

## ESTUDIO FÍSICOQUÍMICO DE LA SOLUBILIDAD DEL EUDRAGIT S100® EN ALGUNOS MEDIOS ACUOSOS Y ORGÁNICOS

## PHYSICOCHEMICAL STUDY OF THE SOLUBILITY OF EUDRAGIT S100® IN SOME AQUEOUS AND ORGANIC SYSTEMS

## ESTUDO FÍSICO-QUÍMICO DA SOLUBILIDADE DE EUDRAGIT S100® EM ALGUNS SISTEMAS AQUEUS E ORGÂNICOS

Laura F. Villamizar<sup>1</sup>, Fleming Martínez<sup>2</sup>

Recibido: 29/04/08 – Aceptado: 11/08/08

### RESUMEN

En este trabajo se estudió la solubilidad del Eudragit S100® respecto al pH en medios acuosos y a la polaridad en solventes orgánicos. Además, se estimó el parámetro de solubilidad del polímero  $\delta$ , de forma experimental y teórica, mediante los métodos de contribución de grupos de Fedors y de van Krevelen, estableciendo su mapa de solubilidad. Los resultados mostraron que la solubilidad del polímero depende del pH siendo soluble a partir de pH 6,0. El valor  $\delta$  estimado experimentalmente fue de  $12,9 \pm 2,4 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$  siendo casi concordante con los obtenidos mediante los métodos de Fedors y de van Krevelen. Adicionalmente, se construyó el diagrama de Teas para la identificación de solventes y no solventes para el polímero.

**Palabras clave:** Eudragit S100®, solubilidad de polímeros, parámetro de solu-

bilidad, métodos de Fedors y van Krevelen.

### ABSTRACT

In this paper the solubility of Eudragit S100® was studied with respect to pH in aqueous media and with respect to the polarity of some organic solvents. The polymer solubility parameter  $\delta$ , was established by means of experimental solubility determinations and by theoretical ways, by using the Fedors and van Krevelen methods, which are based on groups' contribution. The respective solubility map was thus established. The results show that the polymer is soluble in water over pH 6.0. The  $\delta$  value obtained experimentally was  $12.9 \pm 2.4 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$ , which is almost concordant with those obtained by means of Fedors and van Krevelen's methods. In turn, the Teas diagram was developed for identifying the

<sup>1</sup> Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria, Corpoica, Km 14 vía Mosquera, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia. fmartinezr@unal.edu.co

solvents and non-solvents for this polymer.

**Key words:** Eudragit S100®, polymers' solubility, solubility parameter, Fedors and van Krevelen methods.

## RESUMO

Neste papel o solubilidade de Eudragit S100® foi estudado com respeito ao pH em meios aquosos e com respeito à polaridade de alguns solventes orgânicos. O parâmetro da solubilidade ( $\delta$ ) do polímero foi estabelecido por meio das determinações experimentais da solubilidade e por maneiras teóricas, usando os métodos de Fedors e de van Krevelen, que são baseados na contribuição dos grupos funcionais. O mapa respectivo da solubilidade foi estabelecido assim. Os resultados mostram que o polímero é solúvel na água a pH maior que 6,0. O valor  $\delta$  obtido experimentalmente foram  $12,9 \pm 2,4 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$ , que é quase concordante com os aqueles obtidos por meio de métodos de Fedors e de van Krevelen. Por sua vez, o diagrama dos Teas foi desenvolvido identificando os solventes e os não solventes para este polímero.

**Palavras-chave:** Eudragit S100®, solubilidade dos polímeros, parâmetro da solubilidade, métodos de Fedors e de van Krevelen.

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la solubilidad y de los parámetros de solubilidad de los principios activos y de los auxiliares de formulación es de gran utilidad para el desarrollo adecuado de sistemas de entrega de fármacos. Entre los excipientes más utilizados en la

industria se encuentran los polímeros, y el conocimiento de sus propiedades –entre ellas la solubilidad– permite el desarrollo eficiente de tecnologías de formulación, en las que se destacan la producción de micropartículas por evaporación de solvente, mediante el uso de polímeros incompatibles, método en el cual el conocimiento del parámetro de solubilidad puede ser de gran utilidad en la selección de los solventes adecuados (1).

De otro lado, la disolución de un polímero es un proceso lento que puede tomar lugar si las fuerzas intermoleculares polímero-polímero son superadas por las fuerzas de interacción polímero-solvente (2-3). Entre 1941 y 1944, Flory y Huggins propusieron de forma independiente el modelo del “enrejado” para describir soluciones poliméricas e introdujeron el parámetro de interacción  $\chi$  (4). Este parámetro incrementa a medida que el poder solvente disminuye. Entonces, un buen solvente en el sentido termodinámico, se caracteriza por un bajo parámetro de interacción. En la mayoría de los sistemas utilizados para la formación de microesferas el parámetro de interacción varía entre 0,2 y 0,6. Sin embargo, la teoría predice que un polímero se disolverá en un solvente sólo si el parámetro de interacción es menor que un determinado valor crítico  $\chi_c$ . A una temperatura dada,  $\chi_c$  depende del grado de polimerización ( $x$ ) del polímero disuelto, de acuerdo con la ecuación 1 (5).

$$\chi_c = 0,5 \left[ 1 + \left( \frac{1}{\sqrt{x}} \right)^2 \right] \approx 0,5 + \frac{1}{\sqrt{x}} \quad [1]$$

Por otra parte, los parámetros de solubilidad  $\delta$ , fueron desarrollados para evaluar el comportamiento de líquidos sim-

ples (solventes no polares y no asociados), pero se han extendido a solventes polares y a polímeros. El valor  $\delta$ , según la definición de Hildebrand y Scott, es igual a la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva (ecuación 2), donde  $E^v$  es la energía de vaporización del compuesto y  $V$  es el volumen molar del mismo (6-7).

$$\delta = \left( \frac{E^v}{V} \right)^{1/2} \quad [2]$$

Sin embargo, en el caso de los polímeros, la densidad de energía cohesiva se determina indirectamente, puesto que no es posible vaporizar estos compuestos sin ocasionar su degradación química. Por tanto, se aprovecha la circunstancia de que los líquidos sólo disuelven sustancias con polaridad muy similar a la suya propia. Los métodos más utilizados para estimar el parámetro de solubilidad de los polímeros son la medida del grado de hinchamiento, de la viscosidad intrínseca, del índice de refracción y la resonancia magnética nuclear, entre otros (8).

Originalmente Hildebrand y Scott introdujeron este parámetro para sistemas caracterizados solamente por interacciones dispersivas (fuerzas de London); posteriormente Hansen extendió este concepto y definió tres parámetros de solubilidad parcial para contribuciones dispersivas o efectos no polares  $\delta_d$ , efectos polares  $\delta_p$  y puentes de hidrógeno  $\delta_h$ . De esta forma se obtiene la densidad de energía cohesiva total  $\delta_{total}^2$ , la cual equivale a la suma de los cuadrados de los parámetros parciales de solubilidad, según lo describe la ecuación 3 (6-7).

$$\delta_{total}^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad [3]$$

El comportamiento de la solubilidad de un polímero frente al pH también es de

gran interés teórico y práctico en la industria farmacéutica, principalmente para el desarrollo de productos de liberación controlada de fármacos.

Los Eudragit® son un grupo de polímeros derivados del ácido metacrílico disponibles en diferentes formas iónicas (9). La solubilidad del Eudragit S100® (ES100) es pH-dependiente, siendo soluble a valores de pH alcalino, debido a la neutralización de los grupos carboxilo (figura 1) y por tanto, la respectiva formación de la sal, la cual interactúa con el agua mediante interacciones del tipo ion-dipolo (10).

Diferentes tipos de Eudragit® han sido ampliamente utilizados para la elaboración de micropartículas que permiten la liberación de principios activos a nivel intestinal, evitando la inactivación de fármacos en el estómago, debido a que es soluble en valores de pH alcalino. Por ejemplo, micropartículas que permiten la administración oral de péptidos y proteínas (11-12), además, han generado gran interés para el desarrollo de sistemas de administración oral de insulina (13).

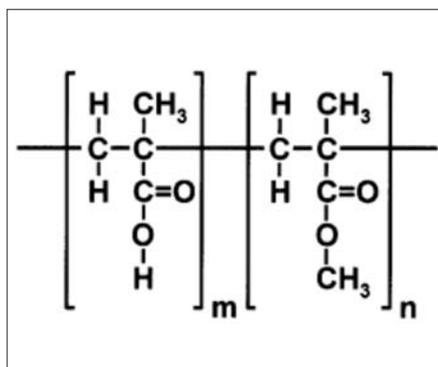


Figura 1. Estructura molecular de las unidades básicas de repetición del ES100, en las cuales  $m = 1$  y  $n = 2$ .

Con el desarrollo del presente trabajo se pretendió realizar una caracterización fisicoquímica de la solubilidad del ES100 respecto al pH en medio acuoso y a la polaridad en solventes orgánicos, y además una estimación de su parámetro de solubilidad utilizando los métodos de contribución de grupos de Fedors (14) y de van Krevelen (15), y mediante el método gráfico del diagrama ternario de Teas (16).

## MATERIALES Y MÉTODOS

En esta investigación se utilizaron: Eudragit S100® (Röhm GMBH); agua destilada, conductividad  $< 2 \mu\text{S cm}^{-1}$ ; ácido cítrico R.A. (Merck); citrato de sodio R.A. (Merck); dihidrogenofosfato de sodio R.A. (Merck); monohidrogenofosfato de sodio R.A. (Merck); ácido bórico R.A. (Merck); hidróxido de sodio R.A. (Merck); dimetilsulfóxido R.A. (Sigma); butanol R.A. (Sigma); tolueno R.A. (Sigma); etanol R.A. (Merck); heptano R.A. (Merck); etilenglicol R.A. (Merck); formamida R.A. (Merck); dimetilformamida R.A. (Merck); dioxano R.A. (Merck); butilenglicol R.A. (Merck); acetona R.A. (J. T. Baker); xileno R.A. (J. T. Baker); n-hexano R.A. (J. T. Baker); cloruro de metileno R.A. (J. T. Baker); alcohol i-amílico R.A. (J. T. Baker); metanol R.A. (Mallinckrodt); cloroformo R.A. (Chemicol); benceno R.A. (RPE); n-propanol R.A. (Fisher); i-propanol R.A. (Fisher); dietiléter R.A. (Proanalysis); propilenglicol USP (Dow). Todos los reactivos se utilizaron tal como se recibieron sin ninguna purificación adicional.

### Comportamiento del ES100 frente al pH

Se pesaron aproximadamente 0,050 g de polímero en una balanza analítica de sen-

sibilidad  $\pm 0,0001$  g y se adicionaron en tres tubos de ensayo tapa-rosca que contenían 6,0 mL de cada solución tampón. Se evaluaron soluciones tampón con diferentes valores de pH así: ácido cítrico + citrato de sodio, pH 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 y 5,5;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$ , pH 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 y 8,0;  $\text{H}_3\text{BO}_3 + \text{NaOH}$ , pH 8,5, 9,0, 9,5 y 10,0, verificando los valores de pH con un potenciómetro Hanna H18314 (sensibilidad  $\pm 0,01$ ).

Los tubos se taparon y se ubicaron en una gradilla sumergida en un baño termostático Lindberg/Blue ( $25,0 \pm 1,0$  °C). Posteriormente se observó el comportamiento de la dispersión del polímero a los tiempos 1 minuto, 24 y 48 horas, tiempos a los cuales se leyó la absorbancia de cada muestra a 650 nm usando un espectrofotómetro Milton Roy Spectronic 601 (Sensibilidad  $\pm 0,001$  en absorbancia) (17).

### Comportamiento del ES100 frente a diferentes solventes orgánicos

Se pesaron 0,050 g de polímero y se adicionaron en tres tubos de ensayo con 6,0 mL de cada uno de los solventes. Los tubos de ensayo tapa-rosca con los diferentes tratamientos se taparon y se ubicaron en una gradilla sumergida en un baño termostático Lindberg/Blue ( $25,0 \pm 1,0$  °C). Pasados diez minutos los tubos se agitaron mediante inversiones manuales y se observó el comportamiento de la dispersión; además se leyó la absorbancia a 650 nm de cada muestra en un espectrofotómetro Milton Roy Spectronic 601 (sensibilidad  $\pm 0,001$  en absorbancia) (17). Los solventes que sólo produjeron el hinchamiento del polímero fueron clasificados como “no solventes” (18). Se consi-

deraron “no solventes” todos aquellos compuestos con los que se obtuvo una absorbancia superior a 0,010 y aquellos en los que a pesar de presentar una absorbancia inferior a 0,010, se observaron sólidos en suspensión. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

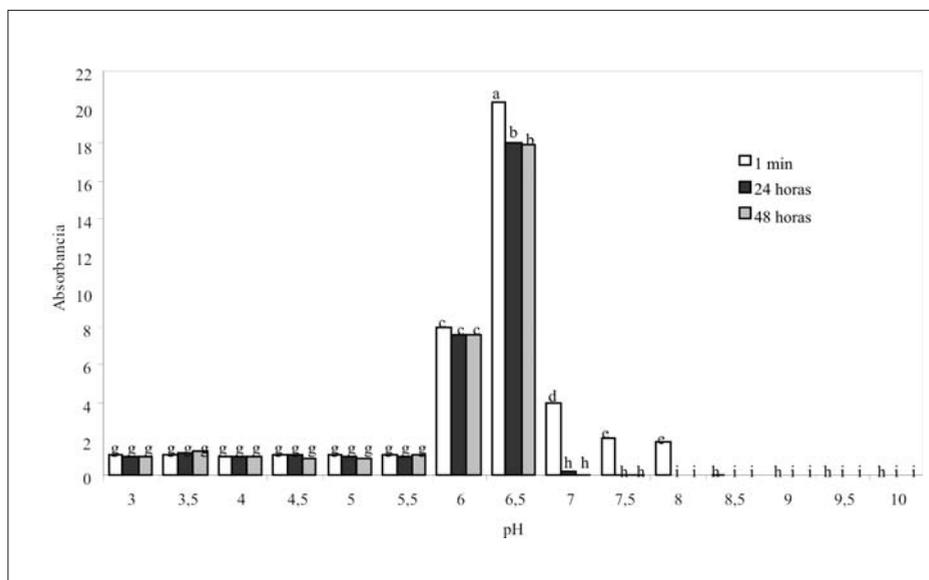
### Estimación teórica del parámetro de solubilidad del ES100

El parámetro de solubilidad del polímero fue estimado teóricamente de acuerdo con los métodos de contribución de grupos de Fedors (14) y de van Krevelen (15). Los valores teóricos fueron comparados con los valores estimados experimentalmente mediante la evaluación del comportamiento del polímero en diferentes solventes.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Comportamiento del ES100 frente al pH

En la figura 2 se presentan las absorbancias obtenidas a los diferentes valores de pH evaluados. Se puede observar que de pH 3,0 a pH 5,5 la absorbancia fue superior a la unidad y la prueba de comparación de medias de Tukey no detectó diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre las absorbancias obtenidas con estos valores de pH durante los tres tiempos evaluados (19). En estos tratamientos se observó que el polímero se sedimentó en el fondo del tubo, siendo fácil de resuspender mediante agitación y volviendo posteriormente a sedimentar. No se observó ningún cambio en el comportamiento de la mezcla a los valores de pH en mención durante las 48 horas de evaluación. Estos



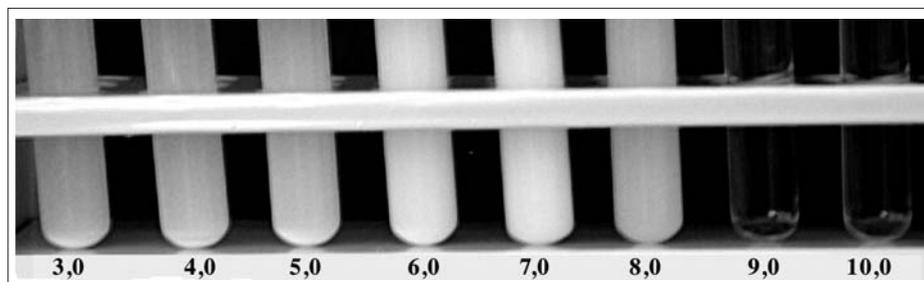
**Figura 2.** Absorbancia ( $\lambda = 650$  nm) de las dispersiones de ES100 (0,050 g polímero / 6,0 mL solvente) en soluciones tampón a diferentes valores de pH. Los tratamientos indicados con la misma letra no presentan diferencias significativas según prueba de comparación de medias de Tukey 95% (18).

resultados sugieren que el ES100 es insoluble en agua entre el rango de pH de 3,0 a 5,5.

A partir del pH 6,0 y hasta 6,5, a los tres tiempos de evaluación y un minuto después de realizar la mezcla del polímero con la solución tampón, y a valores de pH desde 7,0 hasta 8,0, se presentó un incremento significativo de la absorbancia, alcanzándose los mayores valores a pH 6,5. En estos tratamientos se observó la formación de una fase lechosa al adicionar el polímero al tubo con la solución tampón, la cual se mantuvo constante durante las 48 horas a pH 6,0. Con la solución tampón a pH 6,5 se presentó una disminución en la absorbancia después de 24 horas, y esta se mantuvo constante hasta las 48 horas. Para los valores de pH desde 7,0 hasta 8,0 se observó la fase lechosa inmediatamente se adicionó el polímero (figura 3), lo cual fue corroborado con el aumento de la absorbancia; sin embargo, transcurridos 5 minutos más, los tratamientos en mención se observaron totalmente transparentes y sin ningún sólido en suspensión, indicando la total disolución del polímero. Las absorbancias obtenidas con estos tratamientos a las 24 y 48 horas fueron inferiores a 0,010 y significativamente menores a las obtenidas con

los tratamientos correspondientes a valores de pH inferiores a 7,0.

La formación de la fase lechosa (lechada) que se observó a partir de pH 6,0 podría estar relacionada con la neutralización parcial de los grupos carboxilo del polímero y el inicio del desenrollamiento de sus cadenas poliméricas, lo que podría generar la turbidez en el líquido (20). Estos resultados sugieren que el ES100 es insoluble en valores de pH iguales o inferiores a 5,5 y es soluble en valores de pH iguales o superiores a 6,0. Sin embargo, algunos autores indican diferentes rangos de pH para la solubilidad de este polímero, como Arasaratnam *et al.* (21), quienes mencionan que dicho polímero es insoluble a valores de pH inferiores a 4,5 y soluble por encima de pH 5,0. Esta diferencia podría atribuirse al efecto de otros factores en el medio de disolución, distintos al pH, como lo indicaron Roy y Gupta (20), quienes reportaron que el polímero en mención presenta una solubilidad reversible, es decir, que precipita a pH ligeramente ácido ( $\sim 4,8$ ) y redissuelve cerca de pH 6,0 aproximadamente, valores que pueden presentar ligeras variaciones debido a que su punto exacto de transición es dependiente de diferentes propiedades



**Figura 3.** Comportamiento del ES100 en soluciones tampón a diferentes valores de pH, un minuto después de la adición del polímero.

del medio, siendo la fuerza iónica una de las más importantes.

Para los valores de pH 8,5, 9,0, 9,5 y 10,0 se observó que inmediatamente después de que las partículas de polímero entraron en contacto con la solución tampón, éstas desaparecieron y no se presentó sedimento ni coloración blanca en la solución. Este resultado sugiere que el ES100 es altamente soluble y se disuelve rápidamente a valores de pH superiores a 8,5, posiblemente debido al hecho de que la alta concentración de iones hidróxido en el medio acuoso permite la neutralización rápida y total de los grupos carboxilo del polímero.

#### Comportamiento del ES100 frente a diferentes solventes orgánicos

Cuando el polímero fue mezclado con diferentes solventes orgánicos se observaron distintos comportamientos según la polaridad del solvente evaluado. Con los solventes etanol, metanol, propanol, i-propanol, acetona, formamida, dimetilformamida y dimetilsulfóxido, se observó la formación de la lechada, la cual duró entre uno a varios minutos, según el solvente, y posteriormente la solución se tornó totalmente homogénea y transparente (absorbancia < 0,010), por lo que se consideró que el polímero fue soluble en dichos solventes orgánicos (tabla 1). Con los resultados obtenidos, tanto en la evaluación del efecto del pH como en la evaluación del comportamiento en

diferentes solventes orgánicos, se podría sugerir que la formación de la lechada es un indicador de que el ES100 se disuelve en el medio dispersante.

Cuando las partículas del polímero entraron en contacto con los solventes benceno, tolueno y xileno, estas desaparecieron y aparentemente no se observó

**Tabla 1.** Valores de absorbancia ( $\lambda = 650$  nm) de las dispersiones de ES100 en diferentes disolventes orgánicos.

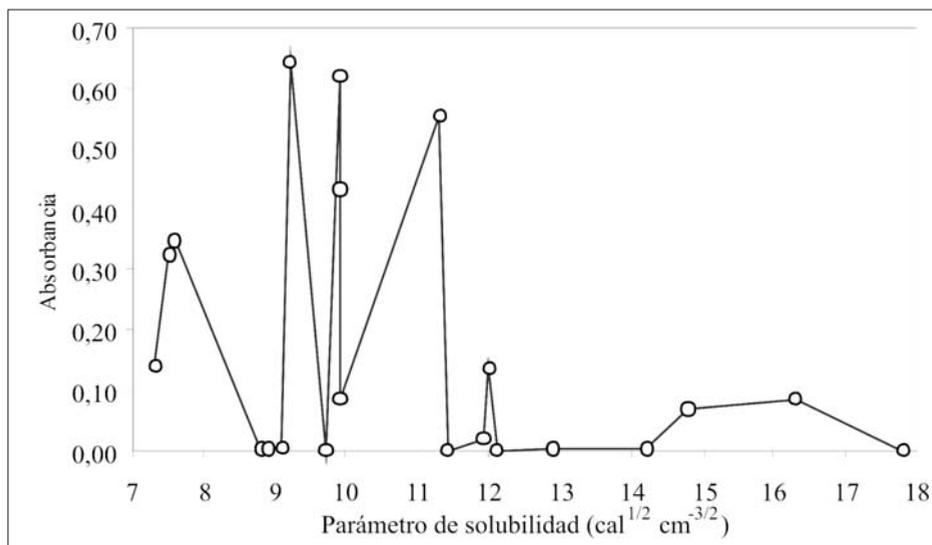
Solvente	Id.	Promedio $\pm$ Desv. Est.
Cloroformo	1	0,642 (0,003)
Tolueno	2	0,002 (0,001)
Benceno	3	0,006 (0,002)
Heptano	4	0,323 (0,006)
n-Hexano	5	0,142 (0,004)
Butanol	6	0,553 (0,007)
Etilenglicol	7	0,085 (0,003)
Propilenglicol	8	0,069 (0,004)
Butilenglicol	9	0,138 (0,004)
Éter dietílico	10	0,346 (0,006)
Dioxano	11	0,617 (0,003)
Alcohol isoamílico	12	0,431 (0,002)
Cloruro de metileno	13	0,084 (0,006)
Xileno	14	0,004 (0,003)
Metanol	15	0,002 (0,001)
Etanol	16	0,002 (0,001)
Acetona	17	0,000 (0,000)
Dimetilsulfóxido	18	0,002 (0,001)
Formamida	19	0,000 (0,000)
Dimetilformamida	20	0,000 (0,000)
Propanol	21	0,007 (0,003)
Isopropanol	22	0,000 (0,001)

sedimentación. Sin embargo, al agitar los tubos de ensayo se observó una capa de pequeñas partículas sólidas transparentes sobre las paredes de los tubos, correspondientes al polímero con cierto grado de hinchamiento generado por estos solventes. Con dichos tratamientos no se produjo coloración blanca lechosa en ningún momento y la absorbancia obtenida fue inferior a 0,010; sin embargo, la presencia de sólidos adheridos a las paredes del tubo indicó que el ES100 no es soluble en estos tres solventes.

En los solventes restantes, el polímero se mantuvo como partículas en suspensión durante el tiempo de evaluación, considerándose como insoluble en dichos solventes. No obstante, para los solventes cloruro de metileno y etilenglicol se observó que las partículas de polímero se tornaron más grandes y con un color blanco menos intenso que el original, posiblemente debido al inicio del hinchamiento

del polímero. Este comportamiento se correlacionó con una menor absorbancia al momento de hacer la lectura, ya que para estos solventes se obtuvieron valores promedio de 0,084 y 0,085, respectivamente, mientras que para cloroformo, butanol, heptano, hexano, butilenglicol, propilenglicol, éter dietílico, dioxano y alcohol *i*-amílico se obtuvieron absorbancias de 0,642, 0,553, 0,323, 0,142, 0,138, 0,069, 0,346, 0,617 y 0,431, respectivamente.

La figura 4 presenta la absorbancia obtenida frente al valor  $\delta$  total, en la cual no se observa una correlación entre las dos propiedades. Esto posiblemente sucede porque el polímero en estudio posee abundantes grupos carboxilo y éster, lo que hace que las interacciones que determinan su solubilidad incluyan formación de puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals. Por esta razón, el uso de un parámetro de solubilidad simple podría



**Figura 4.** Relación entre la absorbancia del ES100 a 650 nm en diferentes solventes orgánicos (0,050 g polímero / 6,0 mL solvente) y sus respectivos parámetros de solubilidad totales de Hildebrand.

tener un poder descriptivo limitado en este caso.

Por lo anterior, se decidió utilizar otra metodología que considerara las contribuciones termodinámicas de las distintas interacciones, y pudiera dar una idea más precisa del parámetro de solubilidad del polímero en estudio. Para demostrar gráficamente los efectos de los disolventes se utilizaron los diagramas ternarios de Teas (6), y para

ello, a partir de las contribuciones de los componentes, dipolar  $\delta_p$ , de los enlaces de hidrógeno  $\delta_h$ , y de las fuerzas de dispersión  $\delta_d$ , se utilizaron los parámetros de solubilidad parciales de Hansen de los solventes evaluados (tabla 2).

Con los parámetros parciales de Hansen se calcularon los valores de  $f_d$ ,  $f_p$ , y  $f_h$  utilizando las ecuaciones 4, 5 y 6, respectivamente, obteniendo los resultados que se presentan también en la tabla 2 (16).

**Tabla 2.** Parámetro de solubilidad total de Hildebrand y parámetros parciales de Hansen de los disolventes utilizados ( $\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ ) y valores calculados de  $f_d$ ,  $f_p$ , y  $f_h$ .

Solvente	Id.	$\delta_T$	$\delta_d$	$\delta_p$	$\delta_h$	$f_d$	$f_p$	$f_h$
Cloroformo	1	9,21	8,65	1,51	2,58	0,679	0,118	0,202
Tolueno	2	8,9	8,75	0,68	1,02	0,837	0,065	0,098
Benceno	3	9,1	8,95	0,49	1,02	0,856	0,047	0,098
Heptano	4	7,5	7,44	0,00	0,00	1,000	0,000	0,000
n-Hexano	5	7,3	7,15	0,00	0,00	1,000	0,000	0,000
Butanol	6	11,3	7,78	2,77	9,14	0,395	0,141	0,464
Etilenglicol	7	16,3	8,26	5,35	12,64	0,315	0,204	0,481
Propilenglicol	8	14,8	8,17	4,57	11,33	0,413	0,159	0,428
Butilenglicol	9	12,0	8,07	4,86	10,45	0,339	0,190	0,471
Éter dietílico	10	7,6	7,05	1,41	2,48	0,644	0,129	0,227
Dioxano	11	9,9	9,24	0,88	3,60	0,345	0,208	0,447
Alcohol i-amílico	12	9,9	7,39	4,52	6,85	0,394	0,241	0,365
Cloruro de Metileno	13	9,9	8,85	3,06	2,97	0,276	0,420	0,304
Xileno	14	8,8	8,65	0,49	1,51	0,813	0,046	0,142
Metanol	15	14,2	7,34	5,98	10,84	0,304	0,247	0,449
Etanol	16	12,9	7,68	4,28	9,43	0,359	0,200	0,441
Acetona	17	9,7	7,54	5,06	3,40	0,471	0,316	0,213
Dimetilsulfóxido	18	12,9	8,95	7,97	4,96	0,409	0,364	0,227
Formamida	19	17,8	8,36	12,74	9,24	0,410	0,323	0,267
Dimetilformamida	20	12,1	8,46	6,66	5,49	0,674	0,064	0,262
n-Propanol	21	11,9	7,78	3,31	8,46	0,398	0,169	0,433
Isopropanol	22	11,4	7,68	2,97	7,97	0,595	0,206	0,199

$$f_d = \frac{\delta_d}{\delta_d + \delta_p + \delta_h} \quad [4]$$

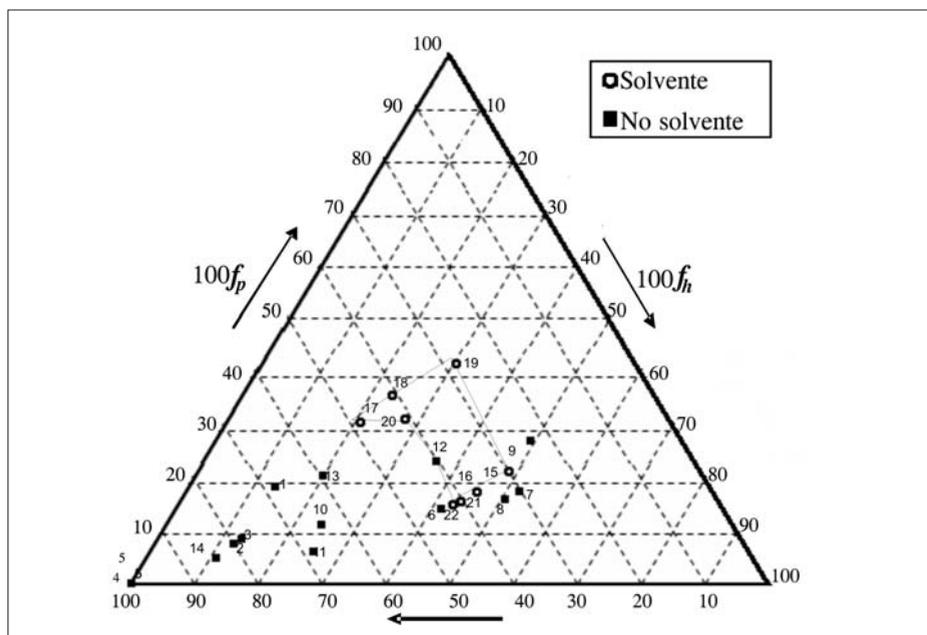
$$f_p = \frac{\delta_p}{\delta_d + \delta_p + \delta_h} \quad [5]$$

$$f_h = \frac{\delta_h}{\delta_d + \delta_p + \delta_h} \quad [6]$$

En la figura 5 se representan a lo largo de los tres ejes del diagrama triangular, los valores obtenidos para dichas contribuciones con cada solvente. Cada punto en el diagrama triangular corresponde a un disolvente. Aquellos en los que el polímero se disolvió después de haber generado la lechada se representan por círculos blancos, y aquellos donde fue insoluble se representan con cuadrados negros. Este diagrama triangular produce

una identificación de posibles solventes y no solventes para el ES100. Las regiones de solubilidad identificadas en este tipo de gráficas definen una región que caracteriza las contribuciones relativas de las fuerzas intermoleculares de solvente necesarias para disolver el polímero (22).

En los solventes acetona y dimetilformamida, con moderada capacidad de formar puentes de hidrógeno (como aceptores), y en los solventes propanol, i-propanol, formamida, etanol y metanol, con fuerte capacidad de formar puentes de hidrógeno, el polímero formó la lechada y se disolvió fácilmente, resultado que sugiere que los puentes de hidrógeno favorecen la disolución del ES100 y desempeñan posiblemente un papel más importante que las interacciones dipolares y las fuerzas de dispersión. Esto podría deber-



**Figura 5.** Diagrama de Teas del ES100. La escala de los tres ejes corresponde a valores fraccionales entre 0 y 1 multiplicados por 100. La región ubicada dentro de los puntos unidos por líneas corresponde al mapa de solubilidad.

se a que el polímero posee abundantes grupos carboxilo y éster, por lo que es de esperarse que las interacciones que determinan su solubilidad incluyan la formación de puentes de hidrógeno, además de otras interacciones electrostáticas (4).

Martín *et al.* (22) emplearon medidas del hinchamiento de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en diferentes solventes orgánicos para la estimación de su parámetro de solubilidad y elaboraron el diagrama de Teas para determinar el tipo de interacción más importante en la disolución de dicho polímero. Los autores observaron que el mayor hinchamiento del polímero se obtuvo con los solventes que presentaron mayores de  $f_h$ , concluyendo que la interacción más importante en la disolución de la HPMC es la formación de puentes de hidrogeno.

Una vez ubicados en el diagrama triangular los parámetros de solubilidad de las sustancias que disuelven el polímero, es posible identificar una área o ventana de solubilidad (figura 5). Hansen asumió que en un diagrama cartesiano tridimensional con los ejes correspondientes a las contribuciones  $f_d$ ,  $f_p$ , y  $f_h$ , se puede ubicar una forma esférica correspondiente a la ventana de solubilidad, dentro de la cual están los disolventes, y todos los no solventes se ubican en el exterior de la misma. Las coordenadas del centro de la esfera corresponderían al parámetro de solubilidad del polímero (1).

Este método ha sido utilizado para la estimación del parámetro de solubilidad de otros polímeros, tales como algunos copolímeros del ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico), estudio realizado mediante la determinación del hinchamiento

en 12 solventes orgánicos y algunas mezclas de los mismos. Con los resultados obtenidos se generó el mapa de solubilidad de los copolímeros concluyendo que la ventana de solubilidad se reduce cuando se incrementa la cantidad de ácido glicólico (1).

Otro procedimiento para calcular el parámetro de solubilidad a partir de resultados experimentales es considerando el parámetro de solubilidad del polímero como el punto medio del intervalo de parámetros de solubilidad de los disolventes, en los cuales este es completamente soluble (6, 15). Teniendo en cuenta dicha aproximación se promediaron los parámetros de solubilidad total del metanol, etanol, dimetilsulfóxido, formamida, dimetilformamida, propanol, isopropanol y acetona, obteniéndose para el ES100 un valor  $\delta$  de  $12,9 \pm 2,4 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$  (Unidades Hildebrand, UH) o  $26,4 \pm 4,9 \text{ MPa}^{1/2}$ .

### Estimación teórica del parámetro de solubilidad del ES100

#### Método de Fedors

En la tabla 3 se presentan los grupos funcionales y el número presente de los mismos que componen la unidad de repetición del ES100, teniendo en cuenta la proporción de los monómeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1 y 2, respectivamente). De igual forma se presentan las respectivas contribuciones de cada uno de los grupos a la energía de vaporización y los volúmenes parciales molares de los grupos a 25 °C (14). La contribución energética y volumétrica de cada grupo fue multiplicada por el número de unidades de dicho grupo en la unidad monomérica y se realizó la sumatoria

**Tabla 3.** Contribución de grupos a la energía de vaporización y volúmenes molares parciales a 25 °C por el método de Fedors (13).

Grupo	Unidades	$\Delta U /$ cal mol <sup>-1</sup>	$\Delta V /$ cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup>	$\Delta U_{\text{m}} /$ cal mol <sup>-1</sup>	$\Delta V_{\text{m}} /$ cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \end{array}$	5	1125	33,5	5625	167,5
$\begin{array}{c}   \\ -\text{C}- \\   \end{array}$	3	350	-19,2	1050	-57,6
$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{C}- \\   \\ \text{H} \end{array}$	3	1180	16,1	3540	48,3
$\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	1	6600	28,5	6600	28,5
$\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{O} \end{array}$	2	4300	18,0	8600	36
TOTAL				25415	222,7

$$\delta = (\Delta U / \Delta V)^{1/2}; \delta = 10,68 \text{ UH} = 21,84 \text{ MPa}^{1/2}$$

de las contribuciones. Con los valores totales se estimó el parámetro de solubilidad total como 10,68 UH, es decir, 21,84 MPa<sup>1/2</sup>.

#### Método de van Krevelen

Este método fue descrito por Barton (15) para homopolímeros pero no para copolímeros como el ES100; por tanto, en el presente estudio se utilizó el método considerando el número de grupos teniendo en cuenta la proporción de los monómeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1 y 2, respectivamente), de manera análoga al método de Fedors.

En la tabla 4 se presentan los grupos funcionales y el número de unidades de cada uno, para el ES100. De igual forma se indican las respectivas contribuciones apolares, dipolares y de puentes de hidrógeno de todos los grupos a la energía de vaporización, así como los volúmenes molares parciales de los mismos a 25 °C

(15). La contribución energética y volumétrica de cada grupo fue multiplicada por el número de unidades de dicho grupo en la unidad de repetición y se realizó la sumatoria de las contribuciones. Con los resultados de los aportes apolares, dipolares y de puentes de hidrogeno, se calcularon los parámetros de solubilidad parciales de Hansen dividiendo por el volumen molar total, y con dichos parámetros se estimó el parámetro de solubilidad total mediante la ecuación 3. Por este método se obtuvo un valor de 10,48 UH (21,44 MPa<sup>1/2</sup>) para el parámetro de solubilidad del polímero en estudio.

Al comparar el resultado obtenido con los dos métodos teóricos se encuentra una diferencia del 1,8%. Al comparar el valor obtenido por van Krevelen con respecto al parámetro estimado con los resultados experimentales, la desviación es del 18,75%, y si se compara el parámetro de solubilidad estimado según Fedors con el

**Tabla 4.** Contribución de grupos por el método de van Krevelen (14).

Grupo	Unidades	$\Sigma F_d / \text{J}^2 \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$\Sigma F_p^2 / \text{kJ cm}^3 \text{mol}^{-2}$	$\Sigma U_h / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta V_{tot} / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$
$\begin{array}{c}   \\ \text{CH}_3 \\   \end{array}$	5	2100,0	0	0	167,5
$\begin{array}{c}   \\ -\text{C}- \\   \end{array}$	3	-210,0	0	0	-57,6
$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{C}- \\   \\ \text{H} \end{array}$	3	810,0	0	0	48,3
$\begin{array}{c}   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	1	530,0	176,4	10,0	28,5
$\begin{array}{c}   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{O} \end{array}$	2	780,0	480,2	14,0	36
TOTAL		4010	656,6	24	222,7

$$\delta_d = \Sigma F_d / \Delta V_{tot} = 18,41 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_p = \Sigma F_p^2 / \Delta V_{tot} = 3,63 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_h = (\Sigma U_h / \Delta V_{tot})^{1/2} = 10,38 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta = (\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2)^{1/2} = 21,44 \text{ MPa}^{1/2} = 10,48 \text{ UH}$$

obtenido experimentalmente, la desviación es del 17,1%. Se tiene, por tanto, que la mejor concordancia se obtuvo con el método de Fedors.

Teniendo en cuenta la desviación estándar del valor obtenido promediando los parámetros de solubilidad de los solventes determinados experimentalmente, el parámetro de solubilidad del polímero oscila entre 10,6 UH y 15,3 UH, mientras que el valor obtenido con el método de Fedors fue 10,7 UH, el cual se encuentra dentro del rango experimental. Con el método de van Krevelen, el resultado obtenido (10,5 UH) se aleja muy ligeramente del hallado experimentalmente ya que se ubica por fuera del mismo rango.

En un trabajo similar, Schenderlein *et al.* (1) compararon los valores  $\delta$  de diferentes copolímeros del ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico), estimados mediante

experimentos de hinchamiento, titulación turbidimétrica y contribución de grupos por el método de van Krevelen, concluyendo que el método turbidimétrico fue el más preciso, obteniendo valores 2,0  $\text{MPa}^{1/2}$  por debajo de los obtenidos con los otros dos métodos.

De lo anterior se podría afirmar que la concordancia entre el valor de parámetro de solubilidad hallado experimentalmente y los respectivos valores calculados mediante métodos de contribución de grupos depende en gran medida de los valores individuales tabulados para los parámetros de solubilidad, totales o parciales, de cada uno de los grupos funcionales en los que se descompone la unidad de repetición. Por esta razón, el resultado obtenido teóricamente es tan solo una aproximación cualitativa al parámetro de solubilidad verdadero del polímero bajo estudio, ya que la densidad de energía de

cohesión de los polímeros no puede ser medida directamente.

## CONCLUSIONES

De todo lo expuesto se tiene que el parámetro de solubilidad del ES100 pudo ser calculado adecuadamente y que los resultados han sido compilados en el mapa de solubilidad, el cual a su vez podría ser de gran utilidad en la selección de solventes para este polímero durante los procesos de diseño de medicamentos. Así mismo, se tiene que en el caso de este polímero, el método de contribución de grupos de Fedors demostró ser ligeramente más adecuado que el método de van Krevelen.

## AGRADECIMIENTOS

Formalmente agradecemos a Almapalm de Colombia por la donación del Eudragit S100®, a la DIB de la Universidad Nacional de Colombia por el apoyo financiero, y de la misma forma a Corpoica y al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por el préstamo de los equipos e instalaciones utilizados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schenderlein, S.; Luck, M.; Muller, B. Partial solubility parameters of poly(d,l-lactide-co-glycolide). *Int. J. Pharm.* 2004. **286** (1-2): 19-26.
- Stevens, M. P. *Polymer Chemistry: An Introduction*, 3rd. ed. New York: Oxford University Press. 1999. pp. 37-42.
- Martín, L.; Vargas, A.; Barbosa, H.; Martínez, F. Estudio de las variables más relevantes de un proceso de microencapsulación por coacervación utilizando un polímero derivado del ácido metacrílico. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2002. **31** (1): 19-28.
- Martin, A.; Bustamante, P.; Chun, A. H. C. *Physical Pharmacy: Physicochemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993. pp. 556-594.
- Thomasin, C.; Merkle, H.; Gender, B. Drug microencapsulation by PLA/PLGA coacervation in the light of thermodynamics. 2. Parameters determining microsphere formation. *J. Pharm. Sci.* 1998. **87** (3): 269-275.
- Martín, A.; Bustamante, P. El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas. *Anal. Real Acad. Farm.* 1989. **55** (2): 175-202.
- Brandrup, J.; Immergut, E. H.; Grulke, E. A. *Polymer Handbook*, 4<sup>th</sup> ed. New Jersey: John Wiley & Sons. 2003. pp. 517-559.
- Miller-Chou, B. A.; Koenig, J. L. A review of polymer dissolution. *Progr. Polymer Sci.* 2003. **28** (8): 1223-1270.
- Haznedar, S.; Dortunç, B. Preparation and in vitro evaluation of Eudragit microspheres containing acetazolamide. *Int. J. Pharm.* 2004. **269** (1): 131-140.
- Röhm Pharma Polymers, Specification and test methods for Eudragit L100 and Eudragit S100. Consultado

- en abril de 2007, de [http://www.pharma-polymers.com/NR/rdonl-lyres/77C40195-D78D-4295-B15A-BCE5BA2EAA6D/0/7103\\_Specifi-cation EUDRAGITL100\\_S100\\_200409.pdf](http://www.pharma-polymers.com/NR/rdonl-lyres/77C40195-D78D-4295-B15A-BCE5BA2EAA6D/0/7103_Specifi-cation EUDRAGITL100_S100_200409.pdf)
11. Lopes Gonçalves de Brito-Amorim, M. J.; Medeiros-Ferreira, J. P. Microparticles for delivering therapeutic peptides and proteins to the lumen of the small intestine. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2001. **52** (1): 39-44.
  12. Trapani, A.; Laquintana, V.; Denora, N.; Lopodota, A.; Cutignelli, A.; Franco, M.; Trapani, G.; Liso, G. Eudragit RS 100 microparticles containing 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclo-dextrin and glutathione: Physicochemical characterization, drug release and transport studies. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2007. **30** (1): 64-74.
  13. Jain, D.; Panda, A. K.; Majumdar, D. K. Eudragit S100 Entrapped insulin microspheres for oral delivery. *AAPS Pharm. Sci. Technol.* 2005. **6** (1): E100-E107.
  14. Fedors, R. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polymer Eng. Sci.* 1974. **14** (2): 147-154.
  15. Barton, A. Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters, 2<sup>nd</sup> ed. New York: CRC Press. 1991. pp. 157-193.
  16. Burke, J. Solubility parameters: theory and application. En: AIC Book and Paper Group Annual. Stanford: American Institute for Conservation. 1984. Vol. 3. pp. 13-58.
  17. Schmitt, C.; Sánchez, C.; Thomas, F.; Hardy, J. Complex coacervation between  $\beta$ -lactoglobulin and acacia gum in aqueous medium. *Food Hydrocoll.* 1999. **13** (6): 483-496.
  18. Thomasin, C.; Nam-Trân, H.; Merkle, H. P.; Gander, B. Drug microencapsulation by PLA/PLGA coacervation in the light of thermodynamics. 1. Overview and theoretical considerations. *J. Pharm. Sci.* 1998. **87** (3): 259-268.
  19. Zar, J. Biostatistical Analysis, 4<sup>th</sup> ed. New Jersey: Prentice Hall. 1999. p. 523.
  20. Roy, I.; Gupta, M. N. pH-responsive polymer-assisted refolding of urea- and organic solvent-denatured  $\alpha$ -chymotrypsin. *Prot. Eng.* 2003. **16** (12): 1153-1157.
  21. Arasaratnam, V.; Galaev, I. Y.; Mattiasson, B. Reversibly soluble biocatalyst: optimization of trypsin coupling to Eudragit S-100 and biocatalyst activity in soluble and precipitated forms. *Enzyme Microb. Technol.* 2000. **27** (3-5): 254-263.
  22. Martín, A.; Navarro, F.; Bustamante, P. Estudio del hinchamiento de la hidroxipropilmetilcelulosa en función de la polaridad del disolvente. En: VI Congreso SEFIG y Tercera Jornada de Tecnología Farmacéutica. Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Granada. 2003. pp. 169-172.

