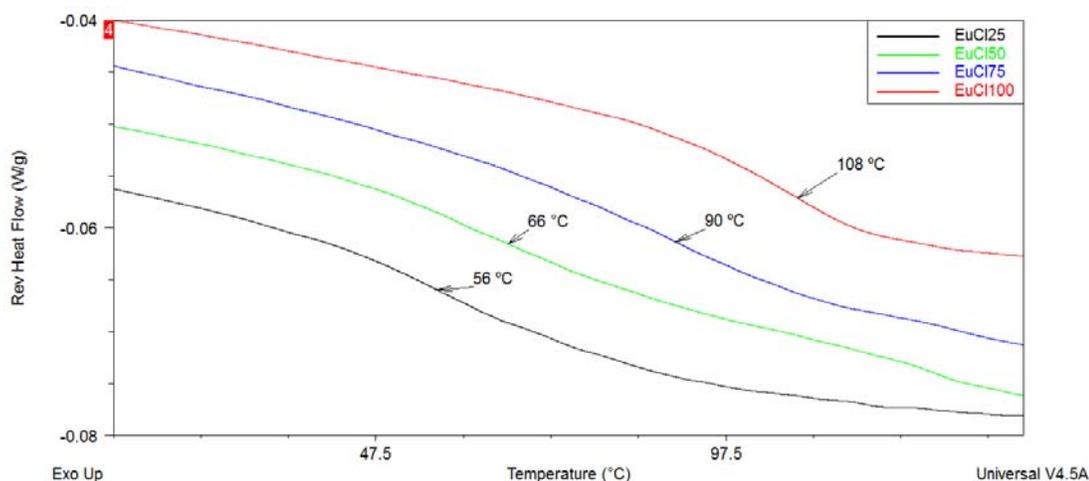


Ilustración 33. Termogramas obtenidos por MDSC para los materiales preparados con ácido clorhídrico.

Los resultados de la ilustración anterior muestran concordancia con las Tgs halladas con el método convencional y, al igual que con este método se puede observar fácilmente un aumento en la Tg a medida que aumenta la cantidad de ácido clorhídrico, efecto reportado anteriormente en la literatura (Guzmán, Manzo, & Olivera, 2012). El aumento encontrado es menor que el reportado por Guzman, Manzo y Olivera, esto puede deberse principalmente a la hidrólisis de los grupos DMAE que disminuyen la cantidad de puentes salinos que pueden formar los materiales. La formación de estos puentes salinos explica de igual forma la aparición de la banda carboxilato presente en la Ilustración 21. El aumento de Tg y la presencia de esta banda en los espectros de FTIR indican la formación de puentes salinos entre los grupos DMAE restantes con los carboxilos producto de la hidrólisis. Una interacción como este haría más rígida la estructura del polímero, disminuyendo el volumen libre y haciendo que las Tgs aparezcan a mayor temperatura (Anslyn & Dougherty, 2006); (Gabbott, 2008).

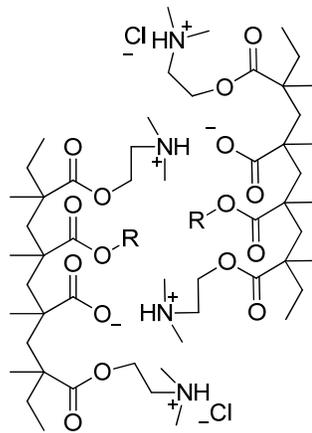


Ilustración 34. Interacciones intramoleculares presentes en los ionómeros sintetizados con ácido clorhídrico

Los termogramas obtenidos para los polielectrolitos preparados con ácido fórmico y ácido acético se observan en las ilustraciones 35 y 37

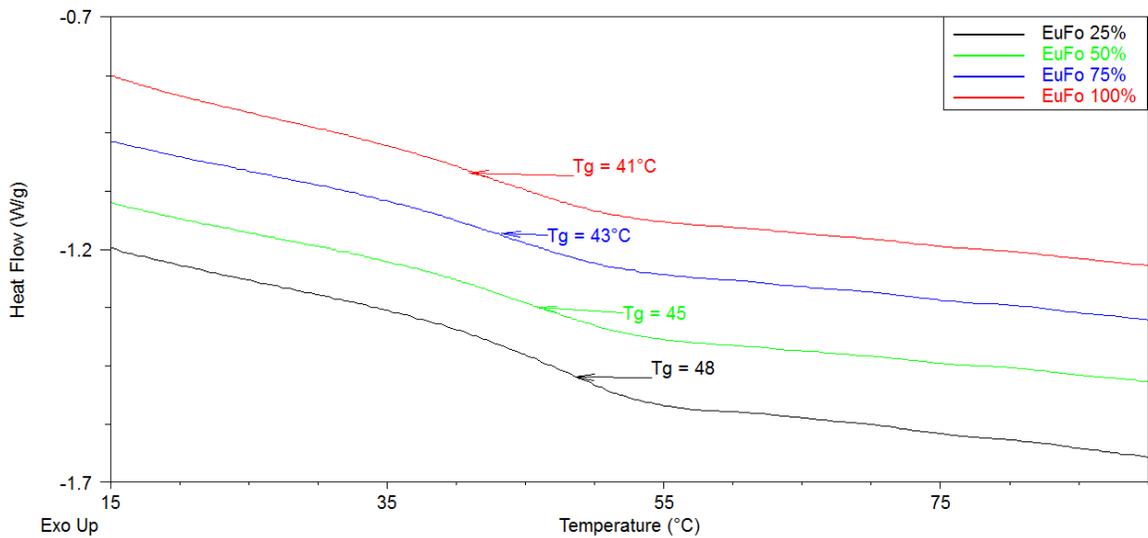


Ilustración 35. Termogramas obtenidos para los ionómeros preparados con ácido fórmico

En los materiales preparados con ácido fórmico se puede ver un comportamiento totalmente contrario al encontrado para el ácido clorhídrico, en este caso las Tgs disminuyen a medida que aumenta la cantidad de ácido en las muestras. Este resultado a primera vista parece ir en contravía con lo encontrado en el espectro de IR, que muestra no solo la presencia del carbonilo de un carboxilato sino una disminución significativa en las señales referentes al estiramiento C-H de los metilos del grupo DMAE que indican la protonación de la amina probando la formación de una sal. A diferencia del ácido clorhídrico el ácido fórmico es un ácido débil por lo que su contra ion es

un ion débil o parcialmente iónico y se unirá de forma fuerte a la amina protonada, impidiendo las interacciones entre las cadenas del polímero. Generando mayor espacio entre las cadenas del material y permitiendo mayor movimiento, lo que se ve traducido en el termograma como una disminución en la temperatura de transición vítrea (Tg).

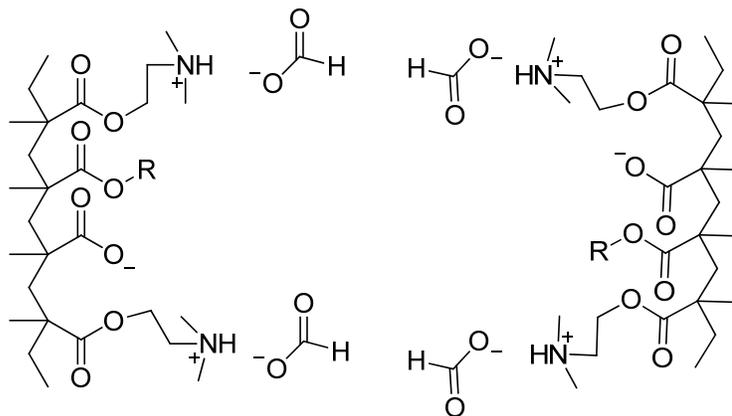


Ilustración 36. Interacciones intermoleculares presentes en los ionómeros sintetizados con ácido fórmico

Un efecto similar puede verse en el caso del ácido acético. Sin embargo, el IR no prueba que este ácido sea capaz de protonar al polímero, la baja presencia de la banda del carboxilato como la similitud entre los estiramientos C-H de los grupos dimetilamino de estos materiales, muestran una baja capacidad para formar la sal polimérica. No obstante, no se puede garantizar la no formación de la sal pues en la preparación el polímero comercial presentó disolución completa al mezclarse con el ácido acético y como se explicó anteriormente la disolución de este material en medio acuoso se da una vez se protona la amina. Por tanto es posible suponer que la formación de las sales de acetato de eudragit E-100 presentan un comportamiento similar al descrito anteriormente para las de fórmico.

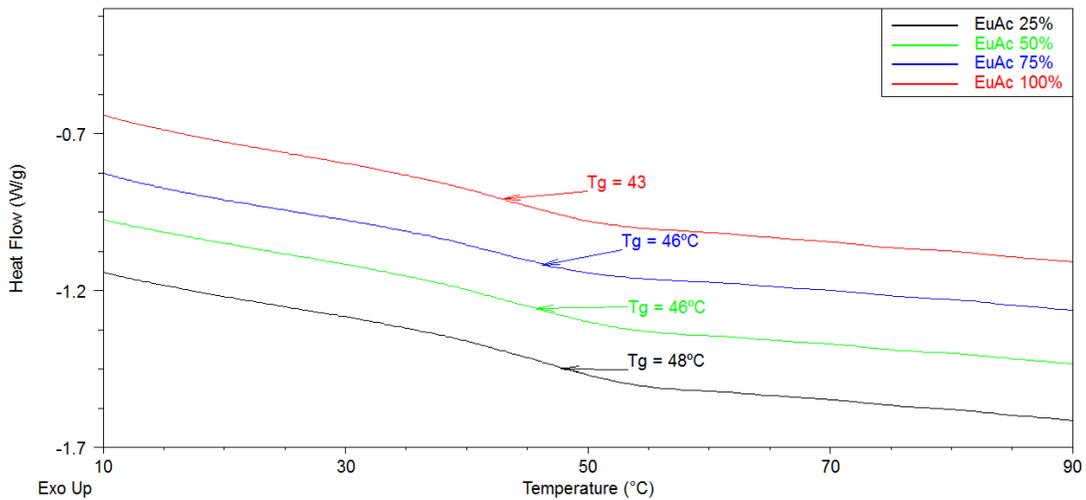


Ilustración 37. Termogramas obtenidos para los ionómeros preparados con ácido acético

Las similitudes en las disminuciones de la Tg entre los ionómeros de ácido fórmico y ácido acético podrían estar relacionadas con la similitud de tamaños que poseen los aniones, haciendo que los espacios entre cadenas sean similares y generando disminuciones de Tg similares, de esta forma se podría pensar que si se da la formación de la sal entre el grupo DMAE y el acetato su efecto sería igual al observado en Ilustración 36.

Para finalizar el análisis térmico se halló el calor específico (ΔC_p) para cada uno de los materiales modificados. Para esto el software de lectura TA Universal Analysis® toma el delta en el flujo de calor de los puntos antes y después de la Tg y los divide por la velocidad de calentamiento. El calor específico está definido como la capacidad calorífica del material dependiente de la masa, e indica la cantidad de energía necesaria para aumentar en un grado de temperatura una cantidad específica del material. Si bien el calor específico es una propiedad intensiva puede darnos una pequeña indicación de lo que sucede a nivel molecular en la estructura del polímero (Gabbott, 2008). La tabla siguiente relaciona las propiedades determinadas en este trabajo con el calor específico.

Tabla 5. Relación Hidrólisis vs Propiedades térmicas.

MATERIAL	% DMAE	%COOH	TG	ΔC_p
EuCl100	8,77	17,45	108	0,402
EuCl75	13,20	13,89	90	0,379
EuCl50	16,02	10,44	59	0,360
EuCl25	20,41	7,88	56	0,332
Eu	23,87	0,00	47	0,285
EuFo25	23,37	3,50	48	0,284
EuFo50	23,46	5,25	45	0,273
EuAc100	23,45	6,10	43	0,264
EuFo100	17,60	10,51	41	0,257
EuFo75	20,57	10,48	43	0,252
EuAc25	23,43	1,75	48	0,249
EuAc50	23,46	3,50	46	0,245
EuAc75	23,46	6,13	46	0,235

La cantidad de energía para calentar un material dependerá siempre de su estructura interna y su organización. Materiales que posean pocos grados de libertad en su movimiento, tenderán a requerir de una mayor cantidad de energía para calentarse que aquellos que posean estructuras con mayor movilidad (Anslyn & Dougherty, 2006)). En los polielectrolitos preparados se puede constatar lo anteriormente dicho. Polímeros ricos en interacciones intramoleculares como lo son todos los derivados del ácido clorhídrico presentan grandes ΔC_p , mientras que los polímeros con grandes espacios entre las cadenas como todos los preparados con ácidos orgánicos muestran ΔC_p menores a la del polímero comercial, un efecto similar al que enseñaban las Tg.

CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar y caracterizar térmica y estructuralmente los materiales ionoméricos clorhidrato, formiato y acetato de Eudragit E-100 con distintos porcentajes de ionización. Se comprobó que la eliminación de la diálisis causó una disminución en la hidrólisis de los materiales poliméricos siendo más indicada para su preparación.

Los espectros Infrarrojo y los termogramas analizados permitieron determinar que existe una interacción distinta entre cada uno de los ácidos y el polímero base. En aquellos polielectrolitos preparados con HCl se encontró una tendencia a la hidrólisis del grupo DMAE, y a la formación de puentes salinos intermoleculares, lo que genera un aumento bastante considerable de la temperatura de transición vítrea (T_g).

En los materiales producidos con ácidos débiles se encontró una menor tendencia a la hidrólisis del grupo DMAE. En los materiales de ácido fórmico se presentaron puentes salinos intramoleculares (polímero-ácido) que desencadenan una disminución en la T_g y en aquellos producidos con ácido acético no se encontró una prueba contundente de la formación de sales aunque sí se evidenció una disminución en la T_g .

RECOMENDACIONES

Teniendo una amplia caracterización estructural y térmica de estos compuestos, se considera necesario probar su uso como matriz farmacéutica o como excipiente farmacéutico. Para esto y tomando en cuenta los resultados sobre la hidrólisis encontrados en este trabajo, se hace necesario una metodología que facilite la determinación de los grupos ionizables presentes en el material polimérico (grupos amino y ácidos carboxílicos) una técnica propuesta para este fin es el NIR.

En caso de que el objetivo sea la formación de sales de Eudragit E-100 y se desee preservar todos sus grupos ionizables, se recomienda seguir una metodología distinta que use un solvente que no promueva la hidrólisis, o realizar una mezcla física.

Para corroborar las tendencias encontradas en el comportamiento del polímero en cuanto a sus interacciones moleculares se hace necesario realizar la modificación con un ácido cuyo anión sea lo suficientemente diferente al acético y fórmico para así confirmar la disminución en las interacciones de las cadenas del polímero.

REFERENCIAS

- Agredo, P., & Florez, A. M. (2013). Diseño y Formulación de Potenciales Formas Farmacéuticas de Antibióticos Beta-Lactámicos Útiles Frente Microorganismos Resistentes, Caracterización Polimérica Entre el Antibiótico Ampicilina Trihidratada y el Sistema Polimérica Eudragit E-100. *Tesis de Grado*. Santiago de Cali.
- Anslyn, E., & Dougherty, D. (2006). *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books.
- Baena, Y. (2011). Estudio Físicoquímico de la Liberación del Diclofenac a partir de Complejos Polielectrolito-fármaco". *Tesis de Grado*. Bogotá: Universidad Nacional De Colombia sede Bogotá.
- Bhise, K., Shaikh, S., & Bora, D. (2008). Taste Mask, Design and Evaluation of an Oral Formulation Using Ion Exchange Resin as Drug Carrier. *Pharm SciTech*, 557-562.
- Bruice, P. Y. (2008). *Química Orgánica*. Ciudad de México: Pearson Education.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., & Peppas, N. A. (2000). Swellable Matrices For Controlled Drug Delivery: Gel-Layer Behavior, Mechanisms and Optimal Performance. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 198-204.
- Dickson, M., & Gagnon, J. (2009). The Cost of a New Drug Discovery and Development. *Discovery Medicine*, 172-179.
- Evonik. (2012). *Eudragit E100, Eudragit E PO and Eudragit E 12,5 Technical Information Specification and Technical Methods*. k Röhm GmbH, Darmstadt, Germany .
- Evonik Industries. (12 de 12 de 2014). *Eudragit E-100*. Obtenido de <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/protective-formulations/e-100/Pages/default.aspx>
- Fu Lu, M.-y., Borodkin, S., Woodward, L., Li, P., Diesner, C., Hernandez, L., & Madhu, V. (1991). A Polymer Carrier System for Taste Masking of Macrolide Antibiotics. *Pharmaceutical Research*, 706-712.
- Gabbott, P. (2008). *Principles and Applications of Thermal Analysis*. Oxford: John Wiley & Sons.

- Goddard, E D, & Ananthapadmanbhan, K. (1993). Interactions of Surfactants with Polymers and Proteins . *CRC Press*.
- Guzmán, M., Manzo, R., & Olivera, M. (2012). Eudragit E-100 as a Drug Carrier: The Remarkable Affinity of Phosphate Ester for Dimethylamine. *Molecular Pharmaceutics*, 2424-2433.
- Hann, M., & Oprea, T. I. (2004). Pursuing the leadlikeness concept in pharmaceutical research. *Current Opinion in Chemical Biology*, 8, 255-263.
- Hansson, P., & Lindman , B. (1996). Surfactant and Polymers Interactions. *Current Opinion In colloid & Interface Science*, 604-613.
- Holgado, M. A., Fernandez-Arevalo, M., Alvarez-Fuentes, J., Caraballo, I., Llera, J. M., & Rabasco, A. M. (1994). Characterization of Morphine Polymeric Coprecipitates for controlled release: Elaboration and Characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2409-2424.
- Holgado, M. A., Fernandez-Arevalo, M., Alvarez-Fuentes, J., Caraballo, I., Llera, J. M., & Rabasco, A. M. (1995). Physical Characterization of Carteolol: Eudragit L Binding Interaction. *International Journal Of Pharmaceutics*, 114(1), 13-21.
- Jimenez-Kairuz , A., Allamendi, D., & Manzo, R. (2004). The improvement of Aqueous Chemical Stability of a Model Basic Drug by Ion Pairing with Acidic Groups Polyelectrolytes. *International Journal of Pharmaceutics*, 149-156.
- Jimenez-Kairuz, A., Allamendi, D., & Manzo, R. (2002). Mechanism of Lidocaine Release From Carbomer- Lidocaine Hydrogels. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 91(1), 267-272.
- Juppo, A. M., Boissier, C., & Khoo, C. (2003). Evaluation of Solid Dispersion Particles Prepared with SEDS. *International Journal of Pharmaceutical*, 385-401.
- Kabanov, A. (2006). Polymer Genomics: An Insight into Pharmacology and Toxicology of nanomedicines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(15), 1597-1621.
- Kawakami , K. (2012). Modification of physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients and application of supersaturatable dosage forms for improving bioavailability of poorly absorbed drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(6), 480-495.

- Kindermann, C., Matthée, K., Strohmeyer, J., Frank, S., & Breitzkreutz, J. (2011). Tailor-made release triggering from hot-melt extruded complexes of basic polyelectrolyte and poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, 79(2), 372-381.
- Konar, N., & Kim, C.-j. (2000). Water-Soluble Polycations as Oral Drug Carriers (Tablets). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1339-1344.
- Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A. (1983). Mechanism of Solute Release From Porous Hydrophilic Polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 23--35.
- Kujawa, P., Audiber-Hayet, A., Selb, J., & Candau, F. (2006). Effect of Ionic Strength on the Rheological Properties of Multisticker associative Polyelectrolytes. *Macromolecules*, 384-392.
- Lee, H.-K., Hadju, J., & McGoff, P. (2006). Propranolol: Methacrylic Acid Copolymer Binding Interactions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(2), 178-180.
- Lin, S.-Y., Yu, H.-L., & Li, M.-J. (1999). Formation of Six-Membered Cyclic Anhydride by Thermally Induced Intramolecular Ester Condensation in Eudragit E Film. *Polymer Communication*, 3589-3593.
- Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B., & Feney, P. (1997). Experimental and Computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advance Drug Delivery Reviews*.
- McGinity, J. W., & Felton, L. A. (2013). *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. CRC Press.
- Moustafine, R. I., Zaharov, I. M., & Kemenova, V. A. (2006). Physicochemical Characterization and drug release properties of Eudragit E PO/ Eudragit L-100-55 Interpolyelectrolyte Complexes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 26-36.
- Olaya, E., Garcia, R., Torres, N., Ferro, D., & Torres, S. (2006). Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 13(2), 69-82.
- Olea, A., & Thomas, J. (1989). Fluorescence Studies of the Conformational Changes of Poly(methacrylic acid) with pH. *Macromolecules*, 1165-1169.

- Overington, J., Al-Lazikani, B., & Hopkins, A. (2006). How Many Drug Targets Are There? *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 993-996.
- Painter, P., & Coleman, M. (1997). *Fundamentals Of Polymer Science An Introductory Text*. Lancaster: Technomic.
- Paul, L. (Enero de 2012). Drug discovery: Chemical beauty contest. *Nature*, 481(455), 455-456.
- Quinteros, D. A., Ramirez Rigo, V., Jimenez, A. F., Kairuz, J., Olivera, M. E., Manzo, R. H., & Allemandi, D. A. (Enero de 2008). Interaction Between a Cationic Polymethacrylate (Eudragit E-100). *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volumen 33(1), 72-73.
- Ramírez-Rigo, M. V., Olivera, M. E., Rubio, M., & Manzo, R. H. (Mayo de 2014). Enhanced Intestinal Permeability and Oral Bioavailability of Enalapril Maleate Upon Complexation With the Cationic Polymethacrylate Eudragit E-100. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 55, 1-11.
- Salamanca, C. (2007). *Estudio de propiedades fisicoquímicas de polielectrólitos aniónicos en solución como potenciales reservorios de sustratos farmacológicos*. Santiago de Chile: Universidad de Chile.
- Schulken, R., Boy R.E, & Cox, R. (1964). Differential Thermal Analysis of Linear Polyesters. *Journal of Polymer Science: Part C*(6), 17-25.
- Sherman, H. (1997). Infrared Spectroscopy. En Prentice Hall, *Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry*. Arlington: Prentice Hall.
- Skoog, D., Holler , F., & Crouch, S. (2008). *Principios de Análisi Instrumental*. Ciudad de Mexico: CENGAGE learning.
- Suriñach, S., Baro, M., Bordas, S., Clavaguera , N., & Clavaguera-Mora, M. (1992). La Calorimetría diferencial de Barrido y su Aplicación a la Ciencia de Materiales. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 31(1), 11-17.
- The United States Pharmacopeial Convention. (2013). *USP-36, NF-31*. Rockville: United Book Press, Inc.
- Thomas, L. (2000). *Why Modulated DSC? ; An Overview and Summary of Advantages and Disadvantages Relative to Traditional DSC*. New Castle: Ta Instruments.

- United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 36-NF 31). (2014). <541> *Titulación Potenciometrica*. Rockville: States Pharmacopeia Convention.
- Universidad Del Pais Vasco. (28 de 09 de 2006). *Espectroscopia Infraroja*. Recuperado el 28 de Abril de 2014, de <http://www.ehu.es/imacris/PIE06/web/IR.htm>
- van de Wetering , p., Zuidam, N., van Steenberg, M., van der Houwen , G., Underberg , W., & Hennink, W. (1998). A Mechanistic Study of the Hydrolytic Stability of Poly(2-(dimethylamino)ethyl Methacrylate). *Macromolecules*, 8063-8068.
- Verma, R. K., Krishna, D. M., & Garg, S. (2002). Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 7-27.
- Zhang, M.-Q., & Wilkinson, B. (2007). Drug Discovery Beyond the "Rule-of-five". *Current Opinion in Biotechnology*, 8, 478-488.