

Análisis por FTIR y DSC de complejos polielectrolito entre Eudragit® E100 y ácido benzoico como evidencia de hidrólisis de los grupos éster del polímero

Leidy J. Dallos¹, Rubén H. Manzo², Yolima Baena^{1*}

¹Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, Grupo de Investigación Sistemas para la Liberación Controlada de Moléculas Biológicamente Activas (SILICOMOBA), Carrera 30 # 45-03, Bogotá D.C., (111311), Colombia. A. A. 14490.

²Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Farmacia, Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), Ciudad Universitaria Córdoba, Argentina.

*Correo electrónico: ybaena@unal.edu.co

Recibido para evaluación: 27 de junio de 2019

Aceptado para publicación: 1 de octubre de 2019

RESUMEN

La obtención de complejos polielectrolito entre el polímero catiónico Eudragit® E100 y moléculas aniónicas, con neutralización adicional de un ácido inorgánico, ha sido una práctica recurrente en el área de investigación de estos sistemas de liberación controlada. En el presente trabajo se buscó estudiar el efecto de la adición del ácido fuerte en el polímero, para ello se llevó a cabo la obtención por evaporación de solvente de diez complejos (de diferente composición entre Eudragit® E100 y ácido benzoico o ácido clorhídrico) y de cuatro ionómeros (sin el activo), a los cuales se les realizó análisis por FTIR y DSC.

Los resultados demostraron la obtención de los respectivos complejos polielectrolito y de los ionómeros; además los espectros de FTIR revelaron la relación directa entre la reacción de hidrólisis de los grupos ésteres del polímero y la proporción de HCl adicionada. Los termogramas, por su parte, evidenciaron la existencia de una reacción en el polielectrolito (PE), la cual se favoreció en aquellas composiciones en las que el proceso de hidrólisis ocurrió en mayor magnitud. El proceso de hidrólisis que se describe en el presente estudio debe tenerse en consideración en las futuras investigaciones en el campo, ya que su ocurrencia podría tener implicaciones en las diversas variables que se evalúan en este tipo de sistemas.

Palabras clave: Eudragit® E100, hidrólisis, ácido benzoico.

SUMMARY

FTIR and DSC analysis of polyelectrolyte complexes between Eudragit® E100 and benzoic acid as evidence of hydrolysis of the polymer ester groups

Polyelectrolyte complexes obtention between Eudragit® E100 (cationic polymer) and anionic molecules with additional neutralization of inorganic acids is a common practice in the development of these systems. In the present work the addition of strong acid effect on polymer structure was evaluated through FTIR and DSC analysis of a set of ten complexes with different composition (between Eudragit® E100 and benzoic acid) and four ionomers (without the preservative) obtained by solvent evaporation technique.

Results demonstrated the complexes and ionomers formation. FTIR spectra revealed direct relationship between polymer ester groups hydrolysis reaction and the amount of HCl added. The thermograms, on the other hand, evidenced the existence of a reaction in the polyelectrolyte, which was favored in those compositions with more hydrolysis process. The degradation reaction described in this study should be taken into consideration in future research, since its occurrence could have implications in variables evaluated in this type of systems.

Key words: Eudragit® E100, hydrolysis, benzoic acid.

INTRODUCCIÓN

El Eudragit® E100 (Eu) es un copolímero básico del ácido metacrílico, conformado por grupos dimetilaminoetil metacrilato (DMAE), n-butil metacrilato y metil metacrilato en una proporción molar de 2:1:1; los monómeros se encuentran distribuidos aleatoriamente a lo largo de la cadena del copolímero, como se observa en la figura 1.

Debido a que los grupos DMAE son susceptibles a protonación, su interacción iónica con moléculas biológicamente activas (de carácter aniónico) ha sido aprovechada para la obtención de complejos polielectrolito (CPE) con múltiples propósitos, como: aumento de solubilidad aparente, modulación del comportamiento de liberación, incremento de estabilidad de activos y de la permeabilidad intestinal [1-4].

En tales estudios es común neutralizar parte de los grupos DMAE del polímero con un ácido inorgánico, usualmente ácido clorhídrico, con el fin de mejorar la compatibilidad acuosa de los sistemas obtenidos [5], sin embargo, el efecto del ácido fuerte en la estructura del PE no ha sido evaluado a profundidad. En la investigación desarrollada

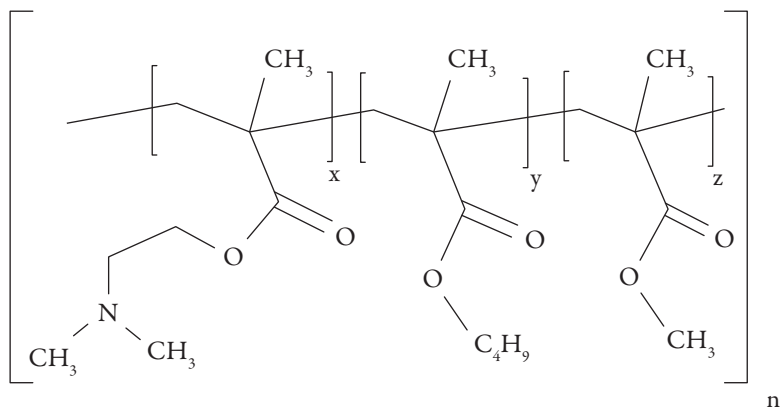


Figura 1. Estructura química del polielectrolito Eudragit® E100.

Fuente: tomado de Evonik Industries [1].

por Villada se evidenció, por primera vez, el fenómeno de hidrólisis de los ésteres del PE como consecuencia de la adición de HCl, no obstante, la reacción fue asociada al método de obtención, ya que se llevó a cabo en medio acuoso [6]. En este estudio se evaluó si se presenta o no la hidrólisis de los ésteres del Eu, en la obtención del CPE, empleando la metodología de evaporación de solvente. Para ello se realizó el análisis de los espectros de FTIR y de los termogramas de DSC, para los sistemas de diferente composición, obtenidos entre el polímero catiónico y los contraiones generados por los ácidos benzoico o clorhídrico; aquellos en los que la neutralización solo fue realizada con el ácido inorgánico se denominaron “ionómeros”.

METODOLOGÍA

Materiales

Ácido benzoico (Sigma-Aldrich), Eudragit® E100 (Evonik Industries), etanol al 96% y ácido clorhídrico (Merck). Para la dilución de HCl se empleó agua desionizada.

Obtención de los complejos y de los ionómeros

Se prepararon diez composiciones diferentes de CPE entre Eudragit® E100 (Eu) y ácido benzoico (B) siguiendo la metodología descrita en estudios previos, con algunas modificaciones [3, 7]. Se realizó la dispersión de 3 g de Eu en 15 ml de etanol con posterior adición de B en cantidad correspondiente a la neutralización del 25%, 50%, 75% y 100% de los grupos dimetilaminoetil (DMAE) del polielectrolito, para la obtención de los complejos, denominados respectivamente: EuB₂₅, EuB₅₀, EuB₇₅ y EuB₁₀₀.

Los otros seis CPE fueron preparados de modo semejante, pero con neutralización adicional (de los grupos DMAE) con HCl al 2,5 M, en proporciones de 25%, 50%, 75%, que permitieran evaluar todas las posibles combinaciones; estos complejos se denominaron: $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{25}$, $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{50}$, $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{75}$, $\text{EuB}_{50}\text{Cl}_{25}$, $\text{EuB}_{50}\text{Cl}_{50}$ y $\text{EuB}_{75}\text{Cl}_{25}$ en función de la composición de contraiones benzoato y cloruro. Los componentes se dejaron interactuar por 5 minutos y para la posterior evaporación del solvente, las dispersiones fueron depositadas en moldes metálicos y secadas hasta peso constante en estufa (Mettler) a 25 °C, a presión ambiente y durante 48 horas. El sólido obtenido se trituró hasta obtener un polvo fino, que se separó por tamices, seleccionando aquel que quedó entre mallas 40/80 (177-420 μm).

Para evaluar el efecto del ácido inorgánico en el PE, se siguió la misma metodología descrita previamente sin la adición de B, para la obtención de los cuatro ionómeros denominados EuCl_{25} , EuCl_{50} , EuCl_{75} y EuCl_{100} , utilizando la nomenclatura ya mencionada, mediante la neutralización de los grupos DMAE del Eu solamente con HCl 2,5 M.

Caracterización por espectroscopía de infrarrojo (FTIR)

Los diez CPE obtenidos, los cuatro ionómeros, B, Eu y una mezcla física (MF) equivalente a la composición del complejo EuB_{100} se caracterizaron mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (espectrofotómetro IRPrestige-21/ATR, Shimadzu) empleando la técnica de muestreo de reflectancia total atenuada (ATR), las muestras analizadas fueron representativas de la cantidad total obtenida. Los espectros fueron analizados haciendo uso del programa espectral LabSolutions-IR®.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El comportamiento térmico de las muestras evaluadas por FTIR fue estudiado mediante calorimetría diferencial de barrido (Analizador Mettler Toledo, DSC1-STAR System). El análisis se realizó bajo atmósfera de nitrógeno (flujo 50 ml/min) en un rango de temperatura entre 0 °C y 180 °C, con un pretratamiento a -20 °C por 10 minutos. La rampa de calentamiento utilizada fue de 10 °C/min. Aproximadamente 7 mg de cada muestra de polímero, complejo, ionómero o mezcla física fueron pesados (Balanza Mettler Toledo ME204), mientras que para el ácido benzoico bastó con un peso de 4 mg. Todas las muestras fueron dispuestas en portamuestras de aluminio con tapa, cerradas herméticamente con la prensa (Mettler Toledo).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al seguir la metodología de obtención descrita se prepararon de modo satisfactorio los diez CPE y los cuatro ionómeros.

Caracterización por espectroscopía de infrarrojo (FTIR)

Los resultados de los espectros de infrarrojo se presentan en la tabla 1, en esta se resumen las bandas de absorción de importancia para la formación del complejo: su presencia o número de onda. Adicionalmente, en la figura 2 se observan, a manera de ejemplo, los espectros de absorción para dos de los complejos (EuB_{25} y $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{75}$) y para uno de los ionómeros (EuCl_{50}) cotejados con sus precursores y la mezcla física.

Tabla 1. Bandas de las transiciones vibracionales –de importancia en el proceso de complejación– de los espectros FTIR de los diez complejos obtenidos, los cuatro ionómeros, reactivos de partida y mezcla física (MF).

	COO-H del B (cm^{-1})	COO-H fuera del plano de B (cm^{-1})	C=O (COOH) de B (cm^{-1})	DMAE de Eu (cm^{-1})	% T de las bandas DMAE de Eu	
					2770 cm^{-1}	2822 cm^{-1}
<i>B</i>	2554-3070	931	1676	---	---	---
<i>Eu</i>	---	---	---	2770-2822	92,53	93,36
<i>MF</i>	2556-3073	934	1682	2772-2822	82,49	79,95
<i>EuB</i> ₂₅	N.O.	N.O.	N.O.	2772-2822	94,22	94,70
<i>EuB</i> ₂₅ <i>Cl</i> ₂₅	N.O.	N.O.	N.O.	2772-2824	96,25	96,43
<i>EuB</i> ₂₅ <i>Cl</i> ₅₀	N.O.	N.O.	N.O.	2772-2824	96,24	96,34
<i>EuB</i> ₂₅ <i>Cl</i> ₇₅	N.O.	N.O.	N.O.	N.O.	N.A.	NA
<i>EuB</i> ₅₀	N.O.	N.O.	N.O.	2772-2822	95,05	95,13
<i>EuB</i> ₅₀ <i>Cl</i> ₂₅	N.O.	N.O.	N.O.	2772-2824	96,23	96,14
<i>EuB</i> ₅₀ <i>Cl</i> ₅₀	N.O.	N.O.	N.O.	N.O.	N.A.	N.A.
<i>EuB</i> ₇₅	N.O.	N.O.	N.O.	2772-2824	98,03	97,90
<i>EuB</i> ₇₅ <i>Cl</i> ₂₅	N.O.	N.O.	N.O.	N.O.	N.A.	NA
<i>EuB</i> ₁₀₀	N.O.	N.O.	N.O.	N.O.	N.A.	NA
<i>EuCl</i> ₂₅	N.A.	N.A.	N.A.	2772-2822	95,04	95,51
<i>EuCl</i> ₅₀	N.A.	N.A.	N.A.	2772-2822	96,15	96,40
<i>EuCl</i> ₇₅	N.A.	N.A.	N.A.	2772-2822	97,59	97,78
<i>EuCl</i> ₁₀₀	N.A.	N.A.	N.A.	N.O.	N.A.	NA

N.O.: no observado, N.A.: no aplica.

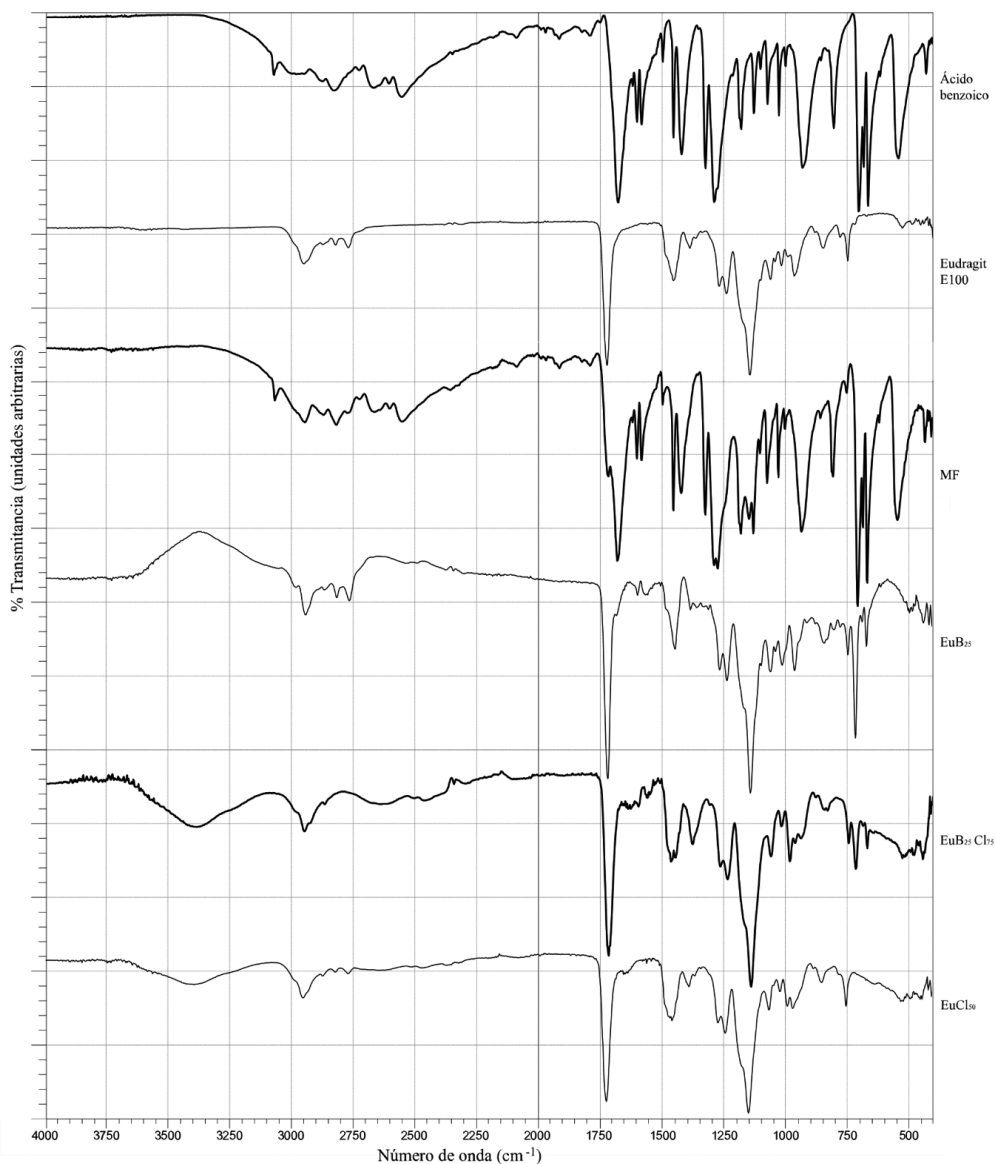


Figura 2. Espectros FTIR de los complejos EuB_{25} y $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{75}$, ionómero EuCl_{50} , B, Eu y MF.

En primer lugar, se observó que los resultados de la caracterización por FTIR relacionados con los precursores de los complejos, es decir de B y de Eu, corresponden a lo reportado en la literatura especializada; en la tabla 2 se relacionan las señales de las transiciones vibracionales de las dos moléculas y el número de onda de sus respectivas bandas. Los resultados para Eu están en línea con lo registrado por los estudios de Lin,

Juppo y de Villada [6, 8, 9]; de igual modo las señales observadas para ácido benzoico concuerdan con lo reportado por Hayashi y Yariv [10-12].

Tabla 2. Señales de FTIR asociadas a Eudragit® E100 y a ácido benzoico.

	Número de onda de la banda (cm ⁻¹)	Transición vibracional asociada
Eudragit® E100	2949 y 2874	Estiramiento asimétrico de CH ₃ y de los grupos CH ₂ de la cadena principal y del CH ₂ -OR
	2822-2770	Estiramiento simétrico de los grupos CH ₂ de la cadena ramificada CH ₂ -N-(CH ₃) ₂
	1722	Estiramiento de C=O
	1454 y 1487	Flexión de los grupos CH ₂ de la cadena principal.
	1387	Estiramiento del grupo CH ₃ (posiblemente del promedio de las bandas C-CH ₃ y N-CH ₃)
	1269 y 1238	Estiramiento grupo éster C-O.
	1144	Estiramiento grupo éster C-O y C-N
Ácido benzoico	2554-3070	Estiramiento O-H (Bandas C-H solapadas)
	1676	Estiramiento C=O
	1601 y 1582	Estiramiento C=C aromático.
	1497 y 1452	C-H del anillo aromático
	1419, 1288 y 1323	Acoplamiento del estiramiento C-O y flexión OH en el plano
	931	Flexión O-H fuera del plano
	804	Estiramiento C-C
	704	Flexión O-H fuera del plano y anillo aromático
682 y 543	Flexión en movimiento de tijeras de COO	

En cuanto a los espectros de FTIR de los complejos, los resultados confirman la formación de la interacción iónica entre Eu y B para las diez composiciones distintas, esto debido a los siguientes tres fenómenos:

1. Desaparición de las bandas asociadas al enlace O-H del ácido benzoico (2557 cm⁻¹, 3070 cm⁻¹, 931 cm⁻¹ y 1685 cm⁻¹), indicando la disociación de la molécula ácida a su equivalente iónico, necesario para la formación del CPE.
2. Disminución en la intensidad de las bandas de los grupos DMAE no protonados del Eu, revelando el efecto de la protonación de estos. Este comportamiento es corroborado con la proporcionalidad entre el porcentaje de transmitancia

(% T) de la banda y el grado de neutralización de los contraiones en cada complejo, puesto que a medida que aumenta el porcentaje de grupos del PE ionizados, mayor es el valor de % T, es decir, la intensidad de la banda es menor.

Es así como para los cuatro complejos que cuentan con la neutralización total de los grupos DMAE del Eu -EuB₂₅Cl₇₅, EuB₅₀Cl₅₀, EuB₇₅Cl₂₅ y EuB₁₀₀- no se observan las bandas mencionadas, mientras que, para aquellos complejos con menores porcentajes de interacción con los contraiones, ya sea benzoato o cloruro, sí son evidentes estas bandas (ubicadas en 2771 cm⁻¹ y 2821 cm⁻¹). En la figura 3 se presenta el fenómeno descrito para la serie de complejos con neutralización del 25 % de los grupos DMAE con B, cotejados con el del polímero, en esta se observa que, a mayor porcentaje de contraiones, las bandas son mucho menos pronunciadas.

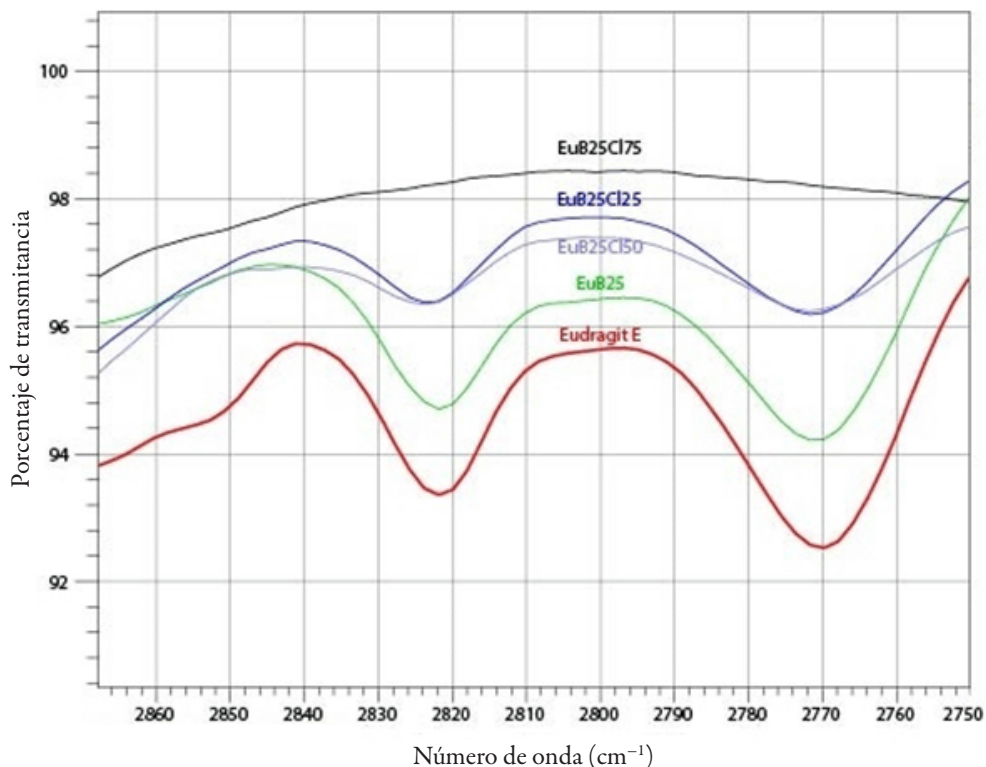


Figura 3. Espectro de FTIR en el rango de 2870 cm⁻¹ a 2750 cm⁻¹ para los complejos con neutralización de B del 25%.

3. El espectro FTIR de la mezcla física equivalente a la composición del complejo EuB_{100} , esta presenta la sumatoria de las bandas de los precursores, tanto las correspondientes al enlace O-H del B, como las de los grupos dimetilamino no protonados del Eu.

Los anteriores hallazgos se encuentran en línea con lo reportado en estudios previos para CPE con Eu como PE [2, 3, 13-15], en todos describen los tres fenómenos mencionados como evidencia inequívoca de la interacción.

Además de la comprobación de la formación de los complejos, los espectros FTIR advirtieron de la presencia de un fenómeno relacionado con la formación de una banda ancha en 3500 cm^{-1} , la cual fue atribuida por Villada J [6] a la aparición de grupos hidroxilo, como resultado de la hidrólisis de los ésteres del polímero por el uso del ácido clorhídrico en el proceso de obtención. En la figura 4 se presenta el fenómeno descrito, ejemplificado con los espectros FTIR de los cuatro complejos con neutralización del 25 % de los grupos DMAE con B, en un rango de número de onda entre 3700 cm^{-1} a 3080 cm^{-1} , en esta se observa que a mayor porcentaje de neutralización con HCl, la banda se hace más pronunciada, lo cual corrobora la teoría de hidrólisis planteada.

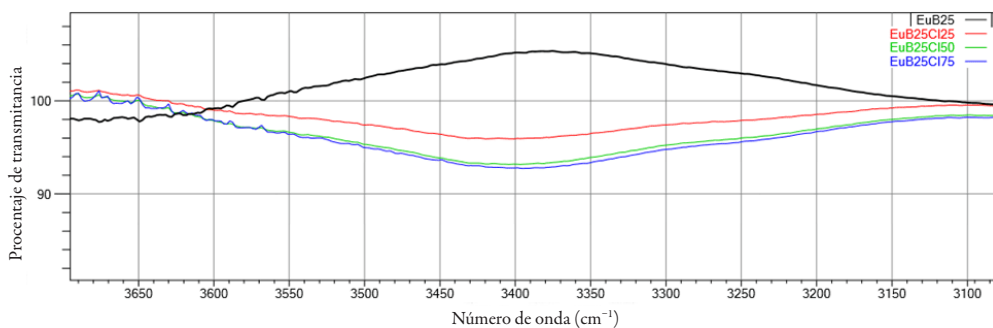


Figura 4. Espectro de FTIR en el rango de 3700 cm^{-1} a 3080 cm^{-1} para los complejos con neutralización de B del 25%.

Con el objetivo de comparar el fenómeno de hidrólisis reportado por Villada J. [6], se analizaron los espectros de los ionómeros (EuCl_{25} , EuCl_{50} , EuCl_{75} y EuCl_{100}), resultados que se presentan en la figura 5, en la que se evidencia un comportamiento semejante al encontrado por Villada aun cuando los métodos de obtención son diferentes, ya que en el estudio previo utilizan agua como solvente y liofilización como método de evaporación.

En cuanto a la reducción de las bandas relacionadas con los grupos DMAE no protonados ubicadas en 2771 cm^{-1} y 2821 cm^{-1} , Villada plantea la hidrólisis de estos grupos como una posible causa para este fenómeno; sin embargo, los espectros FTIR de los

complejos EuB_{75} o EuB_{100} , en los que no se adicionó HCl descartan esta teoría, pues las bandas en 2771 cm^{-1} y 2821 cm^{-1} también se reducen, aun cuando el B no favorece la reacción de hidrólisis, como lo evidenció la ausencia de la banda ancha en 3500 cm^{-1} de los espectros FTIR de EuB_{25} , EuB_{50} , EuB_{75} y EuB_{100} .

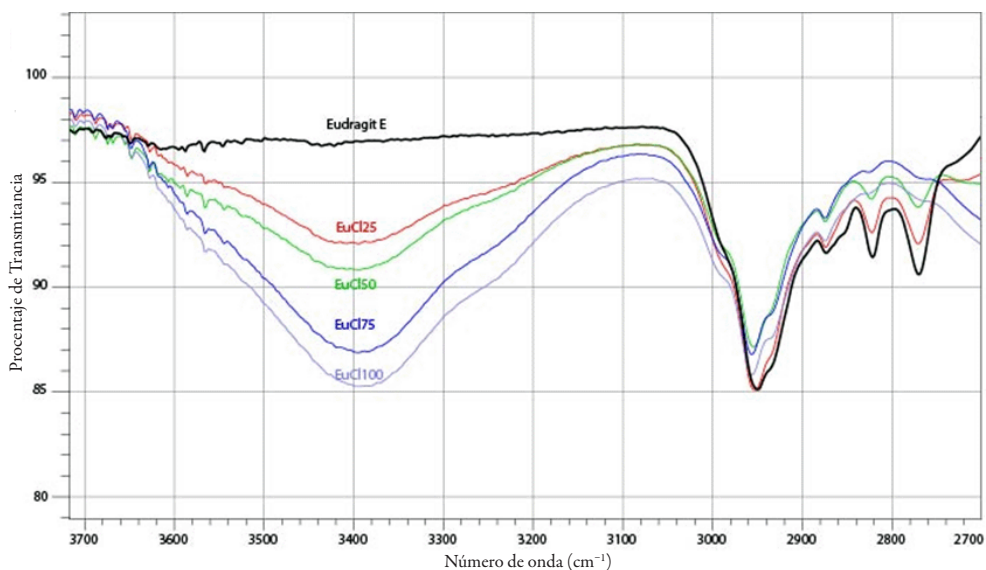


Figura 5. Espectro FTIR en el rango de 3700 cm^{-1} a 2700 cm^{-1} para Eu y los ionómeros EuCl_{25} , EuCl_{50} , EuCl_{75} y EuCl_{100} .

El proceso de hidrólisis de los grupos éster del polímero tiene lugar mediante sustitución nucleofílica, bajo el mecanismo de reacción ilustrado en la figura 6, de este se deduce que la presencia de un ácido fuerte, como el ácido clorhídrico, cataliza la hidrólisis, dando como resultado una mayor cantidad de grupos de ácido carboxílico [6], que se evidencian por la pronunciación de la banda OH en el espectro de FTIR. Para el método de obtención utilizado, se tiene que aquellos con mayor adición de HCl, cuentan con mayor disponibilidad de agua en la reacción, puesto que el volumen de agua involucrado en la metodología proviene únicamente de la solución de HCl (a concentración constante) y del solvente orgánico (etanol al 96 %), el cual fue el mismo en todos los casos.

En cuanto a los productos asociados a la reacción de hidrólisis de los grupos éster del polielectrolito, se deduce la formación de metanol, n-butanol y 2-(dimetilamino)-etanol. Para estos, se presume su evaporación en el posterior proceso de secado, sin embargo, es de suma importancia el desarrollo de los respectivos estudios que determinen o descarten su presencia o efecto en los complejos o ionómeros obtenidos.

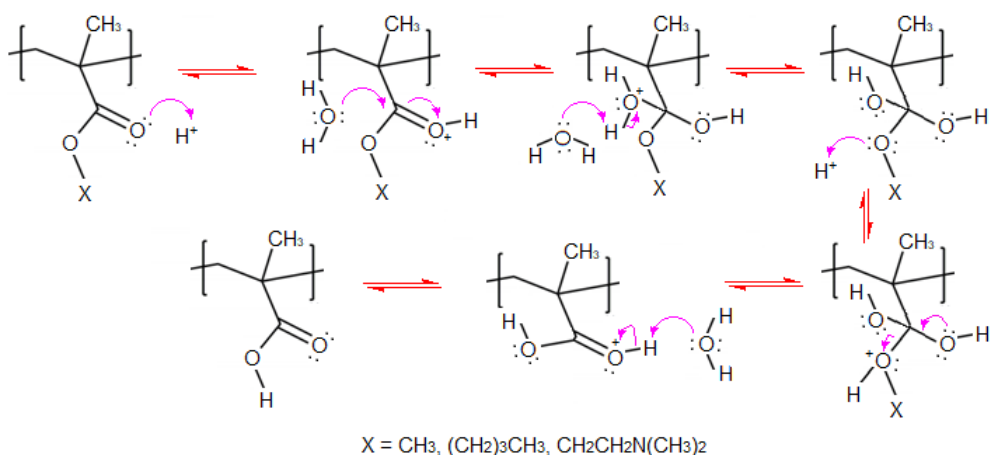


Figura 6. Mecanismo de hidrólisis de los grupos éster de Eu en medio ácido.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El comportamiento térmico de todas las muestras se presenta en la figura 7. En el termograma de B se observa un pico bien definido con temperatura de inicio en 118 °C y un máximo de pico a 124,6 °C correspondiente a la transición termodinámica de primer orden debida al proceso de fusión, este resultado está en línea con la temperatura de fusión (T_f) reportada para B (122 °C) [16]; en el rango de temperatura evaluado no se observa ningún proceso de descomposición para el ácido benzoico [17].

El resultado para el polímero Eu corresponde al segundo ciclo de calentamiento de la muestra, ya que en el primero se observó un pico endotérmico debido a la entalpía de relajación del polímero; fenómeno cinético que refleja el estado de las cadenas poliméricas a condiciones de almacenamiento inferiores a su temperatura de transición vítrea (T_g), en específico para aquellos en los que el enfriamiento del polímero es tan rápido que las cadenas no tienen la oportunidad de encontrar orientaciones energéticamente favorables antes de solidificarse [18]. Para la determinación de la T_g se calculó la segunda derivada del flujo de calor, en este caso 42,0 °C, valor que se encuentra dentro del rango declarado por el fabricante (45 °C ± 5 °C) [1]. El perfil de DSC de la mezcla física presentó dos picos endotérmicos: el primero asociado a la T_g de Eu a una temperatura de 58,0 °C y el segundo pico a 121,6 °C, relacionado con el proceso de fusión del ácido benzoico, que a diferencia del compuesto puro contó con una base de pico bastante amplia, incluso con temperatura de inicio en 62,0 °C y con una intensidad mucho menor de la esperada, este fenómeno ha sido reportado para mezclas físicas de estudios semejantes [2, 14, 19, 20]; este efecto es atribuido a la interacción *in situ* entre

el polímero y el compuesto activo, favorecida por las condiciones del análisis del DSC que se asemejan a las de obtención de CPE por el método de extrusión por fusión, que ha demostrado gran utilidad en la formación de la interacción iónica [19].

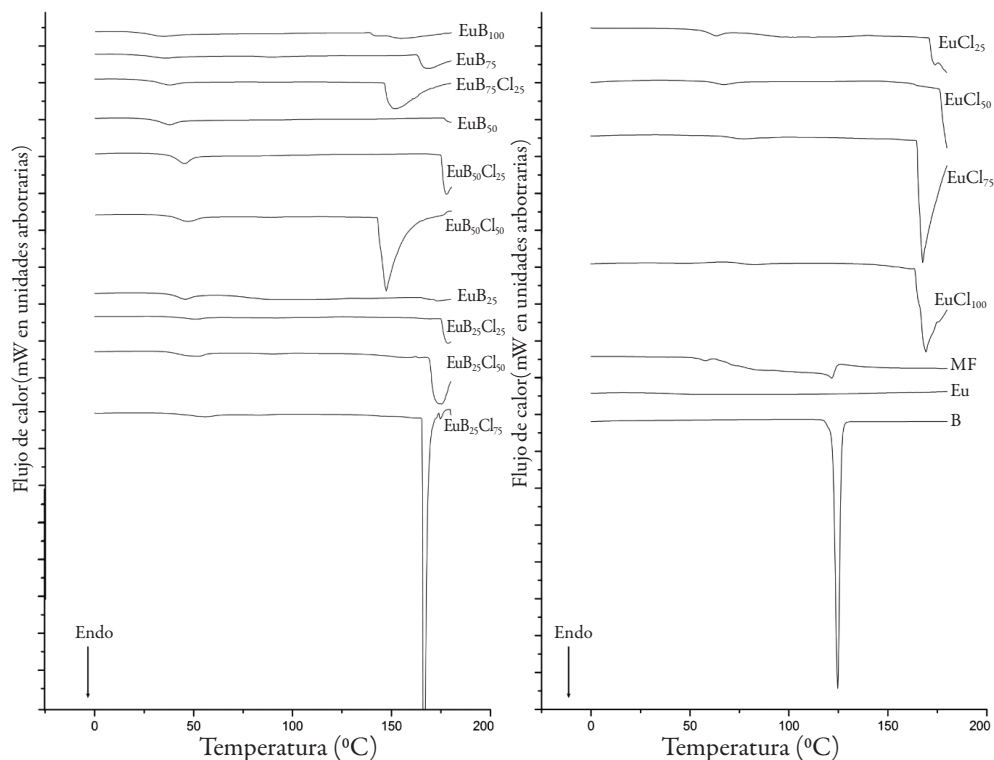


Figura 7. Termogramas de los diez complejos, los cuatro ionómeros, reactivos de partida y mezcla física (MF).

Para todos los termogramas de los complejos se observa un pico endotérmico de baja intensidad a valores de temperatura entre 33 °C y 58 °C asociado al Eu, asimismo se observa la ausencia del evento correspondiente al proceso de fusión de B, evidenciando una distribución a nivel molecular del activo en el polímero. En el fenómeno endotérmico suceden de modo concomitante los eventos de relajación y de transición vítrea del polímero, ya que ocurre un descenso de línea base (típico de la transición vítrea), después del pico endotérmico (asociado a la relajación entálpica), a pesar de ello no se determinó la T_g en un segundo ciclo de análisis térmico, puesto que la formación de los CPE se favorece con el aumento de temperatura, de modo que un termograma obtenido en un ciclo adicional de calentamiento puede reflejar los procesos que tienen lugar en el primero y no los resultados asociados a la propia obtención de los complejos.

La determinación de la T_g se realizó mediante el cálculo de la segunda derivada, cuyos resultados se presentan en la tabla 3, en la que además se incluye la información para Eu, la mezcla física y la T_f relacionada con el ácido benzoico. Como tendencia general se observa que el contraión benzoato genera una disminución del valor de la temperatura de transición vítrea, mientras que el contraión cloruro favorece su aumento. El efecto del contraión benzoato está en línea con lo reportado en estudios previos [2, 21-25], en los que la adición de compuestos orgánicos a polímeros reduce el valor de su temperatura de transición vítrea, fenómeno atribuido a un efecto plastificante que tiene lugar por la ubicación de moléculas del compuesto de bajo peso molecular entre las moléculas del polímero. Esto conlleva a un aumento del volumen libre y al incremento de la movilidad molecular, afectando la disposición “enredada” (entanglement) de las cadenas y las fuerzas cohesivas entre ellas, de modo que una menor transferencia de energía es requerida para el paso del material de “vítrea” a “gomoso”.

Tabla 3. Valores de T_f y T_g asociados a los termogramas obtenidos, para los complejos, compuestos de partida y mezcla física.

	T_f (°C)	T_g (°C)
B	124,6	--
Eu	--	42,0
Mezcla Física	121,6	58,0
EuB₂₅	--	46,0
EuB₂₅Cl₂₅	--	51,6
EuB₂₅Cl₅₀	--	53,6
EuB₂₅Cl₇₅	--	57,3
EuB₅₀	--	38,3
EuB₅₀Cl₂₅	--	45,0
EuB₅₀Cl₅₀	--	45,0
EuB₇₅	--	36,7
EuB₇₅Cl₂₅	--	38,3
EuB₁₀₀	--	33,3
EuCl₂₅	--	63,3
EuCl₅₀	--	67,9
EuCl₇₅	--	75,0
EuCl₁₀₀	--	83,7

Incertidumbre reportada para la medición de temperatura: 0,2 °C [26].

La neutralización con ácido clorhídrico genera el efecto opuesto al observado con ácido benzoico: en todos los casos se mantiene o aumenta la temperatura de transición vítrea, comportamiento que está relacionado con el tamaño del contraión. En un estudio de indometacina en estado amorfo [27] se encontró que al aumentar el tamaño del contraión, la fuerza electrostática entre el catión y el grupo carboxilato del principio activo disminuía y a su vez el valor de la T_g . Para los complejos obtenidos en este estudio, la neutralización con el ácido inorgánico genera aniones cloruro de bajo tamaño y por tanto con una interacción iónica de mayor fuerza con los grupos DMAE que la producida con los aniones benzoato, tales fuerzas heteromoleculares —de mayor magnitud a las interacciones homomoleculares presentes en el polímero puro— ocasionan un incremento en la densidad del material y reducción del volumen libre, que se reflejan en mayores temperaturas necesarias para superar la transición vítrea.

Para confirmar el efecto del contraión cloruro en la T_g , se analizaron los resultados obtenidos para los cuatro ionómeros y se compararon con los reportados en dos estudios previos. En la figura 8 se presentan los datos de las tres investigaciones, en esta se observa que para todos los casos el valor de T_g aumenta a medida que se incrementa el grado de neutralización del polímero con ácido clorhídrico, pese a ello, existen diferencias de hasta 50 °C en los resultados. Villada *et al.* [6] atribuyen la disminución de sus valores, respecto a los de Guzmán *et al.* [14], a la hidrólisis de los grupos DMAE que conlleva a la disminución en la cantidad de puentes salinos que pueden formar los materiales y sugieren utilizar otra metodología que no promueva la reacción de degradación del polímero, no obstante, en el presente estudio se utilizó la misma metodología de Guzmán y como lo indican los espectros de FTIR la hidrólisis de los grupos DMAE también tuvo lugar, por tanto, se presume que la reacción de hidrólisis en los complejos obtenidos por Guzmán *et al.* también ocurrió, aunque no fue reportada, de modo que la hipótesis de Villada *et al.* para explicar las diferencias entre valores de T_g es desestimada.

Es importante señalar que la transición vítrea, bien conocida por representar un “salto” en la capacidad calorífica (C_p), es una transición que no va acompañada de una entalpia propia, por ello el fenómeno es similar a una transición termodinámica de segundo orden, pero no es una transición termodinámica verdadera, pues depende del tiempo [28], es así como algunos parámetros de análisis como la velocidad de calentamiento afectan drásticamente el valor de T_g , de hecho en el estudio desarrollado por Qi Sheng *et al.* [24] se observó un aumento de hasta de 20°C en la temperatura de transición vítrea al pasar de 5 °C/min a 100 °C/min, dado que una mayor rampa de calentamiento no proporciona el tiempo suficiente para el movimiento de las cadenas poliméricas y desencadena en valores de T_g mayores.

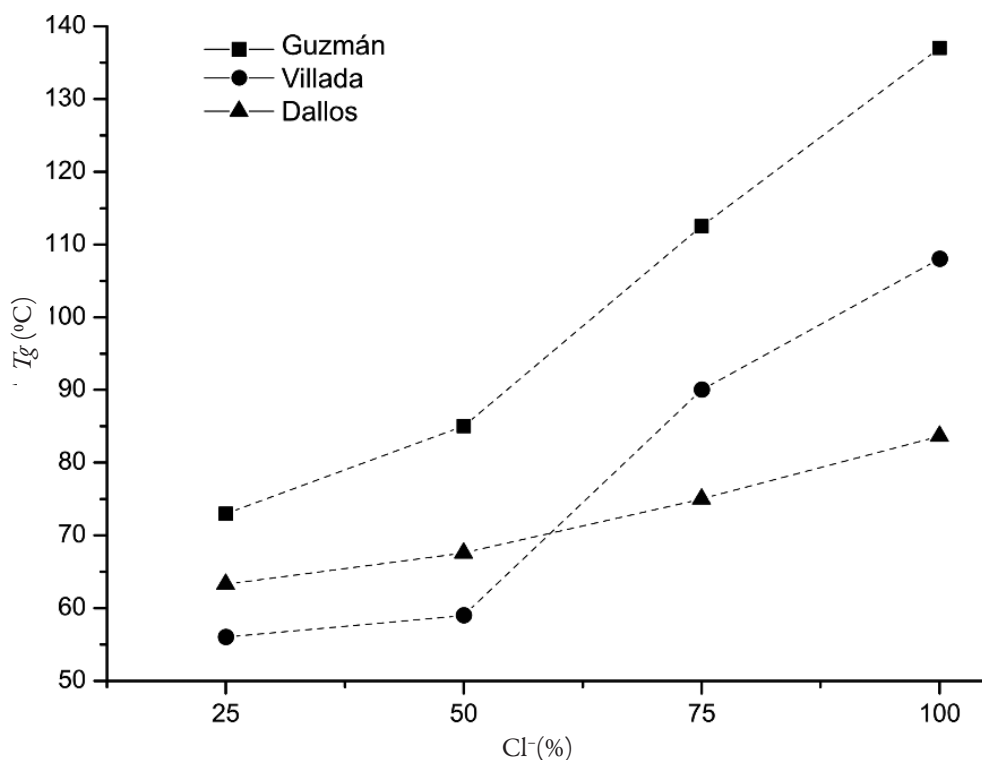


Figura 8. Temperaturas de transición vítrea T_g para los ionómeros $\text{EuCl}_{(25-100)}$ reportadas por los autores: (■) Guzmán [14], (●) Villada [6] y los obtenidos en el presente estudio (▲) (Dallos).

Asimismo, la técnica de DSC utilizada, juega un papel fundamental en el estudio de la transición vítrea: en el reporte de Villada *et al.* [6] inicialmente la determinan mediante DSC convencional y obtienen resultados muy similares a los graficados en la figura 8 como “Dallos”, pero cuando reproducen los análisis en DSC modulado obtienen valores de mayor magnitud. En este sentido, las diferencias entre los resultados de los tres estudios pueden explicarse como el producto de las divergencias en los análisis, ya sea por rampa de calentamiento, técnica de análisis, número de ciclos calentamiento-enfriamiento, entre otros.

En cuanto a los termogramas presentados en la figura 7, vale la pena señalar una particularidad observada para los complejos y los ionómeros, en los que se presenta un pico endotérmico hacia la parte final de cada análisis, este pico es menos evidente para aquellos complejos en los que la neutralización de los grupos DMAE fue realizada únicamente con ácido benzoico, pero para los termogramas de los sistemas que contaron con una neutralización adicional con HCl el fenómeno endotérmico ocurrió con una

mayor intensidad, tal como se observa para el complejo $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{75}$ en el que se presenta un pico bien definido y bastante pronunciado.

En la tabla 4 se resume la información de temperatura máxima a la que sucede el evento endotérmico descrito y el valor del flujo de calor registrado para tal temperatura, asimismo en la figura 9 se representan tales resultados de temperatura en función de la composición para los diez complejos en estudio, a partir de estos se puede afirmar que –con la única excepción del complejo EuB_{25} en el que el fenómeno descrito fue casi imperceptible– a mayor porcentaje de neutralización de los grupos DMAE del polímero el evento endotérmico tuvo lugar a una menor temperatura.

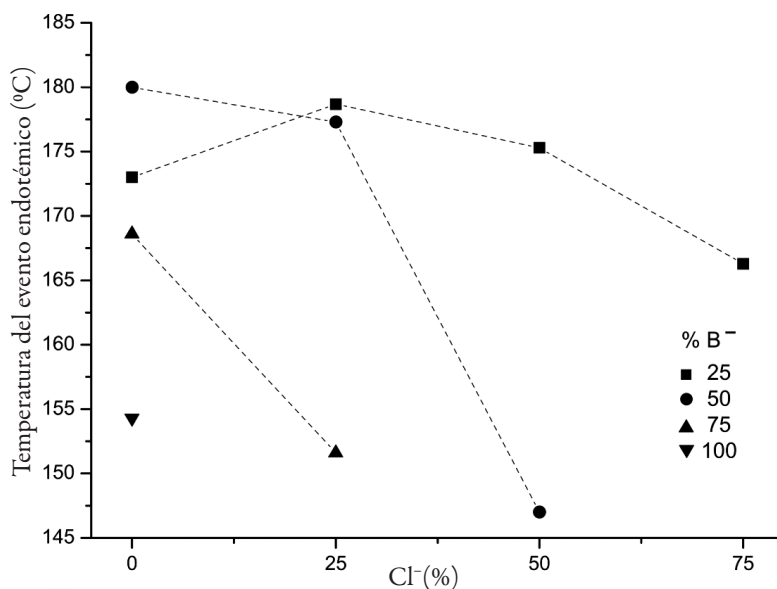
Generalmente, el evento endotérmico descrito es adjudicado a la presencia de transiciones relacionadas con la mezcla de las diferentes especies del polímero: fracciones de cadena corta, cadenas largas, secciones entrecruzadas, entre otros [15]; en este sentido es posible que la hidrólisis del polímero descrita en el análisis de FTIR de lugar a las especies químicas mencionadas y por ello el pico endotérmico es de mayor intensidad cuando hay una mayor cantidad de ácido clorhídrico involucrado en el proceso de obtención del complejo. Pese a ello, es viable que el fenómeno endotérmico esté relacionado con otra reacción de degradación del polímero como la ciclación; en estudios previos [8, 29] se ha reportado para Eu la formación de un anhídrido cíclico de seis miembros inducido térmicamente a temperaturas superiores a los 180 °C, cuya reacción se presenta en la figura 10.

La reacción intramolecular reportada en los estudios de Lin *et al.* [29] ocurre vía condensación de ésteres sin adición de ningún iniciador o catalizador, únicamente requiere del proceso de calentamiento; su hallazgo fue realizado en un equipo de micro espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier acoplado a calorimetría diferencial de barrido (FTIR/DSC) y consistió en el rastreo de la desaparición de las bandas de infrarrojo de los grupos de DMAE y la aparición de bandas en 1801 cm^{-1} y 1763 cm^{-1} asociadas al grupo carbonilo y de la banda 1007 cm^{-1} correspondiente al estiramiento asimétrico C-O-C, todas ubicadas a la longitud de onda característica de compuestos anhídridos.

El mecanismo de reacción bajo el cual se rige aún no ha sido caracterizado, sin embargo, por tratarse de un proceso mediado por calor es bastante probable que la reacción sea favorecida si los sustituyentes R_1 y R_2 de la estructura del Eu son de menor tamaño, es decir para los complejos en los que se demostró mediante FTIR un mayor grado de hidrólisis y en los que algunos de los sustituyentes R_1 y R_2 han sido reemplazados por el grupo –OH. Para corroborar esta teoría se realizó el análisis de infrarrojo luego de realizado el estudio de DSC para las muestras de los complejos $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{25}$, $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{50}$ y $\text{EuB}_{50}\text{Cl}_{25}$.

Tabla 4. Valores de temperatura y flujo de calor asociados al evento endotérmico presente la parte final de los termogramas.

	Temperatura del evento endotérmico (°C)	Flujo de calor asociado (mW)
EuB₂₅	173,0	-2,26
EuB₂₅Cl₂₅	178,7	-4,41
EuB₂₅Cl₅₀	175,3	-9,09
EuB₂₅Cl₇₅	166,3	-69,77
EuB₅₀	180,0	-2,73
EuB₅₀Cl₂₅	177,3	-7,45
EuB₅₀Cl₅₀	147,0	-12,06
EuB₇₅	168,6	-4,41
EuB₇₅Cl₂₅	151,6	-5,75
EuB₁₀₀	154,3	-3,28
EuCl₂₅	> 180	N. A.
EuCl₅₀	> 180	N. A.
EuCl₇₅	167,7	-19,51
EuCl₁₀₀	169,3	-13,72

**Figura 9.** Temperaturas del evento endotérmico para los complejos EuB₂₅Cl_x (■), EuB₅₀Cl_x (●), EuB₇₅Cl_x (▲) y EuB₁₀₀ (▼). En el eje X se presenta el porcentaje de grupos DMAE neutralizado con ácido clorhídrico.

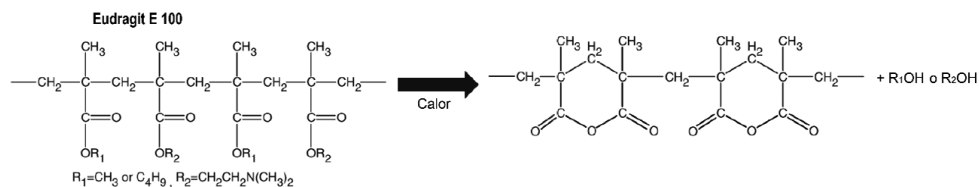


Figura 10. Formación del anhídrido cíclico de seis miembros en Eudragit® E 100.

Fuente: adaptado de Shan-Yang Lin [29].

La selección de estos complejos obedeció a la necesidad de rastrear las bandas en 2822 cm^{-1} y 2770 cm^{-1} correspondientes a DMAE, pues en el espectro inicial de FTIR de estos complejos aún se observan estas bandas ya que en su composición no se realiza la neutralización del cien por ciento de los grupos protonables del polímero. El espectro de FTIR de los tres complejos arrojó resultados muy semejantes. En la figura 11 se presentan los resultados para $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{50}$, en este se observan los cambios relacionados con la formación del anhídrido cíclico: por un lado, se desvanecen las bandas del DMAE y por otro aparecen aquellas en 1801 cm^{-1} , 1757 cm^{-1} y 996 cm^{-1} . En este sentido es posible adjudicar el evento endotérmico observado en la parte final de cada termograma a la reacción de ciclación intramolecular, que se favorece para aquellas composiciones en las que ha ocurrido el proceso de hidrólisis, de allí que los complejos con mayor porcentaje de grupos cloruros como contraión presentan el evento a una menor temperatura y con una mayor intensidad.

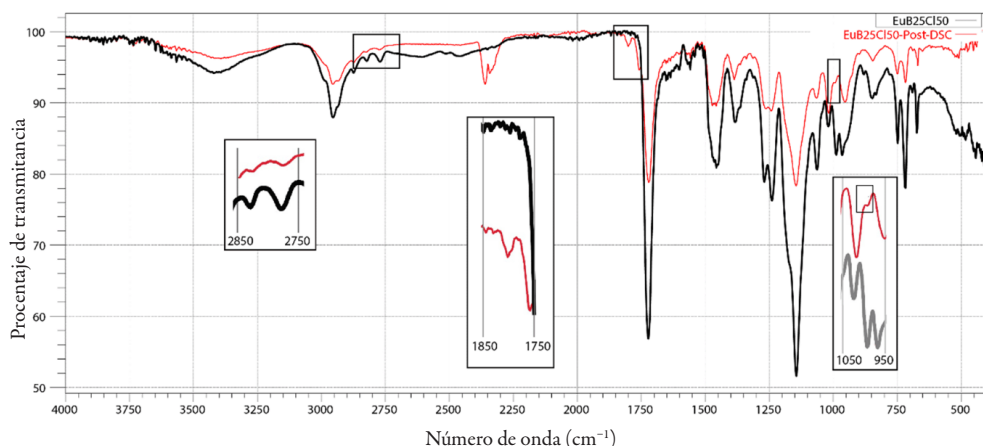


Figura 11. Comparación del espectro de FTIR para el complejo $\text{EuB}_{25}\text{Cl}_{50}$ antes y después del análisis de DSC.

CONCLUSIONES

El análisis de FTIR de los ionómeros y de los complejos obtenidos entre Eu y B demostró una estrecha relación entre la proporción de ácido clorhídrico adicionada en el proceso de obtención y la formación de la banda -OH, indicadora del proceso de hidrólisis de los grupos ésteres del polímero, aun cuando la preparación se realizó en medio orgánico. Asimismo, el estudio de los resultados de DSC evidenció la presencia de un evento endotérmico entre 147 y 180 °C, el cual fue asociado a la formación del anhídrido cíclico de seis miembros en el polímero, que ocurrió a valores de menor temperatura cuando los sistemas analizados contaban con un proceso de hidrólisis de mayor magnitud (según los espectros de FTIR).

Estos resultados revelan el efecto del contraión cloruro en la estructura del PE, cuando se lleva a cabo la obtención de complejos o ionómeros por la metodología de evaporación de solvente y son de gran importancia debido a que existen múltiples investigaciones de CPE con Eudragit® E 100 en las cuales no se ha tenido en cuenta la posible influencia de la hidrólisis, de los grupos ésteres del polímero, en las diversas variables evaluadas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Colciencias por la financiación otorgada al proyecto de investigación que apoyó este trabajo de investigación-Contrato 037-2016.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Evonik Nutrition and Care GmbH, *Technical Information of Eudragit® E100, Eudragit® E PO and Eudragit E® 12,5*, Specification and Test Methods of Evonik Industries, 1, 2015.
2. M.V. Ramírez-Rigo, M.E. Olivera, M. Rubio, R.H. Manzo, Enhanced intestinal permeability and oral bioavailability of enalapril maleate upon complexation with the cationic polymethacrylate Eudragit E100, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **55**, 1 (2014).

3. D.A. Quinteros, V.R. Rigo, A.F. Jimenez-Kairuz, M.E. Olivera, R.H. Manzo, D.A. Allemandi, Interaction between a cationic polymethacrylate (Eudragit E100) and anionic drugs, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **33**, 72 (2008).
4. R.H. Manzo, A.F. Jimenez-Kairuz, M.E. Olivera, F. Alovero, M.V. Ramírez-Rigo, Thermodynamic and rheological properties of polyelectrolyte systems. En: *Polyelectrolytes, Thermodynamics and Rheology*, Ed. por P.M Visakh, O. Bayraktar, G.A. Pico, Springer, Nueva York, 2014, pp. 215-226.
5. M.E. Olivera, R.H. Manzo, F. Alovero, A.F. Jimenez-Kairuz, Polyelectrolyte-drug ionic complexes as nanostructured drug carriers to design solid and liquid oral delivery systems. En: *Nanostructures for Oral Medicine*, Ed. por E. Andronescu, A. Grumezescu, Elsevier, Amsterdam, 2017, pp. 365-408.
6. J.D. Villada, *Obtención y caracterización estructural por FTIR de los materiales iónicos clorhidrato, acetato y formiato de Eudragit E-100 con diferentes grados de ionización*, Tesis de grado, Universidad ICESI, Cali, 2015, pp. 36-51.
7. Y. Baena, L.J. Dallos, R.H. Manzo, L.F. Ponce D'León, Estandarización de celdas de Franz para la realización de ensayos de liberación de fármacos a partir de complejos con polielectrolitos, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **40**, 174 (2011).
8. S.Y. Lin, H.L. Yu, M.J. Li, Formation of six-membered cyclic anhydrides by thermally induced intramolecular ester condensation in Eudragit E film, *Polymer*, **40**, 3589 (1999).
9. A.M. Juppo, C. Boissier, C. Khoo, Evaluation of solid dispersion particles prepared with SEDS, *Int. J. Pharm.*, **250**, 385 (2003).
10. S. Hayashi, J. Umemura, Disappearances of COOH infrared bands of benzoic acid, *J. Chem. Phys.*, **60**, 2630 (1974).
11. S. Hayashi, N. Kimura, Infrared spectra and molecular configuration of benzoic Acid, *Bull. Inst. Chem. Res. - Kyoto Univ.*, **44**, 335 (1966).
12. S. Yariv, J.D. Russell, V.C. Farmer, Infrared study of the adsorption of benzoic acid and nitrobenzene in montmorillonite, *Isr. J. Chem.*, **4**, 201 (1966).
13. Y. Baena, R.H. Manzo, L.F. Ponce D'Leon, Preparation and physicochemical characterization of some polyelectrolyte-diclofenac complexes, *Vitae*, **18**, 305 (2011).

14. M.L. Guzmán, R. H. Manzo, M.E. Olivera, Eudragit E100 as a drug carrier: The remarkable affinity of phosphate ester for dimethylamine, *Mol. Pharm.*, **9**, 2424 (2012).
15. C.H. Salamanca, D.F. Castillo, J.D. Villada, G.R. Rivera, Physicochemical characterization of *in situ* drug-polymer nanocomplex formed between zwitterionic drug and ionomeric material in aqueous solution, *Mater. Sci. Eng. C*, **72**, 405 (2017).
16. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th ed., American Pharmacists Association and Pharmaceutical Press London, London, 2006.
17. K. Winter, D. Barton, The thermal decomposition of benzoic acid, *Can. J. Chem.*, **48**, 3797 (1970).
18. A. Kelly, C. Zweben (editors), *Comprehensive Composite Materials, Volume 5, Test Methods, Nondestructive evaluation, and Smart materials*, Elsevier, 2000, p. 183.
19. H. Liu, P. Wang, X. Zhang, F. Shen, C.G. Gogos, Effects of extrusion process parameters on the dissolution behavior of indomethacin in Eudragit®E PO solid dispersions, *Int. J. Pharm.*, **383**, 161 (2010).
20. J. Li, I.W. Lee, G.H. Shin, X. Chen, H.J. Park, Curcumin-Eudragit® E PO solid dispersion: A simple and potent method to solve the problems of curcumin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **94**, 322 (2015)
21. M.R. Jenquin, S.M. Liebowitz, R.E. Sarabia, J.W. McGinity, Physical and chemical factors influencing the release of drugs from acrylic resin films, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 811 (1989).
22. C. Wu, J.W. McGinity, Non-traditional plasticization of polymeric films, *Int. J. Pharm.*, **177**, 15 (1999).
23. M.A. Repka, T.G. Gerding, S.L. Repka, J.W. McGinity, Influence of plasticizers and drugs on the physico-mechanical properties of hydroxypropylcellulose films prepared by hot melt extrusion, *Drug Dev. Indust. Pharm.*, **25**, 625 (1999).
24. S. Qi, A. Gryczke, P. Belton, D.Q.M Craig, Characterisation of solid dispersions of paracetamol and Eudragit® E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microthermal and spectroscopic analysis, *Int. J. Pharm.*, **354**, 158 (2008).

25. J. Zhang, M. Bunker, A. Parker, C.E. Madden-Smith, N. Patel, C.J. Roberts, The stability of solid dispersions of felodipine in polyvinylpyrrolidone characterized by nanothermal analysis, *Int. J. Pharm.*, **414**, 210 (2011).
26. Mettler Toledo DSC 1 Specifications, *Thermal Analysis Excellence - DSC1-STARe System – Differential Scanning Calorimetry for all Requirements*, 14, 2011.
27. P. Tong, L.S. Taylor, G. Zografi, Influence of alkali metal counterions on the glass transition temperature of amorphous indomethacin salts, *Pharm. Res.*, **19**, 649 (2002).
28. ASTM International, *Standard Test Method for Assignment of the Glass Transition Temperatures by Differential Scanning Calorimetry*, Designation: E1356-08 (Reapproved 2014), developed by Subcommittee: E37.01.
29. S.Y. Lin, W.T. Cheng, Y.S. Wei, H.L. Lin, DSC-FTIR microspectroscopy used to investigate the heat-induced intramolecular cyclic anhydride formation between Eudragit E and PVA copolymer, *Polym. J.*, **43** 577 (2011).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

L.J. Dallos, R.H. Manzo, Y. Baena, Análisis por FTIR y DSC de complejos polielectrolito entre Eudragit® E100 y ácido benzoico como evidencia de hidrólisis de los grupos éster del polímero, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(3), 700-721 (2019).