

ANÁLISIS TÉRMICO APLICADO A LA CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE GELES DE CARBOPOL® ULTREZ™ 10

María José Fresno Contreras; María Magdalena Jiménez Soriano

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, E-28871-Alcalá de Henares (Madrid), España.

Resumen

En el presente estudio se aplica una de las técnicas más representativas que conforman el Análisis Térmico - la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) - para determinar la distribución del agua en geles de Carbopol® Ultrez™ 10 - U10 -. Los valores de entalpía de fusión del agua "libre" - ΔH - se utilizan para la caracterización de la red matricial polimérica y, en última instancia, para la consecución de modelos matemáticos que permitan hacer estimaciones de la - ΔH - (teórica) para cualquier gel dentro del intervalo de variables que intervienen en el estudio - pH y concentración polimérica. Se demuestra que un incremento de la concentración de polímero y el pH producen un incremento lineal en ΔH_A . Se concluye que ΔH_A constituye un parámetro complementario en la caracterización del grado de estructuración de los geles.

Abstract

In the present study Differential Scanning Calorimetry is employed to measure the water distribution of Carbopol® Ultrez™ 10 gels - U10 - as a function of two main variables: pH (4.0-7.0) and polymer concentration (0.1-0.5 % w/w). It is shown that increments in polymer concentration and pH produce a resultant linear enhancement in ΔH . Experimental ΔH values were correlated with theoretical ΔH values obtaining statistically valid models. It is concluded that ΔH is a complementary parameter to characterize structural development of hydrogels.

Introducción

En general, las propiedades farmacotécnicas de los geles de Carbopol están determinadas por el grado de desarrollo estructural de la matriz, proceso complejo en el que intervienen diversos factores y variables, entre los cuales adquieren una mayor significancia la concentración polimérica, el pH final del preparado, el medio de gelificación y su concentración. Desde otro punto de vista, la entalpía de fusión del agua "libre" (ΔH) es otra propiedad de estos sistemas, que se puede utilizar para caracterizar el grado de desarrollo estructural de la red polimérica (1, 2).

El término "Análisis Térmico" engloba un grupo de técnicas, en las cuales se mide una propiedad física del sistema en función de la temperatura, cuando la muestra se somete a una variación programada de temperatura. Específicamente, la Calorimetría Diferencial de Barrido o DSC (Differential Scanning Calorimetry) es una técnica que permite la cuantificación de los procesos relacionados con los efectos térmicos o las variaciones de entalpía. Durante los últimos años, esta técnica se ha impuesto como una de las técnicas analíticas fundamentales en la investigación, desarrollo y control de calidad de productos farmacéuticos, sin olvidar el importante papel que desempeña el análisis térmico en la caracterización de materiales poliméricos (grado de desarrollo de la estructura matricial).

El objetivo del trabajo es el análisis de la distribución del agua en geles de Carbopol® Ultrez™ 10 - U10 -, así como del grado de desarrollo estructural de la matriz (3), mediante

Calorimetría Diferencial de Barrido, en función de las variables: concentración de polímero (0,1-0,5 %, p/p) y pH (4,0-7,0). Los resultados obtenidos se aplicarán a la tipificación estructural de los geles de - U10 - a fin de establecer las pertinentes correlaciones de los valores experimentales de ΔH (entalpía de fusión), con las variables estudiadas - concentración polimérica (C, %) y el pH -. Se pretende, en última instancia, la obtención de un modelo matemático perfectamente validado que permita hacer estimaciones del valor de entalpía libre de fusión ΔH (teórica) para cualquier formulación-gel sin tener que hacer determinación experimental alguna, siempre que se encuentren dentro del intervalo de variables que conforman el estudio.

Materiales y Métodos

Elaboración de los geles

Se añaden cantidades apropiadas de - U10 - a 500 ml de mezclas etanol:agua destilada-desionizada en proporción 15:85 v/v, para obtener las siguientes concentraciones de polímero: 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 y 0,5 % p/p. Estas mezclas se agitan a 2000 rpm durante 10 min con un - Agitador Silverson L4R - equipado con una cabeza de flujo axial y un desintegrador. Las dispersiones se dejan reposar para eliminar el aire incorporado, y posteriormente, se neutralizan con una solución de trietanolamina al 50 %, hasta alcanzar el valor de pH requerido (4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0) (4). La homogeneización durante la neutralización se realiza en flujo continuo, a 1000 rpm, para evitar la incorporación de aire en la masa gelificada. Las mediciones de pH se realizan *in situ* con un - pH-metro digital Crison 2000 -, previamente calibrado y equipado con un electrodo de emulsiones. El período de estabilización de las muestras gelificadas es de 72 h previo a la realización de las determinaciones.

Análisis térmico

Los ensayos térmicos de las formulaciones se realizaron en un Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC) modelo Mettler DSC 30, equipado con un controlador Mettler TAC 7. Los termogramas se obtuvieron en muestras de aproximadamente 5 mg de gel pesadas con exactitud, calentando desde -30 °C hasta 30 °C, a una velocidad de 3 °C/min.

En cada muestra se determinó la entalpía de fusión del agua alrededor de 0 °C. Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada muestra de gel. Los valores de entalpía medidos en estas condiciones experimentales corresponden a la fusión del contenido de agua "libre" del sistema - ΔH - (5, 6).

Resultados y Discusión

El medio de gelificación seleccionado es un medio hidroalcohólico (15:85 % v/v etanol:agua) a fin de llegar a un compromiso entre las necesidades farmacotécnicas de la formulación (formación de la estructura matricial) y la futura posibilidad de vehiculizar principios activos que suelen ser mayoritariamente poco solubles en agua. Se obtienen, por tanto, 35 formulaciones en función de las variables fundamentales evaluadas en el estudio - C (0,1-0,5 % p/p) y pH final del preparado (4,0-7,0) -.

Dada la magnitud y extensión de resultados y puesto que la metódica seguida y ordenación de resultados son los mismos para todas, a fin de hacer más sencilla y comprensiva la discusión de resultados, el conjunto de los termogramas se concretan en dos figuras. Respecto al pH, se selecciona el valor pH = 7 porque en estudios previos se obtuvo que éste era precisamente el valor idóneo en las correlaciones viscosidad/pH (7). Respecto a la concentración, se selecciona C = 0,3 % p/p porque dentro del intervalo que se estudia, corresponde a un valor medio que, en buena lógica, aportará un desarrollo estructural que garantice una buena adecuación farmacotécnica.

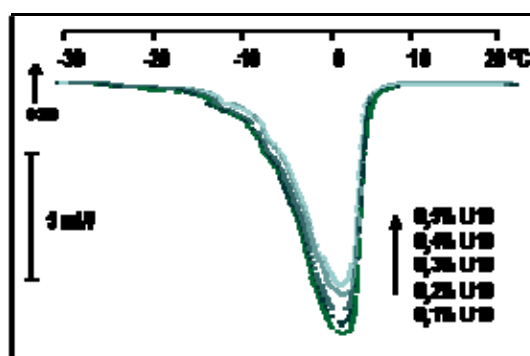


Figura 1. Termogramas de los geles en función de la concentración de - U10 - a pH constante (pH = 7)

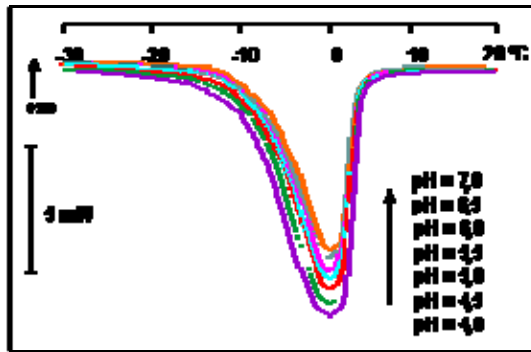


Figura 2. Termogramas de los geles en función del pH a concentración de U10 constante (0,3 % p/p)

En los termogramas se puede observar que el incremento del pH y de la concentración de polímero producen una disminución del área bajo la curva correspondiente al pico de fusión del agua alrededor de 0 °C.

La Tabla 1 muestra los valores experimentales medios (n = 3) de las entalpías de fusión - $\Delta H \pm DE$; (J/g) - del agua en los geles de - U10 -, calculados mediante integración numérica de los termogramas correspondientes. Estos valores de entalpía corresponden a la fusión del contenido de agua "libre" del sistema, y en cada caso, se correlacionaron linealmente con las variables concentración y pH. Los parámetros estadísticos de las funciones lineales $\Delta H = f(C)$ para el intervalo de pH ensayado, e $\Delta H = f(\text{pH})$ para el intervalo de concentración, se muestran en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Tabla 1. Valores experimentales de entalpía de fusión ($\Delta H \pm DE$; J/g) del agua en los geles en función de la concentración de polímero (% p/p) y el pH.

U10 (%)	PH						
	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
0,1	215,9 ± 16	211,3 ± 22	208,0 ± 19	204,1 ± 12	201,3 ± 17	198,8 ± 12	194,4 ± 18
0,2	210,5 ± 13	205,7 ± 17	200,1 ± 25	195,5 ± 26	190,3 ± 29	186,8 ± 31	182,1 ± 24
0,3	206,2 ± 17	201,6 ± 23	196,1 ± 25	190,3 ± 19	185,1 ± 23	180,4 ± 12	176,2 ± 23
0,4	204,9 ± 34	198,6 ± 25	193,4 ± 27	187,5 ± 16	181,2 ± 21	176,8 ± 18	169,3 ± 23
0,5	200,8 ± 21	194,4 ± 12	188,8 ± 23	182,9 ± 25	176,6 ± 17	171,7 ± 16	164,0 ± 31

Los valores negativos de pendiente - m - (Tablas 2 y 3) característicos de las correlaciones lineales obtenidas, demuestran que el incremento de la concentración (C) y el pH producen una disminución lineal de los valores

de entalpía de fusión del "agua libre" en las matrices gelificadas estudiadas. Además, la comparación de los parámetros estadísticos (r, F, P) de las correlaciones $\Delta H = f(C)$ e $\Delta H = f(\text{pH})$ indica que la variable - pH - tiene una influencia más significativa que la variable - C - en la estructuración de los geles, cuantificada mediante las entalpías de fusión del agua de los sistemas. Los valores negativos de pendiente confirman la estructuración progresiva de la matriz polimérica con el incremento del pH y la concentración (C). El mayor grado de desarrollo estructural incrementa la proporción de agua "retenida" en relación a la "libre", disminuyendo el valor de entalpía de fusión del gel.

Tabla 2. Parámetros estadísticos de las funciones lineales $\Delta H = f(C)$ para los geles de - U10 -.

pH	Parámetros estadísticos					
	m (± EE)	b (± EE)	r	Sx,y	F	P
4	-35,77 ± 3,934	218,4 ± 1,305	0,9823	1,244	82,68	< 0,0028
4,5	-40,91 ± 2,497	214,6 ± 0,8280	0,9949	0,789	268,6	< 0,0005
5	-45,09 ± 5,101	210,8 ± 1,692	0,9813	1,613	78,13	< 0,0031
5,5	-50,38 ± 5,926	207,2 ± 1,965	0,9799	1,874	72,29	< 0,0034
6	-58,51 ± 7,839	204,5 ± 2,600	0,9741	2,479	55,70	< 0,0050
6,5	-64,20 ± 9,070	202,2 ± 3,008	0,9713	2,868	50,11	< 0,0058
7	-73,57 ± 7,257	199,3 ± 2,407	0,9857	2,295	102,8	< 0,0020

Tabla 3. Parámetros estadísticos de las funciones lineales $\Delta H = f(\text{pH})$ para los geles de - U10 -.

U10 (%)	Parámetros estadísticos					
	m (± EE)	b (± EE)	r	Sx,y	F	P
0,1	-6,873 ± 0,2432	242,6 ± 1,360	0,9938	0,643	798,4	< 0,0001
0,2	-9,481 ± 0,2221	248,0 ± 1,242	0,9973	0,588	1822	< 0,0001
0,3	-10,24 ± 0,2093	247,2 ± 1,170	0,9979	0,554	2394	< 0,0001
0,4	-11,62 ± 0,2305	251,3 ± 1,288	0,9980	0,610	2541	< 0,0001
0,5	-12,00 ± 0,2153	248,8 ± 1,203	0,9984	0,569	3107	< 0,0001

m: pendiente; b: ordenada en el origen; EE: error estándar; Sx,y: error típico; F: de Snedecor; P: probabilidad.

Por otra parte, la media de los valores de ordenadas en el origen (b) de las funciones $\Delta H = f(\text{pH})$, se puede considerar como la variación de entalpía de fusión de la dispersión de - U10 - sin neutralizar.

En este sentido, la correlación lineal de las variables - m - con la concentración, y la posterior inclusión de estas funciones en la expresión de - ΔH -, permiten obtener un modelo empírico que expresa la entalpía de fusión de los sistemas dispersos en función del - pH - y la concentración polimérica (C):

$$\Delta H = [(-12,39 \pm 2,13)C + (-6,32 \pm 0,71)] \cdot \text{pH} + 247,58 \pm 3,18$$

(r = 0,9841; F = 1016,2; n = 35)

El modelo matemático permite la obtención de los *valores teóricos* de entalpía de fusión a partir de los experimentales que intervienen en la obtención de la ecuación. En última instancia, se pretende obtener las posibles correlaciones entre los valores de entalpía libre experimental y la teórica obtenidos a partir de la ecuación.

En la Figura 3 se representa gráficamente la correlación entre los valores experimentales (ΔH_{Exp}) y los teóricos, calculados a partir de la ecuación, de las entalpías de fusión de los geles de - U10 -. Los parámetros estadísticos de correlación confirman que el modelo empírico obtenido es adecuado para estimar los valores de entalpía de los geles en el rango estudiado.

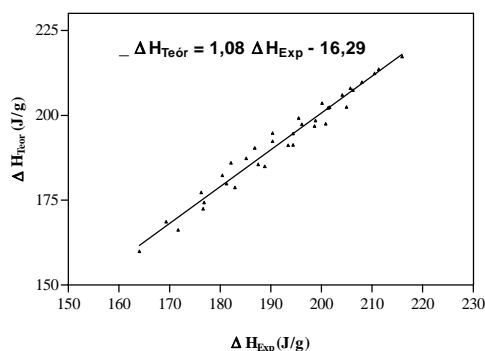


Figura 3. Correlación entre los valores experimentales y teóricos de las entalpías de fusión. Estos resultados demuestran que las propiedades térmicas de los geles de - U10 - dependen del grado de neutralización y de la concentración polimérica. Se demuestra que un aumento del pH y de la concentración - C -, producen una disminución lineal en la entalpía de fusión - ΔH -. Así mismo, el modelo estadístico

obtenido confirman la dependencia existente entre las propiedades térmicas de los geles y el efecto viscosizante del Carbopol® Ultrez™ 10 (8). Por lo tanto, - ΔH - puede ser utilizado como un parámetro útil en la caracterización del grado de estructuración de los geles en función del pH y la concentración de polímero.

Bibliografía

1. Tanner RI, Xlth Int Congr on Rheology, 12, Brussels, 1992.
2. Dollimore D, Thermal Analysis, Analytical Chemistry, 66, 17R, (1994).
3. Valenta C, *et al*, Deoxycholate-hydrogels: novel drug carrier systems for topical use, Int J Pharm, 185, 103, (1999).
4. Pérez B, *et al*, Influence of pH on the release of propranolol hydrochloride from matrices containing hydroxypropylmethylcellulose K4M and carbopol 974, J Pharm Sci, 85, 330, (1996).
5. Craig DQ, *et al*, An investigation into the temperature dependence of the rheological synergy between xanthan gum and locust bean gum mixtures, J Biomater Sci Polym Ed, 8, 377, (1997).
6. Lai MF, Lii C, Rheological and thermal characteristics of gel structures from various agar fractions, Int J Biol Macromol, 21, 123, (1997).
7. Ramírez A, *et al*, Rheological study of Carbopol Ultrez 10 hydroalcoholic gels (I): Flow and thixotropic behavior as a function of pH and polymer concentration, Die Pharmazie, 54, 444, (1999).
8. Ramírez A, *et al*, Rheological study of Carbopol Ultrez 10 hydroalcoholic gels (II): Thermal and mechanical properties as a function of pH and polymer concentration, Die Pharmazie, 54, 531, (1999).

Este trabajo se encuentra dentro del proyecto de investigación (UAH PI 2003/020) financiado por la Universidad de Alcalá.

Autor de contacto:

Nombre y apellidos María José Fresno Contreras

e-mail mjose.fresno@uah.es

Institución Facultad Farmacia, Universidad de Alcalá

Dirección Dpto. de Farmacia y Tecnología

Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, E-28871-Alcalá de Henares (Madrid)

Ciudad Alcalá de Henares (Madrid)

Tel.: 91 885 5140

Fax: 91 885 4660