

# Determinación de la estabilidad de Kollicoat MAE 30D mediante medidas de calorimetría diferencial de barrido

*Determination of the stability of Kollicoat MAE 30D by means of differential scanning calorimetry*

RUIZ M<sup>a</sup>A, LÓPEZ-VIOTA M, ARIAS JL, GALLARDO V.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Campus de Cartuja, E-18071 Granada, Spain

Dirección para la correspondencia:

M<sup>a</sup> A. Ruiz Martínez, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Campus de Cartuja, Universidad de Granada, 18071 Granada, Spain  
Tel +34-958-243904. fax + 34-958-243900 Email: adolfina@ugr.es

## RESUMEN

Se estudia la estabilidad de Kollicoat MAE 30D mediante determinaciones calorimétricas y microscópicas. Se estudian los efectos que producen pH, temperatura y agitación sobre las propiedades fisicoquímicas de las partículas de este latex comercial. Se comprueba que el factor que mas influencia ejerce es el pH, siendo máxima la estabilidad a pH ácidos, y modificándose con un decrecimiento de la misma, a partir de pH 6. Se determina la forma y tamaño de partícula mediante medidas microfotográficas de SEM, realizando el recuento de 200 partículas de una muestra del latex previamente desecado. Se comprueba que la dispersión acuosa de Kollicoat MAE 30 D a su pH natural (2.5), da lugar a una población de partículas con un diámetro medio de 1.56 nm.

PALABRAS CLAVE: Nanomateriales. Polímeros biocompatibles. Kollicoat MAE 30D. DSC. SEM.

## ABSTRACT

*The stability of Kollicoat MAE 30 D was studied with differential scanning calorimetric, and scanning electron microscopy. We investigated the effects of pH, temperature and shaking on physicochemical properties of the latex particles. Stability of the polymer as most strongly affected by pH; hence, we conclude that the stability of this latex reaches a maximum at acid pH values, where as stability is lost to pH 6.*

*The particle shape and the mean diameter were determined by means of SEM microphotographs on 200 particles in a sample of dry latex. The aqueous Kollicoat MAE 30 D dispersion, at its natural pH (2.5), presented one population of particles with a mean diameter of 1.56 nm.*

KEYWORDS: Nanomaterials. Biocompatible polymers. Kollicoat. DSC. SEM.

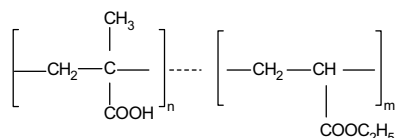
Fecha de recepción: 13-02-2008

Fecha aceptación: 18-03-2008

## 1. INTRODUCCIÓN

Kollicoat MAE 30D<sup>1,2</sup> es un copolímero obtenido a partir de ácido metacrílico y etil-acrilato en la proporción 1:1 y de aparición reciente en el mercado farmacéutico como latex comercial.

Los latex son utilizados cada vez mas en preparaciones farmacéuticas<sup>3,4</sup> dentro de formulaciones de comprimidos, formas parenterales y productos oftálmicos y tópicos<sup>5,9</sup>.



En este trabajo, se ha utilizado el DSC (differential Scanning Calorimetry) así como microscopía, concretamente SEM (Scanning electron microscopy) para investigar y validar la estabilidad de Kollicoat MAE 30D sometiendo las muestras a diferentes condiciones experimentales como son, pH, agitación y distintas temperaturas, para ver la influencia de estos factores sobre el latex objeto de estudio. Los resultados son considerados teniendo en cuenta la posible utilización del polímero como vehículo de fármacos para conseguir acción prolongada.

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1. Material

Kollicoat MAE 30D (BASF Aktiengesellschaft 67056 Ludwigshafen Germany) suministrado por Foret S.A, España, es un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico en proporción 1:1.

### 2.2. Métodos

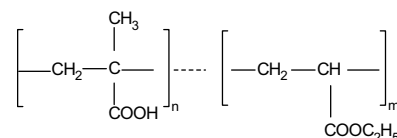
Análisis calorimétricos de las muestras se realizan con un dispositivo Mettler FP85 DSC (Zurich, Switzerland) utilizando una constante de calentamiento de 5 °C min<sup>-1</sup>, en un intervalo de temperaturas de 30 a 325°C. El peso de las muestras está comprendido entre 5 y 6 mg.

Para analizar el efecto que ejerce la temperatura sobre la estabilidad del latex, sendas muestras son colocadas a 40 y 60°C.

## INTRODUCTION

Kollicoat MAE 30 D [1,2] is a copolymer produced from a 1:1 ratio of methacrylic acid and Ethyl acrylate and has recently appeared as a latex on the market.

Latexes are being increasingly used in pharmaceutical preparations [3, 4] including tablets, parenteral dosage, ophthalmic and topical products [5-9].



In the present study, we used DSC (differential Scanning Calorimetry) and SEM (Scanning electron microscopy) to investigate and validate the stability of Kollicoat MAE 30 D under different experimental conditions (pH, shaking and temperature). The results were interpreted in terms of the suitability of this polymer as a vehicle for drug delivery.

## 2. EXPERIMENTAL

### 2.1. Material

Kollicoat MAE 30 D (BASF Aktiengesellschaft 67056 Ludwigshafen Germany) supplied by Foret S A, Spain is ethyl acrylate methacrylic acid copolymer 1:1.

### 2.2. Methods

Differential Scanning calorimetric analysis of the samples was performed with a Mettler FP85 DSC (Zurich, Switzerland) at a heating rate of 5 °C min<sup>-1</sup>. In a temperature range of 30 to 325°C.

Samples weight was between 5 and 6 mg. To check for the effect of temperature on latex stability, samples were desiccated at 40 and 60°C. Whenever the pH was a variable, hydrochloric acid and sodium hydroxide solutions were added to latex samples to adjust the pH to between 1.52 and 10. The samples were then dried at room temperature before running the DSC experiments.

El efecto que el pH tiene sobre el latex es determinado utilizando soluciones de ácido clorhídrico y de hidróxido sódico que son adicionadas sobre diferentes muestras del latex y así obtener valores de pH que oscilaron entre 1.5 y 10. Las muestras fueron desecadas a temperatura ambiente antes de realizar los ensayos por DSC.

El efecto de la agitación sobre el latex fue analizado sometiendo las muestras durante periodos de tiempo diferentes a la acción de ultrasonidos, utilizando para ello un baño Branson 5200E4 de 450W poder ultrasónico.

El tamaño de partícula de la dispersión fue analizada por SEM (Hitachi S-510, Japan). Para determinar el tamaño de partícula se analizaron varios campos en varias fotografías hasta la medida de un número representativo de las mismas, alrededor de unas 600 como recomiendan en sus trabajos diversos autores<sup>10</sup>. Con todos estos datos se puede obtener información tanto del tamaño de partícula como de la morfología de las mismas.

The effect of shaking on the latex was tested by treating samples for different periods in a Branson 5200E4 ultrasonic bath set at 450w ultrasound power.

Particle sizes in the dispersion were determined by SEM (Hitachi S-510, Japan). Samples for SEM examination were coated with gold, to determine particle size, the maximum horizontal diameter was measured in several photographic fields to sample a representative number of particles (at least 600), as recommended by Allen [10]. These observations were primarily intended to provide complementary morphological information.

### 3. RESULTS AND DISCUSSION

#### 3.1. Differential scanning calorimetric

Fig 1 shows the thermograms for Kollicoat latex.

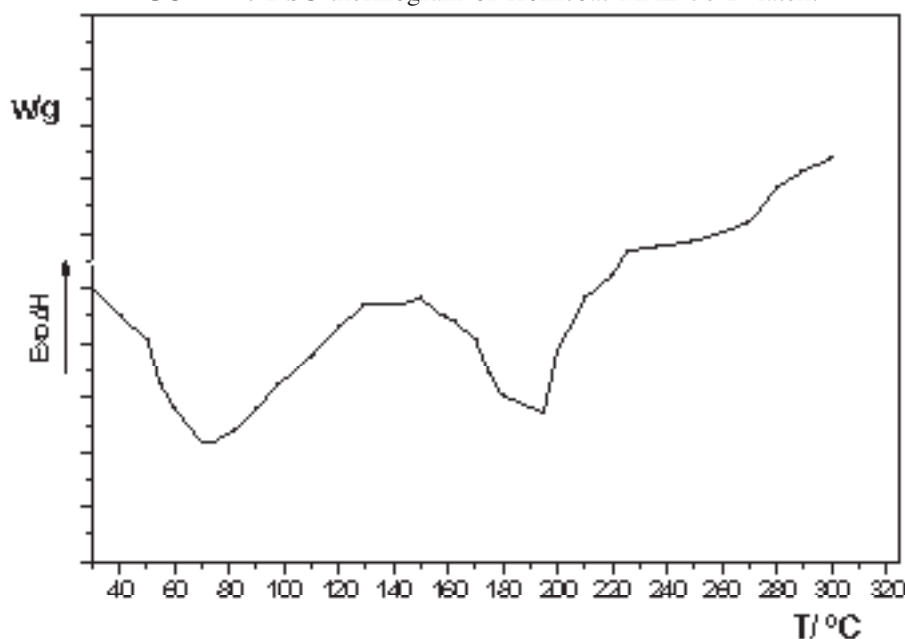
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Análisis calorimétrico por DSC

La figura 1 muestra el termograma original de la muestra de latex sin haber sido sometida a ningún tipo de tratamiento.

FIGURA 1: DSC. Termograma del latex Kollicoat MAE 30D.

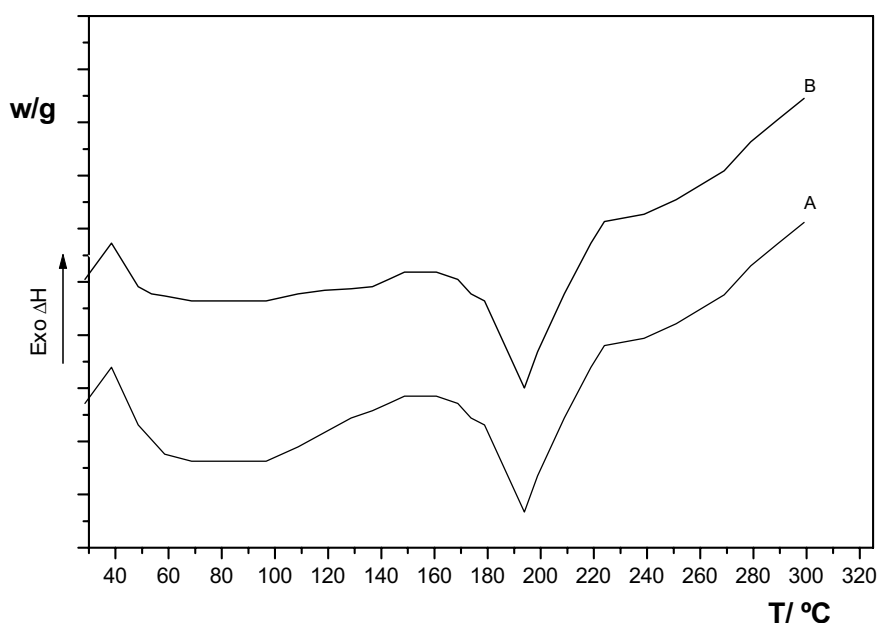
FIGURE 1: DSC thermogram of Kollicoat MAE 30 D latex.



Pueden observarse claramente dos picos endotérmicos que aparecen a 60 y 190°C. Estos cambios calorimétricos son debidos al acrilato de etilo y al ácido metacrílico, los dos componentes mayoritarios de este latex<sup>11</sup>. La influencia de la temperatura se estudia en muestras que han sido sometidas a 40°C y 60°C durante un periodo de tiempo de 24 horas. Los resultados de estos análisis se muestran en la figura 2.

Two clear endothermic peaks appear at 60 and 190°C. The calorimetric changes were thus due to ethyl acrylate and methacrylic acid [11]. The influence of temperature was studied in samples that were heated to 40°C and 60°C for 24h. The results at the higher temperature are shown in fig 2;

**FIGURA 2:** DSC. Termogramas del latex sometido a 40°C durante 24 horas (A) y a 60°C durante 24 horas (B).  
**FIGURE 2:** DSC thermograms of latex heated at 40°C for 24h (A) and at 60°C (B).



Se observa claramente que las curvas que muestran los termogramas obtenidos son muy similares al de la muestra mantenida a temperatura ambiente, en condiciones normales, y solamente se aprecian ligeras modificaciones, mas resaltables en el pico endotérmico obtenido originalmente a 60°C, en las muestras mantenidas a temperaturas elevadas llega a desaparecer, probablemente este pico sea debido al agua de cristalización<sup>12</sup> y es lógico que al haber sometido las muestras a un calentamiento previo, haya desaparecido.

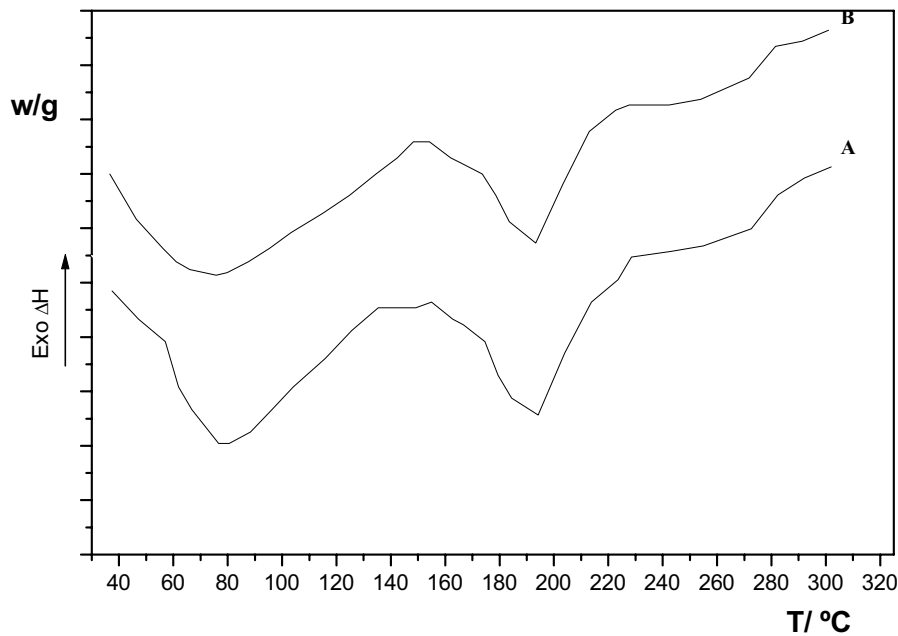
En la figura 3 se exponen los termogramas correspondientes a la muestra de latex sometida a la acción de la luz durante un periodo de tiempo de 30 días. Los termogramas obtenidos muestran una estabilidad mayor que cuando las muestras son sometidas al efecto de la temperatura, en este caso concreto, solamente se aprecia

The DSC curves obtained were very similar with only slight modifications, which were more noticeable at 60°C. The peak found to 60°C is disappears, probably due crystallization water [12].

Fig. 3 shows the effects of exposure to sunlight for 30 days on Kollicoat latex. The DSC curves obtained after exposure to light reveal that the stability was higher that when the preparation were exposure at elevated temperatures the endothermic peak appears slightly deviated to left approximately 75°C .

una ligera desviación del pico endotérmico que aparecía a 60 °C apreciándose en este caso a 75°C aproximadamente.

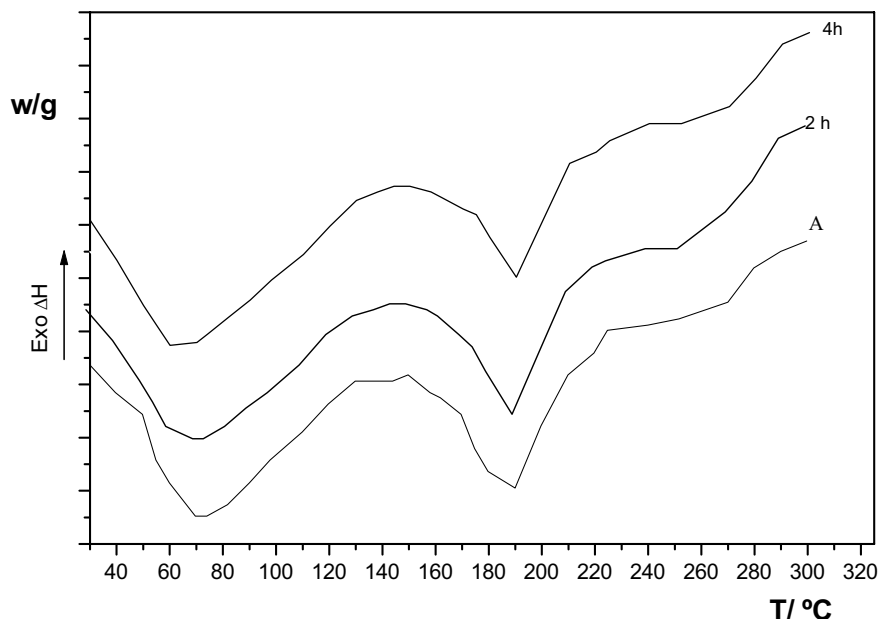
**FIGURA 3:** DSC. Termogramas del latex kollicoat (A), y del latex expuesto a la acción de la luz (B).  
**FIGURE 3:** DSC thermograms of kollicoat latex (A), and light exposed (B).



Para medir el efecto que la agitación produce sobre el latex objeto de estudio, las muestras son colocadas en un baño de ultrasonidos y agitadas durante dos y cuatro horas a 450W. La figura 4 recoge el termograma correspondiente en el que solamente se aprecian ligeras desviaciones en el pico endotérmico de menor temperatura, y el área de ambos picos, es ligeramente inferior al de la muestra sin tratar, ello puede deberse a que la energía ultrasónica puede destruir algunas partículas del Kollicoat MAE 30D y ello explicaría la reducción del área bajo la curva en ambos picos.

To measure the effects of ultrasound, samples were shaken of 2h and 4h at 450 W. This caused a slight shift of the endothermal transitions toward lower temperatures (Fig.4). However, the peak of the endothermal curve was narrower than in untreated samples. Ultrasonic energy thus apparently destroyed some of the Kollicoat MAE 30 D particles, reducing the area under the curve of both peaks.

**FIGURA 4:** DSC. Termogramas del latex kollicoat sometido a agitación (2h, 4h), y sin agitación (A).  
**FIGURE 4:** DSC thermograms of kollicoat latex with shaking (2h, 4h), and without shaking (A).

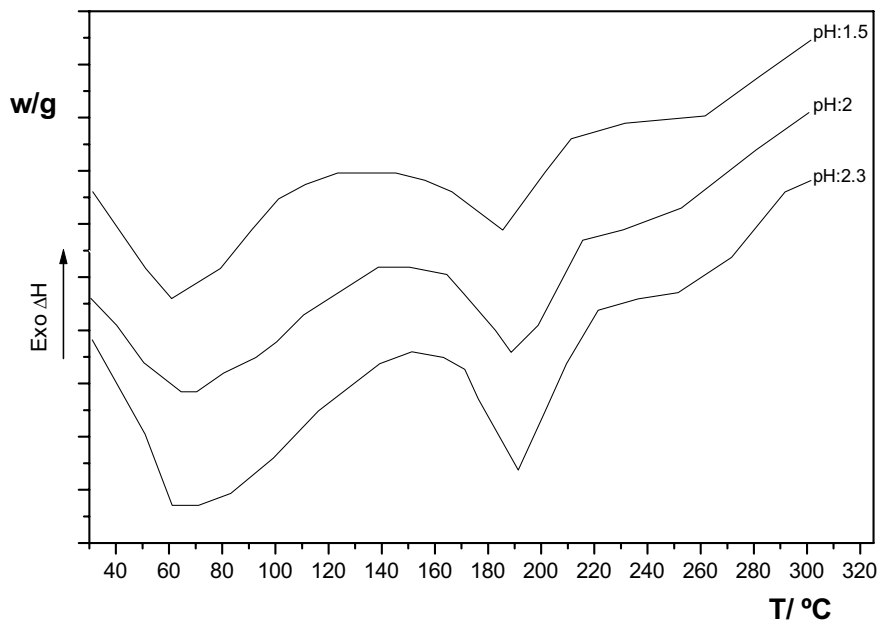


El efecto del pH fue uno de los factores a tener mas en cuenta, ya que se comprobó que este latex era muy sensible al medio alcalino, se hicieron unos ensayos preliminares en los que se sometieron las muestras a valores de pH que oscilaron desde 1.52 hasta 10, los reogramas correspondientes son mostrados en las figuras 5 y 6. Podemos claramente indicar que valores de pH superiores a 6 afectan en gran medida a la estabilidad del latex, destruyendo sus partículas y modificando claramente sus propiedades. Por otro lado, valores de pH inferiores a 6 apenas muestran cambios significativos sobre la estructura del latex, los termogramas son similares a los de la muestra sin tratar, el pH ácido no afecta por consiguiente a la estabilidad de este polímero<sup>13</sup>. En la figura 5 puede observarse claramente que las muestras que habian estado sometidas a pH ácido muestran ambos picos endotérmicos, y que es a partir de pH 5.4 cuando comienzan las modificaciones (ver figura 6), la transición endotérmica de 190°C es totalmente sustituida por una meseta, sin ningún tipo de pico apreciable. El otro pico endotérmico es desplazado hasta valores de aproximadamente unos 90°C, conforme se va incrementando el pH<sup>14,15</sup>. Todos estos resultados nos indican que el factor que mayores modificaciones produce sobre la estabilidad del latex es el pH, y concretamente pH superiores a 6.

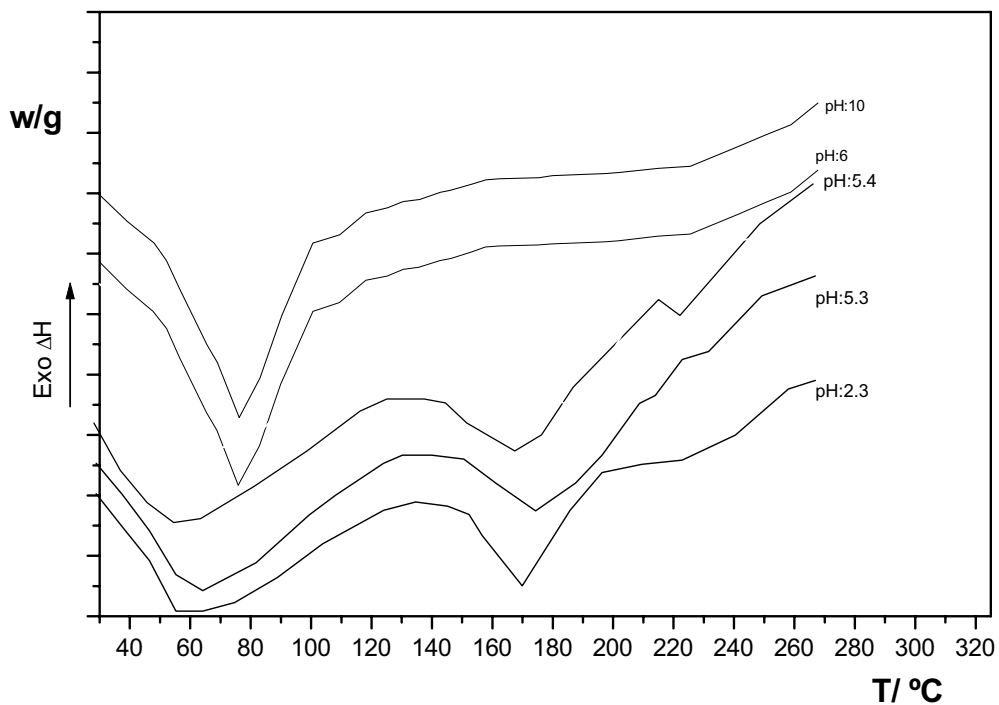
The effects of pH were tested because Kollicoat latex is highly sensitive to basic medium. Initial test were run on samples ranging in pH from 1.52 to 10 (Fig 5 and 6); in physicochemical terms, values higher than 6 affected that stability of the latex, destroying the particles, and the changes were greater than those observed at acid medium [13].

Fig 5 show that both endothermal transitions appears in acid pH solutions, however, at pH 5.4 (Fig 6), the endothermal transition of 190°C was replaced by a plateau, disappears entirely. The other endothermal peak was shifted to high temperatures (i.e about 90°C) when the pH is increased [14-15]. Our results, showed that stability of the Kollicoat was most strongly affected by pH.

**FIGURA 5:** DSC. Termogramas del latex Kollicoat MAE 30D a pH: 2.3- 2- 1.52.  
**FIGURE 5:** DSC. Thermograms of Kollicoat latex at pH: 2.3- 2- 1.52.



**FIGURA 6:** Igual que figure 5 pero a pH: 2.3 - 5.3 - 5.4 - 6 - 10.  
**FIGURE 6:** Same as Figure 5 at pH: 2.3 - 5.3 - 5.4 - 6 - 10.



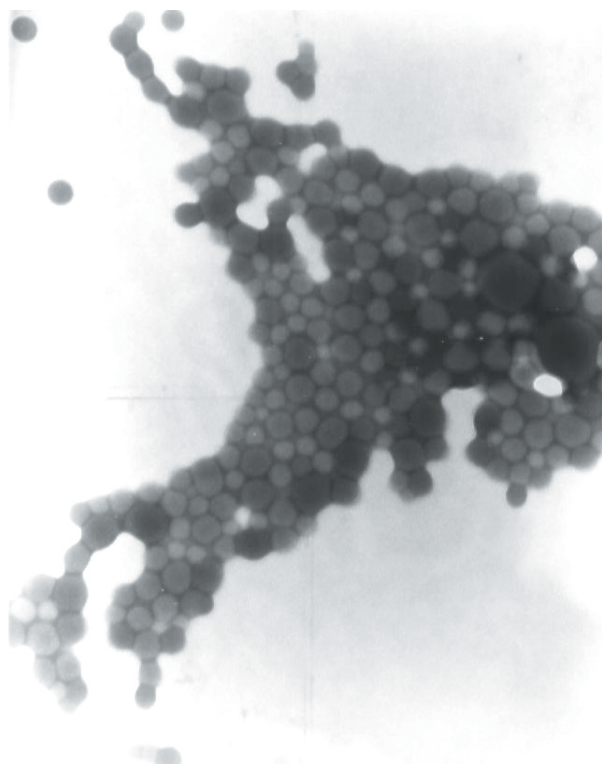
### 3.2. Tamaño y forma de las partículas

Los resultados previos obtenidos por DSC nos indican que el factor más influyente ha sido el pH, los estudios por SEM son enfocados a ver la variación en forma y tamaño de las partículas del latex en diferentes condiciones de pH. La figura 7 muestra la microfotografía de la muestra del latex en condiciones normales, sin ser sometido a ningún tipo de variación, es decir se analiza la dispersión acuosa del latex a su pH natural (2.5), observando una población de partículas en las que el 90% de las mismas presentan un diámetro de unos 1.56 nm (Figura 8).

### 3.2. Particle shape and size:

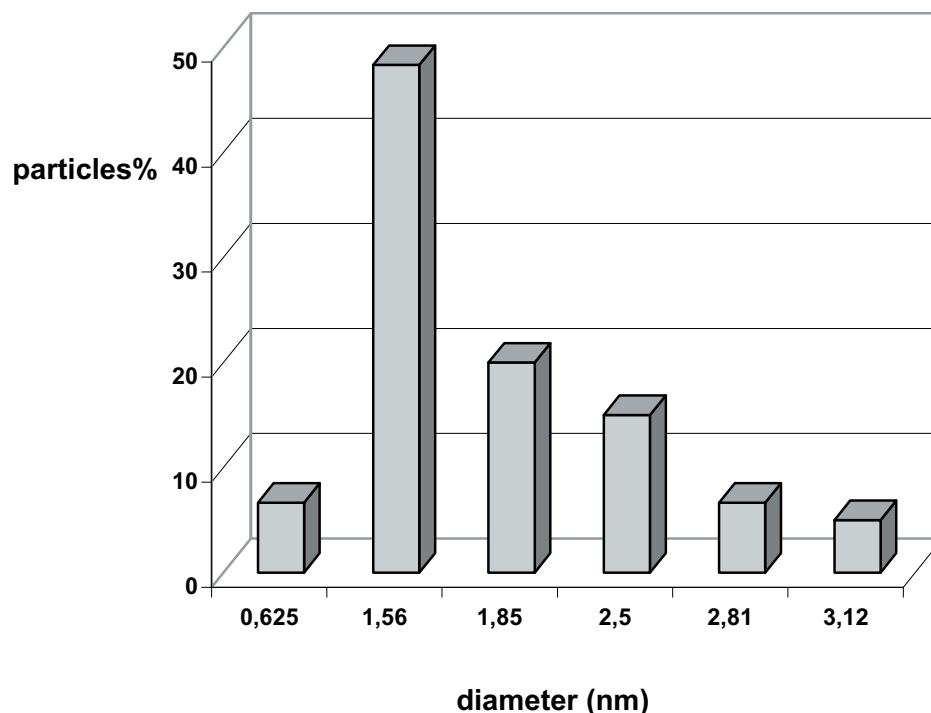
Since the results of DSC pointed to pH as the factor that most strongly influenced the stability of the latex product, our SEM studies focused on the changes in particles during dispersion caused by different pH values. Fig 7 is SEM micrographs of desiccated latex particles. In aqueous dispersion of Kollicoat MAE 30 D, at its normal pH (2.5) one population of particles was seen: 90% those with a mean diameter of 1.56 nm (fig: 8).

**FIGURA 7:** Microfotografías del latex Kollicoat MAE 30D obtenidas por TEM a pH 2.36.  
**FIGURE 7:** Photomicrographs of Kollicoat MAE 30D latex obtained by TEM at pH 2.36.





**FIGURA 8:** Diagrama del tamaño de partícula del latex Kollicoat MAE 30D.  
**FIGURE 8:** Diagram of size particle of Kollicoat latex.



Un 5% son partículas aún mas pequeñas, con un diámetro medio de unos 0.625 nm y solamente un 2% de las partículas presentaban un diámetro superior, sobre unos 3.12 nm. Efectivamente es un latex cuyas partículas son del orden de pocos nanometros. Cuando la muestra es analizada para los siguientes valores de pH el campo es igual que el obtenido a pH 2.5 (Figura 7), pero a partir de 5.9 es imposible apreciar ningún tipo de partícula, el latex está totalmente alterado como se comprobó en los ensayos termoanalíticos.

The smaller particles (5%) had a mean diameter of about 0.625 nm and the larger particles measured (2%) had a mean diameter of about 3.12 nm.

At pH 5.9 observation of preparation with the naked eye showed a different behaviour from pH 2.5 the dispersion was uniformly clearly, and no particles were observed, the increasing of pH was probably responsible for these alteration in the behaviour of the dispersion, these results was confirmed by the thermoanalytic study.

## BIBLIOGRAFÍA/BIBLIGRAPHY

1. Kollicoat MAE 30 D, Provisional Technical Information (MPM), File 9, Fine Chemicals, BASF, Ludwigshafen, Germany.
2. Sheiffle, S. Kolter, K. and Shepky, G.: Studies comparing kollicoat MAE 30D with commercial cellulose derivatives for enteric coating on caffeine cores. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, (1998), 24(9), 807-818.
3. Vanderhoff, J. El-Aasser, M.S. In: H.A. Lieberman, M.M. Rieger, Banker G S (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms, Dispers Systems I*. Marcel Dekker, New York, (1988), pp 93-149.
4. Lehmann, K.O.R. in *Aqueous Polymeric Coating*, J.W. McGinty (Eds.) Marcel Dekker, Pharmaceutical Dosage Forms, New York and Basel, (1989), pp. 153-245.
5. *Pharmaceutical Ingredients, Cellulosic Enteric Polymers*, July 10-11, Eastman Fine Chemicals, Kingsport, TN, 1993.
6. Mena, P. Ruiz, M<sup>a</sup>A. and Gallardo, V. A topical formulation for Benzoyl Peroxide. *Cosmetics & Toiletries* (1994), 109, 75-80.
7. Zhou S. and Deng X. In vitro degradation characteristics of poly-L-lactide-poly (ethylene glycol) microspheres containing human serum albumin. *React. & Funct. Polym.* (2002), 51, 93-100

8. Gurny, R. In: P. Buri, F. Puisieux, E. Doekler, J.P. Benoit (Eds.), *Forms Pharmaceutiques Nouvelles, Technique et Documentation*. Paris, (1985), pp. 657-675.
9. Gurny, R. Preliminary study of prolonged acting drug delivery systems form the treatment of glaucoma. *Pharm. Acta Helv.* (1981), 56, 130-135.
10. Allen T. (Eds.), *Particle Size Measurement I: Particle Size Determination*, Chapman and Hall (1981), London.
11. Erol I. and Soykan, C. Synthesis and characterization of new aryl-oxycarbonyl methyl methacrylate monomers and their polymers *React & Funct. Polym.* (2003), 56, 147-157
12. Day, M. Cooney J.D. Shaw, K. and Watts J. Thermal analysis of some environmentally degradable polymer. *J. Thermal Ana. Calorym.* (1998), 52, 261-266.
13. Dangel C. Schepky G. Reich H.B. and Kolter K. Comparative- studies with kollicoat MAE 30D an Kollicoat MAE 30DP in acueous spray dispersions and enteric coating on highly swellable caffeine cores *Drug dev. And Ind. Pharm.* (2000), 26, 415-421.
14. Ruiz, M<sup>ª</sup>A. Gallardo, V.Vera, P.and Delgado, A.V. Study of in vitro release of corticoids in topical formulations. *II Farmaco* (1994), 49, 75-80.
15. Garcia, Hall P.J.and Mondragon F. The use of differential scanning calorimetry to identify coals susceptible to spontaneous combustion. *Therm. Acta* (1999), 336, 41-46.

**FARMAEUROPA S.A.**  
*Almacén de Logística, Distribución y Representación de Productos Farmacéuticos y Hospitalarios*

Polígono Industrial La Rosa, C/Diseño nº9  
18330 - Chauchina (Granada)  
Telf. 958571636 / Fax, 958570325

<http://www.farmaeuropa.com>  
[farmaeuropa@farmaeuropa.com](mailto:farmaeuropa@farmaeuropa.com)

**FARMAEUROPA S.A.**