T
684

DOCUMENTOS SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

103873

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

TABLETAS FLOTANTES DE CAPTOPRIL DE LIBERACIÓN CONTROLADA

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA:

INEZ JIMÉNEZ MARTÍNEZ

MATRÍCULA: 204385925

COMITÉ TUTORAL:

TUTOR: DR. LEOPOLDO VILLAFUERTE ROBLES

ASESOR: DRA. ADRIANA MIRIAM DOMÍNGUEZ RAMÍREZ

ASESOR: DR. CARLOS TOMÁS QUIRINO BARREDA

MÉXICO, D.F., A 16 DE OCTUBRE DE 2007

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

TABLETAS FLOTANTES DE CAPTOPRIL DE LIBERACIÓN CONTROLADA

COMITÉ TUTORAL:

Vo. Bo.



TUTOR: Dr. Leopoldo Villafuerte Robles



ASESOR: Dra. Adriana Miriam Domínguez Ramírez



ASESOR: Dr. Carlos Tomás Quintino Barreda

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

TABLETAS FLOTANTES DE CAPTOPRIL DE LIBERACIÓN CONTROLADA

JURADO:



PRESIDENTA: Dra. Raquel López Arellano



VOCAL: Dr. Efrén Hernández Baltazar



SECRETARIO: Dr. Tomás Quirino Barreda

RESUMEN

El desarrollo de una forma farmacéutica de liberación controlada de captopril ha sido un desafío por un largo periodo de tiempo, debido a que la hipertensión es un grave problema de salud a nivel mundial y además el fármaco presenta algunas características fisicoquímicas que han complicado la elaboración de formulaciones que lo contienen.

En el presente trabajo se estudió la liberación *in vitro* de tabletas flotantes de captopril de liberación controlada variando la proporción del polímero metolose 90 SH 4000 SR; del agente efervescente, bicarbonato de sodio y de los antioxidantes incluidos en la formulación, ácido ascórbico y ascorbato de sodio. También se analizó el efecto de la presión de compactación de las matrices. Las variables estudiadas fueron el perfil de liberación del fármaco y de los dos antioxidantes desde las matrices, el volumen de hidratación, la flotabilidad y la densidad.

Este trabajo está dedicado a Renata, mi mayor inspiración.

Gracias a mis profesores, a mi familia, a mis amigas y amigos,

¡fue más sencillo con su apoyo!

ÍNDICE

1. **Introducción** 1

2. **Antecedentes** 3

3. **Marco teórico** 7

3.1. Captopril 7

3.1.1. Descripción 7

3.1.2. Propiedades físicas 8

3.1.3. Estabilidad 8

3.1.4. Métodos de análisis 9

3.1.5. Farmacocinética 10

3.1.6. Farmacodinamia 11

3.2. Sistemas de liberación controlada 11

3.2.1. Clasificación de los sistemas de liberación controlada 12

a) Sistemas de liberación continua o sostenida 12

b) Sistemas de liberación prolongada 12

c) Sistemas de liberación repetida o diferida 13

3.2.2. Ventajas de la liberación controlada de fármacos 13

3.2.3. Desventajas de la liberación controlada de fármacos. 14

3.2.4. Limitantes para la elaboración de formas farmacéuticas de liberación controlada 16

3.3. Sistemas de liberación controlada de fármacos que prolongan la residencia gástrica 18

3.3.1. Anatomía del estómago 19

3.3.2. Fisiología del estómago 20

3.3.3. Propuestas para prolongar el tiempo de residencia gástrica de las formas farmacéuticas 22

a) Sistemas bioadhesivos 23

b) Sistemas de alta densidad 24

c) Sistemas hinchables 25

d) Sistemas flotantes 25

3.3.4. Matrices hidrofílicas 26
a) Mecanismo de liberación del fármaco desde matrices hidrofílicas 27
b) Modelos para explicar la liberación del fármaco 28
c) Variables tecnológicas que afectan la liberación del fármaco 29
4. Planteamiento del problema 31
5. Hipótesis 32
6. Objetivos 33
6.1. Objetivo general 33
6.2. Objetivos específicos 33
7. Materiales y Métodos 34
7.1. Materiales 34
7.2. Equipo 34
7.3. Parte experimental 34
7.3.1. Metodología analítica necesaria para el desarrollo de las formulaciones 34
a) Ensayo utilizando la reacción del captopril con 2,2'-ditiodipiridina 36
b) Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante volumetría directa 39
c) Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante volumetría por retroceso 40
d) Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante gravimetría 46
7.3.2. Evaluación de las formulaciones de captopril 47
a) Elaboración de las matrices 47
b) Cinética de hidratación de las matrices y tiempo de flotación 49
c) Densidad de las matrices 49

d) Liberación del fármaco..... 49
e) Cinética de liberación del ácido ascórbico..... 50
f) Cinética de liberación del ascorbato de sodio. 50

8. Resultados y discusión de resultados..... 51

8.1. Metodología analítica necesaria para el desarrollo de las formulaciones..... 51

8.1.1. Ensayo utilizando la reacción del captopril con 2,2'-ditiodipiridina..... 51

8.1.2. Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante volumetría directa..... 60

8.1.3. Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante volumetría por retroceso..... 65

a) Preparación de muestras a partir de soluciones patrón..... 65

b) Preparación de muestras a partir de materias primas en polvo..... 71

8.1.4. Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante gravimetría..... 81

8.2 Evaluación de las formulaciones de captopril..... 84

8.2.1. Hidratación de las matrices y tiempo de flotación..... 84

a) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose..... 84

b) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose y $NaHCO_3$..... 91

c) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ácido ascórbico..... 97

d) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ascorbato de sodio y $NaHCO_3$..... 103

8.2.2. Densidad de las matrices..... 110

a) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de metolose... 110
b) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de metolose y $NaHCO_3$..... 110
c) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de ácido ascórbico..... 110
d) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de ascorbato de sodio..... 111
8.2.3. Liberación del fármaco..... 116
a) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de metolose... 116
b) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de metolose y $NaHCO_3$..... 123
c) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de ácido ascórbico..... 131
d) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de ascorbato de sodio..... 139
8.2.4. Cinética de liberación del ácido ascórbico..... 147
a) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de ácido ascórbico..... 147
8.2.5. Cinética de liberación del ascorbato de sodio..... 156
a) Formulaciones de captopril variando el tamaño de la matriz por adición de ascorbato de sodio. 156

9. Conclusiones 165

10. Bibliografía 167

11. Anexo I. Métodos analíticos 174

11.1. Ensayo de captopril utilizando la reacción del fármaco con 2,2'-ditiodipiridina 174

11.2. Determinación de $NaHCO_3$ mediante volumetría directa 174

11.3. Determinación de $NaHCO_3$ mediante volumetría por retroceso 174

11.4. Determinación de $NaHCO_3$ mediante gravimetría 175

11.5. Determinación de ácido ascórbico 175

11.6. Determinación de ascorbato de sodio 175

1. INTRODUCCIÓN

A pesar del gran progreso en farmacoterapia cardiovascular, los pacientes hipertensos presentan un alto índice de morbilidad y mortalidad comparados con las personas normotensas, debido posiblemente a que pocas veces la hipertensión se asocia con otros factores de riesgo, tales como desórdenes lipídicos, obesidad y diabetes.

Actualmente, hay varios fármacos disponibles para el tratamiento de la hipertensión. Las guías de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de la Hipertensión (WHO/ISH) enfatizan el uso de seis clases de fármacos antihipertensivos: diuréticos, beta – bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), alfa – bloqueadores y antagonistas de la angiotensina II, mientras que el 6th Joint National Committee recomienda iniciar el tratamiento con beta – bloqueadores o diuréticos en casos no complicados.[1]

El tratamiento farmacológico de pacientes hipertensos con inhibidores de la ECA se inició en la década de los años 70 y recientemente se ha difundido su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y neuropatía diabética.[2]

El captopril pertenece a la familia de los inhibidores de la ECA y ha sido usado ampliamente para el tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva,[3] por su efectividad y baja toxicidad. Este fármaco se prescribe usualmente a pacientes con hipertensión crónica y para conseguir beneficios terapéuticos su uso es por largos periodos de tiempo.

El desarrollo de una formulación oral de captopril de una sola dosis diaria puede ofrecer la ventaja de que los pacientes cumplan el tratamiento, además de que se vean disminuidos los efectos secundarios provocados por la fluctuación de la concentración del fármaco en sangre.

Sin embargo, se han tenido dificultades para obtener una formulación adecuada debido a que el captopril presenta inestabilidad *in vitro* e *in vivo*. *In vivo* es degradado a diferentes metabolitos y es inestable en el pH alcalino del intestino. *In vitro* presenta una degradación de pseudo primer orden. El fármaco es absorbido mediante una mezcla de dos tipos de transporte desde el tracto gastrointestinal, por una parte se absorbe de manera pasiva y por otra, a través de un transporte mediado por péptidos. Además, en presencia de alimento disminuye la biodisponibilidad del fármaco.[4]

Por lo expuesto anteriormente es de interés el desarrollo de sistemas de liberación prolongada que tengan como objetivo permanecer en el estómago por un tiempo mayor al del vaciado gástrico, a fin de favorecer la biodisponibilidad del captopril.

2. ANTECEDENTES

Se han desarrollado varios dispositivos para obtener formulaciones de liberación controlada o sostenida de captopril, tales como: tabletas recubiertas, tabletas hidrofóbicas, sistemas de liberación a pulsos, microcápsulas, sistemas semisólidos tipo matriz, cápsulas y tabletas flotantes, así como sistemas bioadhesivos, pretendiéndose en los últimos dos casos aumentar el tiempo de residencia en el tracto gastrointestinal.[4]

Varios autores han desarrollado tabletas recubiertas de captopril, las cuales han mostrado una liberación sostenida *in vivo*. Guittard y col.[5] emplearon una mezcla de acetato de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona y tripropilcitrato para formar una capa semipermeable que recubriera los núcleos de captopril. Drost y col.[6] afirman que las tabletas con doble cubierta que desarrollaron fueron capaces de presentar una liberación sostenida del fármaco; la solución para recubrir los núcleos contenía hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa y trietilcitrato. Otro dispositivo es el elaborado por Abramowitz y col.[7] en el que incluyen el fármaco tanto en el núcleo como en la capa que los recubre, en primer lugar para lograr una rápida liberación del fármaco desde la capa externa y después para controlar la liberación del fármaco desde los núcleos. Los núcleos fueron recubiertos con una mezcla de ácido metacrílico, acetil – n – butilcitrato y un deslizante. Para recubrir la superficie de las tabletas se usó una mezcla de captopril con hidroxipropilcelulosa. De esta última formulación no se tienen datos de la liberación *in vitro* debido a que se trata de un producto patentado. En todos los casos mencionados, para la elaboración de los núcleos se agregaron varios excipientes.

El perfil de liberación desde las tabletas recubiertas puede ser retrasado mediante modificaciones en el núcleo o en la cubierta de la tableta. Estas modificaciones pueden incluir la incorporación de materiales hidrofóbicos (principalmente polímeros).

La incorporación de materiales hidrofóbicos en tabletas de fármacos hidrosolubles extiende la liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal (TGI). Así, Thakur y Jain[8] reportaron que las tabletas de captopril mezclado con quitosan y estearato de magnesio muestran una cinética de liberación de orden cero hasta por 8 horas *in vitro*.

Los sistemas de liberación a pulsos son capaces de liberar el fármaco en un área específica del TGI, dependiendo de la naturaleza del dispositivo empleado y del tiempo de tránsito gastrointestinal. Wilding y col.[9] estudiaron un dispositivo de este tipo diseñado para liberar el fármaco en el colon. El captopril junto con ácido dietilendiamino pentacético (DTPA) fueron introducidos en una cápsula insoluble. El dispositivo absorbe agua y se hincha en presencia de fluidos biológicos, al mismo tiempo que expulsa el contenido de la cápsula. Aunque el sistema liberó 75 % del fármaco en 6 horas, no mejoró su biodisponilidad en estudios *in vivo*, ya que el área bajo la curva de la concentración plasmática representó sólo 1/16 del área obtenida desde tabletas convencionales. Esta falla se atribuye a la inestabilidad del fármaco en el colon (pH: 5.0 – 7.5).

En las microcápsulas, la viscosidad y la concentración de los polímeros usados para elaborarlas han sido determinantes en la liberación del fármaco. Singh y Robinson[10] probaron cuatro grados de viscosidad de etilcelulosa para preparar microcápsulas de captopril, la liberación *in vitro* del fármaco fue del 80 al 96 % en 12 horas, además, inicialmente se observó una liberación rápida y después fue lenta.

Para los sistemas semisólidos tipo matriz las técnicas y objetivos son los mismos que los de las tabletas hidrofóbicas, en las cuales la naturaleza del material hidrofóbico es muy importante. En estos sistemas los materiales hidrofóbicos son semisólidos, el fármaco es mezclado con dichos materiales y posteriormente se introducen en cápsulas de gelatina dura. En un estudio realizado por Seta y col.[11 – 13] mezclaron el captopril con aceite de soya y

monoestearato de glicerilo, posteriormente introdujeron esta mezcla en cápsulas. Cuando estos dispositivos se administraron a perros, se observó una mayor concentración plasmática del fármaco por un periodo largo de tiempo comparada con la concentración obtenida cuando se les administraron gránulos recubiertos de liberación lenta. Sin embargo, el área bajo la curva de la concentración plasmática representa solo la mitad de la obtenida desde tabletas convencionales. En estudios posteriores, se incluyó en la formulación ácido ascórbico como antioxidante y se logró mantener un nivel adecuado de fármaco hasta por 8.5 horas. Los autores concluyen que este tipo de cápsulas son eficientes en humanos por 12 horas.

Por otra parte, las tabletas y cápsulas flotantes son sistemas que flotan sobre el contenido gástrico. Algunos de los dispositivos flotantes que han sido propuestos son los llamados sistemas hidrodinámicamente balanceados, desarrollados por Sheth y Tossounian,[14] donde la formulación del fármaco con un hidrocoloide permanece flotando en el contenido del estómago. Matharu y Singhavi[15] estudiaron el comportamiento de cápsulas flotantes de captopril empleando HPMC 4K y HPMC 15K con celulosa microcristalina, concluyendo que estos sistemas flotan en fluido gástrico artificial y que la liberación del fármaco *in vitro* es de hasta 8 horas.

Los sistemas bioadhesivos están constituidos por polímeros que tienen la capacidad de adherirse a la superficie epitelial del TGI. DeCrosta y col.[16] formularon unas tabletas de captopril con carbopol 934P, como mucoadhesivo y ácido esteárico. Las tabletas liberaron el fármaco durante un periodo de tiempo de 16 horas. Matharu y Singhavi[15] analizaron el comportamiento de estos dispositivos con dos polímeros bioadhesivos: polietilenglicol y carbopol 934P. En ambos casos, los estudios *in vitro* mostraron una liberación sostenida del 60 al 80 % del fármaco hasta por 8 horas.

Como se puede apreciar, se han realizado múltiples esfuerzos para desarrollar un sistema óptimo de liberación controlada de captopril mediante

varias técnicas. La mayoría de los datos obtenidos se basan en resultados de estudios *in vitro* y algunos en grupos únicos de humanos o animales. La realización de experimentos *in vivo* ayudaría a asegurar la disponibilidad y la eficacia de los sistemas de liberación controlada. Si se consideran colectivamente factores como la estabilidad del captopril, el tiempo de residencia gástrica de la formulación, su localización y los excipientes empleados sería factible desarrollar una formulación de liberación controlada de este fármaco, sin embargo, se requiere investigar más sobre estos factores para determinar claramente su función en dicho sistema.

Finalmente cabe señalar que aunque se mencionaron varios dispositivos de liberación controlada de captopril no se ha reportado que alguno se encuentre actualmente en el mercado.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Captopril

En 1971 se reportó el aislamiento y síntesis del veneno de una víbora de Brasil, el cual presentaba actividad hipotensora al inhibir la ECA. Este inhibidor sintético mostró eficacia clínica contra la hipertensión, sin embargo, resultó ser de alto costo y sólo era efectivo cuando se administraba parenteralmente. En tal caso, se prefería un inhibidor de esta enzima de fácil administración por vía oral.

Después de varios intentos por obtener un fármaco con tales características, en 1977 se dio a conocer el captopril a la comunidad científica. En 1981, el fármaco estuvo disponible para tratar enfermedades hipertensivas. Debido a que es altamente específico por la ECA, demuestra ser eficaz y con relativamente pocos efectos adversos.[17]

3.1.1. Descripción

El captopril se ha registrado como Capoten® o Lopirin® y es designado químicamente como (1 – [(2S) – 3 – mercapto – 2 – metilpropionil] – L – prolina ($C_9H_{15}NO_3S$), está registrado en el Chemical Abstract con el número 62571 – 86 – 2 y tiene un peso molecular de 217.29 (figura 1). Es un polvo cristalino de color blanco a blanquizco con ligero olor a azufre.[17 – 19]

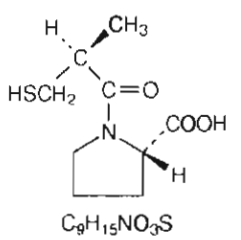


Figura 1. *Estructura química del Captopril*

3.1.2. Propiedades físicas

El captopril es altamente soluble en agua, metanol, etanol, isopropanol, cloroformo o cloruro de metileno a 25 °C. En acetato de etilo es menos soluble (10 – 30 partes de solvente por 1 de soluto). Su solubilidad en agua a 25 °C es de 160 mg/ml. El pKa del grupo carboxílico es de 3.64 y el pKa del grupo sulfhidrilo es de 9.8 a 25 °C. Su coeficiente de partición es pH dependiente.[4, 17]

3.1.3. Estabilidad

En estado sólido el fármaco no presenta una descomposición importante en muestras a granel cuando se almacena a 5 °C, 33 °C y 50 °C hasta por seis meses o cuando son expuestas a 900 bujías/m^2 (9 687 lux) durante 30 días, comparadas con muestras de control almacenadas a -20 °C.[17]

En solución, el captopril experimenta una oxidación vía radicales libres en su grupo tiol para producir su disulfuro.[20] La hidrólisis del grupo amida solamente ocurre bajo condiciones extremas.[17]

El mecanismo de oxidación catalítica del captopril[21] el cual tiene en su estructura un grupo tiol, simbolizado como fármaco–SH, podría ocurrir de la siguiente manera:

$$2\ \text{Fármaco–SH} + 2\ M^{++} \rightarrow 2\ \text{Fármaco–S}^{\cdot} + 2\ H^{+} + 2\ M^{+}$$

$$2\ \text{Fármaco–S}^{\cdot} \rightarrow \text{Fármaco–S–S–Fármaco}$$

$$2\ M^{+} + O_2 \rightarrow 2\ M^{++} + O_2^{2-}$$

$$O_2^{2-} + 2\ H^{+} \rightarrow H_2O + \tfrac{1}{2}\ O_2$$

La reacción en su conjunto es:

$$2\ \text{Fármaco–SH} + \tfrac{1}{2}\ O_2 \rightarrow \text{Fármaco–S–S–Fármaco} + H_2O$$

Sin la presencia de un catalizador como los metales pesados, la reacción de captopril sería de autoxidación y podría describirse como:

$$2\ \text{Fármaco–SH} \rightarrow 2\ \text{Fármaco–S} + 2\ H^+$$
$$2\ \text{Fármaco–S}^- + 2\ O_2 \rightarrow 2\ \text{Fármaco–S}^{\cdot} + 2\ (O_2^{\cdot})^-$$
$$2\ \text{Fármaco–S}^- + 2\ O_2^{\cdot} \rightarrow 2\ \text{Fármaco–S}^{\cdot} + 2\ O_2^{2-}$$
$$2\ \text{Fármaco–S}^{\cdot} \rightarrow \text{Fármaco–S–S–Fármaco}$$
$$2\ O_2^{2-} + 2\ H^+ \rightarrow H_2O + \tfrac{1}{2}\ O_2$$

Como reacción completa se tiene:

$$2\ \text{Fármaco–SH} + \tfrac{1}{2}\ O_2 \rightarrow \text{Fármaco–S–S–Fármaco} + H_2O$$

La oxidación del fármaco es retrasada ajustando a valores de pH bajos, adicionando agentes quelantes, aumentando la concentración del fármaco, empleando atmósfera de nitrógeno o con bajas concentraciones de oxígeno y la incorporación de antioxidantes.[11, 17, 19 – 28]

3.1.4. Métodos de análisis

Actualmente hay varios métodos disponibles para la determinación de captopril en forma pura, en formas farmacéuticas o en fluidos biológicos. Las técnicas incluyen: amperometría,[29, 30] colorimetría,[17, 31] cromatografía de gases – espectrometría de masas,[17, 32] cromatografía de gases – detección fotométrica de flama,[17] cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC),[33 – 35] cromatografía en capa fina,[17] electroforesis capilar, espectrometría de absorción atómica,[30] espectrofotometría,[17, 30, 35] fluorometría,[17] radiocromatografía en capa

fina,[17, 36 – 38] radioinmunoensayo[19, 29] y titulación.[17, 35] No obstante, la mayoría de estos métodos son sofisticados y consumen mucho tiempo, lo que los hace poco adecuados para el análisis de un gran número de muestras.

Los métodos espectrofotométricos ofrecen las ventajas de ser sensibles, selectivos y rápidos;[29, 39] pero debido a que el captopril no posee grupos cromóforos y/o auxocromos en su molécula, no muestra una absorción definida en la región ultravioleta, por lo que para su determinación mediante espectrofotometría se requiere del uso de reactivos con los cuales se forme un compuesto que absorba energía en dicha región.

3.1.5. Farmacocinética

Como ya se ha señalado antes, el captopril es un inhibidor de la ECA, que ha sido ampliamente usado para el tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva.[40] Por vía oral se absorbe rápidamente y tiene biodisponibilidad de aproximadamente 75%.[2] La concentración máxima en sangre se alcanza después de una hora de su administración oral, tiene una vida media relativamente corta de 1.6 – 1.9 horas.[40] La mayor parte del fármaco se elimina en orina, 40 – 50 % como captopril y el resto como disulfuro de captopril y disulfuro de captopril – cisteína. La dosis del fármaco varía de 6.25 a 150 mg dos a tres veces al día; 6.25 mg tres veces al día y 25 mg dos veces al día son adecuados al inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca e hipertensión, respectivamente.[2] Los alimentos reducen la biodisponibilidad oral del fármaco en 25 – 50 %, por lo que se recomienda tomarlo una hora antes de los alimentos.[2, 41] El captopril es estable a pH 1.2 y conforme aumenta el valor del pH, el fármaco se vuelve inestable y se degrada siguiendo una reacción de pseudo primer orden.[22]

3.1.6. Farmacodinamia

La administración de captopril reduce la resistencia arterial periférica en pacientes hipertensos. Hay un aumento en el flujo sanguíneo del riñón y usualmente la velocidad de filtración glomerular no cambia. En pacientes con insuficiencia cardiaca, disminuye significantemente la resistencia periférica y la presión sanguínea, reduce la presión capilar pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, aumenta el rendimiento cardiaco y aumenta el tiempo de tolerancia al ejercicio.

La reducción de la presión sanguínea es máxima después de 60 – 90 minutos de la administración oral de una dosis de captopril. La duración del efecto está relacionada con la dosis y aumenta con la presencia de un diurético tiazídico.

La presión sanguínea disminuye en la misma proporción tanto en posición de pie o supina. La supresión repentina de captopril no se ha asociado a un aumento rápido en la presión sanguínea.[42]

3.2. Sistemas de liberación controlada

La vía de administración oral de fármacos se considera la más conveniente y comúnmente usada. Estos sistemas son preferidos por su facilidad para la administración, son bien aceptados por el paciente y de bajo costo.[43] Sin embargo, estas formas farmacéuticas orales convencionales proveen una cantidad de fármaco específica a la circulación sistémica, sin ofrecer algún control sobre la manera como se entrega el mismo.

Se ha planteado que el sistema de entrega de fármacos ideal debería presentar dos propiedades principales: a) que se administre en una sola dosis para el tratamiento completo y b) que el fármaco se dirija directamente al sitio de acción. Desafortunadamente, dicho sistema no está aún disponible y en los

intentos por desarrollar una terapia de una sola dosis, se ha enfocado la atención sobre los sistemas de liberación de fármacos con acción controlada o sostenida.[44]

A partir de los años 70 aumentó el interés en los sistemas de liberación de fármacos con acción controlada, a esto contribuyeron entre otros factores: los altos costos del desarrollo de nuevos fármacos, la expiración de patentes y el descubrimiento de nuevos polímeros y dispositivos para formas farmacéuticas orales.[45]

Los sistemas de liberación controlada permiten una liberación del fármaco en una cantidad predeterminada, predecible y, como su nombre lo dice, controlada. De esta forma, se tiene un aumento en la efectividad terapéutica y una disminución de los efectos colaterales, reducción en el número de administraciones del fármaco requeridas para el tratamiento y/o la eliminación de una eventual administración especializada.[43]

3.2.1. Clasificación de los sistemas de liberación controlada:[46, 47]

La figura 2 representa de manera esquemática una forma de clasificar los sistemas de liberación controlada como una función de la concentración plasmática con relación al tiempo. Estos sistemas son:

a) Sistemas de liberación continua o sostenida: se mantienen constantes los niveles de fármaco en sangre o en el órgano/tejido deseado. Con estos dispositivos se logran niveles plasmáticos similares a la perfusión intravenosa.

b) Sistemas de liberación prolongada: inicialmente proporcionan una cantidad de fármaco igual a una dosis simple habitual para después ceder gradualmente el resto, en un periodo de tiempo que normalmente es de menor duración que el total deseado.

c) Sistemas de liberación repetida o diferida: liberan el fármaco en fracciones similares y a determinados tiempos.

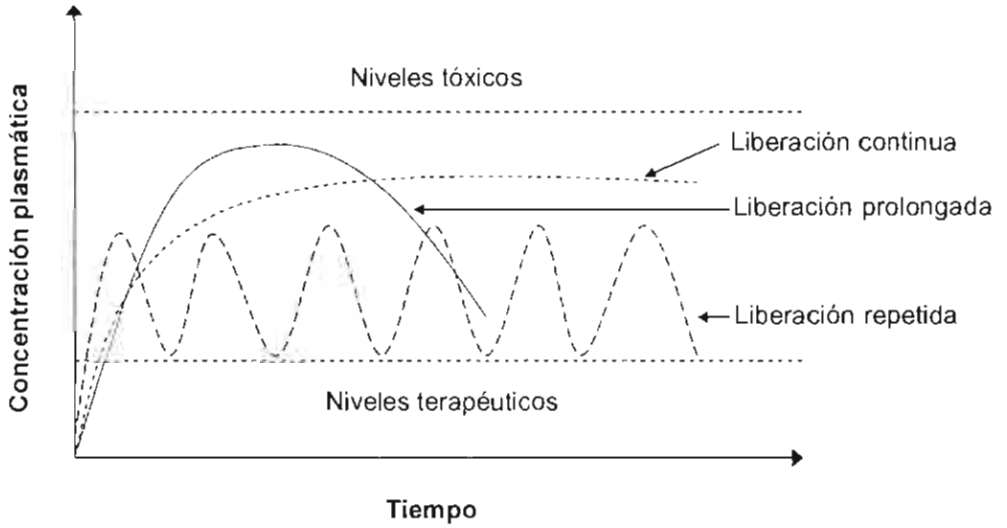


Figura 2. *Concentraciones plasmáticas a diferentes tiempos, correspondientes al sistema de liberación continua, prolongada y repetida.*

3.2.2. Ventajas de la liberación controlada de fármacos[45, 48]

Las formas farmacéuticas de liberación controlada son más caras que las formas farmacéuticas convencionales y su costo puede ser justificado cuando ofrecen una o varias ventajas terapéuticas.

Algunos de los objetivos y posibles ventajas que presentan las formas de liberación controlada son:

a. Lograr una rápida aparición del fármaco en los fluidos biológicos o bien en el órgano o tejido blanco y después mantener los niveles terapéuticos
b. Reducir la frecuencia de dosificación
c. Reducir las fluctuaciones de los niveles del fármaco
d. Reducir la cantidad de fármaco usado

e. Reducir las molestias al paciente y aumentar el cumplimiento del régimen de dosificación
f. Obtener una respuesta farmacológica más uniforme
g. Reducir la irritación gastrointestinal
h. Reducir los efectos adversos, tanto locales como sistémicos y por su uso en padecimientos crónicos

De los incisos mencionados, el b. y el c. son la base de la liberación controlada de fármacos. El inciso f. es el objetivo principal, puede predecirse de una relación teórica fármaco – respuesta. Se puede mencionar que se ha mejorado el efecto farmacológico con la liberación controlada comparado con las formas de dosificación convencionales.

3.2.3. Desventajas de la liberación controlada de fármacos

Las principales desventajas de la liberación controlada de fármacos son las siguientes:

a. Posibilidad de liberación rápida y en exceso del fármaco ("dose dumping")
b. Dificultad para detener la acción farmacológica del fármaco cuando hay envenenamiento o intolerancia
c. Reducción potencial del ajuste de la dosis
d. Retraso de la actividad farmacológica por la lenta absorción del fármaco
e. Aumento del efecto del primer paso
f. Posibilidad de reducir la biodisponibilidad del fármaco
g. Restricción en el periodo de liberación del fármaco por el tiempo de residencia en el tracto gastrointestinal

La posibilidad de que el fármaco se libere rápida y excesivamente debida a una formulación defectuosa es importante para fármacos potentes con un índice terapéutico estrecho, pero las buenas prácticas de manufactura y un

buen diseño de la forma farmacéutica disminuyen las posibilidades de que esto ocurra.

Por otra parte, administrar una fracción de una tableta o una cápsula para ajustar la dosis es más difícil con las formas farmacéuticas de liberación controlada y algunos dispositivos pueden perder sus propiedades una vez que han sido fracturados.

La lenta absorción del fármaco retrasa la aparición de la actividad farmacológica desde una dosis inicial, lo cual puede no ser de importancia durante un régimen de dosificación repetido.

El aumento del efecto del primer paso puede ocurrir para fármacos que experimentan un amplio aclaramiento hepático, pero sólo si éste es saturable, siguiendo una absorción rápida del fármaco desde dosis convencionales. Si la saturación no ocurre y si el aclaramiento es de primer orden, la misma proporción de una dosis oral será aclarada durante el primer paso a través del hígado a pesar de la velocidad de absorción.

Se ha reportado la reducida y variable absorción de fármacos de liberación controlada desde el tracto gastrointestinal. Sin embargo, otros estudios han reportado que no ha habido reducción en la biodisponibilidad de fármacos desde sistemas de liberación controlada.

El tiempo de residencia en el TGI es el principal factor y una posible desventaja de los productos de liberación controlada. El periodo de tiempo real para que una forma de dosificación oral libere efectivamente el fármaco no está bien establecido y puede variar entre individuos. En el estómago el tiempo de residencia de una forma farmacéutica es variable, ya que depende de la actividad del paciente, de la presencia o ausencia de alimento y de la acción de otros fármacos.

3.2.4. Limitantes para la elaboración de formas farmacéuticas de liberación controlada

La elaboración de formas farmacéuticas de liberación controlada depende de algunas variables de importancia considerable. La vía oral es la más popular a pesar de una serie de problemas, tales como: degradación química en las diferentes condiciones de pH del tracto gastrointestinal, la influencia del vaciamiento gástrico y su dependencia con los alimentos.

También son importantes las siguientes características fisicoquímicas y biológicas del fármaco:

a. Dosis
b. Solubilidad en agua
c. Coeficiente de partición
d. pKa
e. Estabilidad del fármaco
f. Peso molecular
g. Vida media biológica
h. Absorción
i. Índice terapéutico

Al respecto, la cantidad de fármaco en un dispositivo de liberación controlada es de dos a tres veces mayor que en un dispositivo convencional, proporción que para ciertos fármacos podría ser prohibitiva.

En cuanto a la solubilidad del fármaco en agua, éste es un factor muy importante que afecta su incorporación en formulaciones orales. La absorción de fármacos poco solubles en agua es limitada por la velocidad de disolución, por lo que su incorporación en formulaciones de liberación controlada no es necesaria. Los fármacos con baja solubilidad no son adecuados para esta clase de formulaciones.

El coeficiente de partición explica la capacidad que tiene el fármaco para atravesar las membranas biológicas e interactuar con el receptor. Conforme el fármaco tiene mayor capacidad de atravesar las membranas biológicas mayor es su actividad farmacológica. Fármacos con un coeficiente de partición muy alto o muy bajo no son buenos candidatos para ser incluidos en una formulación de liberación controlada.

El pKa permite determinar la forma no ionizada de un fármaco y junto con el coeficiente de partición aceite/agua permite conocer su absorción.

El fármaco debe ser estable en los fluidos biológicos, de otro modo, será necesario utilizar métodos que eviten su contacto con la región del TGI donde éste es inestable.

La capacidad de un fármaco para que difunda a través de las membranas poliméricas está en función de su coeficiente de difusión. Fármacos con pesos moleculares mayores a 500 – 700 tienen un coeficiente de difusión bajo, lo cual dificulta su uso en formulaciones de liberación controlada.

La vida media biológica del fármaco es la principal limitante, aunque es difícil definir los límites inferior y superior para los valores de vida media que más convengan para una formulación de liberación controlada; los fármacos con una vida media larga son mantenidos en el cuerpo mediante formulaciones convencionales y por lo tanto no son necesarias las de liberación prolongada. Son aceptables fármacos con una vida media de entre 2 y 6 horas.

Una rápida velocidad de absorción del fármaco inherente a su liberación es esencial si el dispositivo es exitoso.

El índice terapéutico está definido por la ecuación: $IT = DT_{50}/DE_{50}$, donde DT_{50} es la dosis tóxica media y DE_{50} es la dosis efectiva media. Un fármaco es

seguro cuando el valor de IT es mayor a 10; un fármaco potente o con un índice terapéutico estrecho puede tener consecuencias fatales.

3.3. Sistemas de liberación controlada de fármacos que prolongan la residencia gástrica

En el caso de sistemas de liberación de fármacos orales, el primer destino del producto es el TGI. Desde ahí el fármaco es absorbido y distribuido en el organismo en general y en particular al sitio de acción.

La fisiología del TGI tiene un efecto directo sobre el diseño de sistemas orales de liberación controlada y aunque se ha efectuado mucha investigación con respecto a sistemas orales de liberación controlada, muy pocos de ellos son retenidos en el estómago por un periodo prolongado de tiempo.[44] Adicionalmente, los efectos de condiciones patológicas y fármacos coadministrados también afectan el diseño.

Una de las mayores restricciones en los sistemas orales de liberación controlada de fármacos es que no todos los fármacos se absorben uniformemente a través del TGI. Algunos son absorbidos solamente en una porción particular o son absorbidos en varios segmentos del mismo. Se dice que tales fármacos tienen una ventana de absorción, la cual identifica la región primaria de absorción del fármaco en el TGI y una ventana de absorción está condicionada por factores fisiológicos, fisicoquímicos o bioquímicos.

Los sistemas que pueden ser retenidos en el estómago son llamados gastroretentivos. Estos sistemas pueden mejorar la liberación de fármacos que tienen una ventana de absorción en el TGI mediante una liberación continua del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, asegurando una biodisponibilidad óptima (figura 3).[43]

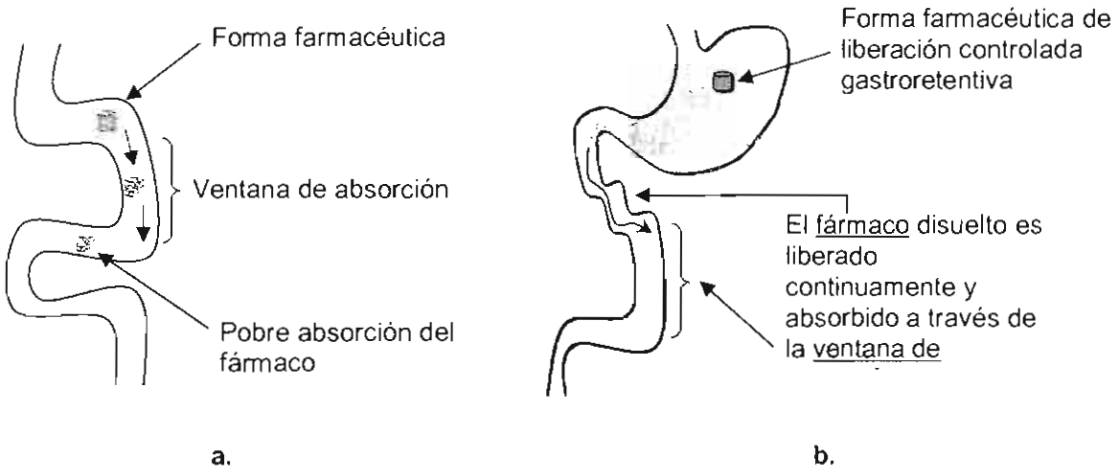


Figura 3. *Absorción de fármacos. a. forma farmacéutica convencional y b. forma farmacéutica de liberación controlada gastroretentiva.*

Estos dispositivos son útiles para fármacos que se degradan en el intestino, antiácidos, antibacterianos o ciertas enzimas que actúan en el estómago. Sin embargo, estos sistemas no se pueden utilizar para fármacos que producen lesiones gástricas, tales como la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, o para fármacos que son inestables en el estómago.[44, 49]

3.3.1. Anatomía del estómago

La función principal del estómago es retener temporalmente los alimentos, disminuir el tamaño de partícula de los mismos y después liberarlos lentamente hacia el duodeno.

El estómago está ubicado debajo del diafragma. Anatómicamente se divide en cuatro regiones: fondo, cuerpo, antro pilórico y píloro (figura 4). La función principal del fondo es almacenar, mientras que la del antro es mezclar o moler. El fondo se ajusta al aumento de volumen durante la comida por la relajación de fibras musculares y ejerce presión sobre el contenido gástrico, presionándolo hacia la región distal del estómago. Para que las partículas

pasen del píloro hacia el intestino delgado deben medir de 1 – 2 mm y el antro es el que realiza esta molienda.[44]

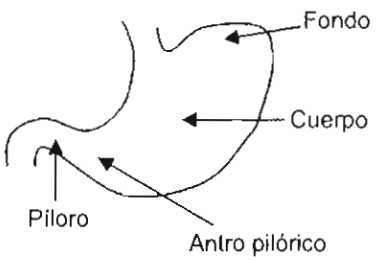


Figura 4. *Dibujo esquemático del estómago en el que se aprecian las regiones en las que se divide.*

3.3.2. Fisiología del estómago

Las propiedades intrínsecas de la molécula del fármaco y el ambiente fisiológico para su liberación son factores determinantes en su biodisponibilidad; de este modo el pH, las enzimas, la naturaleza y el volumen de las secreciones, así como el tiempo de residencia y la superficie de absorción del sitio donde es entregado juegan un papel importante en la liberación y absorción del fármaco.

A continuación se presentan las características fisiológicas más relevantes a considerar para el desarrollo de sistemas gastroretentivos efectivos.

pH gástrico: el pH no es constante, está influenciado por factores como dieta, enfermedades, presencia de gases, ácidos grasos y otros productos de la fermentación. Además, presenta una variación intra e interindividual. El valor promedio de pH gástrico en sujetos sanos en condiciones de ayuno es de 1.1 ± 0.15 y después de comer es de 3.6 ± 0.4 en hombres sanos, el pH regresa a su nivel basal en 2 – 4 horas. En mujeres, la secreción gástrica durante el estado de ayuno es ligeramente menor que en hombres.

En sujetos sanos el valor promedio de pH en el duodeno, en condiciones de ayuno, es de 5.8 ± 0.3, mientras que en el intestino delgado es de 6.0 ± 0.14. Pasando desde el yeyuno a través del intestino delgado e íleon, el pH aumenta de 6.6 a ~7.5.[49]

Volumen: el volumen del estómago en condiciones de reposo es de 25 – 50 ml. El volumen gástrico es importante para la disolución de formas farmacéuticas *in vivo*. Meyer y col.[50, 51] realizaron un experimento en el que estimaron el volumen de fluido gástrico en sujetos normales y con aclorhidria (trastorno caracterizado por la ausencia de ácido clorhídrico en el jugo gástrico). El volumen promedio y la desviación estándar en sujetos aclorhídricos fue de 61 ± 51 ml y de 98 ± 38 en sujetos normales. Los autores consideran que estas diferencias en volumen de las secreciones gástricas no afectan significativamente la disolución de fármacos *in vivo* ya que cada dosis se administró con 180 ml de agua.

Mucosa gástrica: las células epiteliales recubren toda la superficie del estómago. En el estómago están presentes células mucosas, parietales y pépticas. Las células parietales secretan ácido mientras que las pépticas secretan precursores de pepsina. Las células de la superficie mucosa secretan moco y bicarbonato para proteger al estómago de los efectos adversos de la pepsina y del ácido clorhídrico. Además, el moco tiene un efecto lubricante que permite al quimo deslizarse libremente a través del sistema digestivo.

Secreción gástrica: ácido, pepsina, gastrina, moco y algunas otras enzimas son secreciones del estómago. Los adultos normales producen una secreción de hasta 60 ml con aproximadamente 4 mmol de iones hidrógeno cada hora. La secreción parietal es una mezcla de ácido clorhídrico y cloruro de potasio. La hormona gastrina es otro estimulador del ácido gástrico; los péptidos, aminoácidos y la distensión del estómago estimulan su liberación. El grosor promedio de la capa mucosa del estómago humano es de 140 μm;

siendo continuamente renovada desde su superficie, proceso que generalmente toma de 4 – 5 horas.[44]

Motilidad y tiempo de tránsito gastrointestinal: tomando como base los estados de ayuno y alimentación se han identificado dos patrones distintos de motilidad y de secreciones gastrointestinales.

En el estado de ayuno, el estómago contiene saliva, moco y residuos celulares, durante este estado hay una serie de contracciones cíclicas de actividad y de quietud. Los líquidos pasan fácilmente a través del esfínter pilórico parcialmente contraído y los materiales no digeridos son retenidos en el estómago. Durante la alimentación, las contracciones gástricas mueven el contenido hacia la cavidad del estómago y hacia el píloro.

Un factor importante que influye en el vaciamiento gástrico es el contenido calórico de los alimentos. Usualmente las grasas tienden a formar una capa sobre el contenido gástrico, por lo tanto, las sustancias grasas son vaciadas más lentamente que otras que no lo son. El estrés parece aumentar la velocidad del vaciamiento gástrico, mientras que la depresión parece disminuirla. En general, las mujeres y las personas de la tercera edad tienen un vaciamiento gástrico más lento que los hombres y las personas jóvenes.[49]

3.3.3. Propuestas para prolongar el tiempo de residencia gástrica de las formas farmacéuticas

El diseño de formas farmacéuticas de liberación controlada debe considerar los siguientes criterios: el fármaco, la liberación y el destino; por ello los estudios de preformulación son importantes, ya que proporcionan información acerca de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, de los excipientes y así como de las posibles interacciones o efectos positivos o negativos que pudieran afectar la estabilidad física, química o biológica del

principio activo y de la forma farmacéutica, la liberación y la absorción del fármaco.

En años recientes se han realizado muchos intentos para disponer de una forma farmacéutica con un mayor tiempo de residencia en el TGI y una absorción más eficiente. Estas propuestas incluyen la utilización de agentes que retardan el paso a través del TGI, el uso de formas farmacéuticas de dosis únicas con mayor tamaño, el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos con propiedades bioadhesivas, de alta densidad, hinchables y flotantes.[43, 44, 49, 52] Estos últimos han mostrado seguridad en su uso clínico y no se han reportado efectos adversos debido a su uso.[53]

a) Sistemas bioadhesivos

Son sistemas que intentan prolongar el tiempo de gastroretención adhiriéndose a la membrana mucosa. Se han aprovechado las propiedades bioadhesivas de algunos polímeros naturales y sintéticos para prolongar el tiempo de retención gástrica de las formulaciones que los contienen. Las características con las que deben contar estos polímeros son flexibilidad molecular, grupos funcionales hidrofílicos, peso molecular específico, longitud de cadena y conformación química. Además, no deben ser tóxicos ni se deben absorber, formar enlaces no covalentes con la superficie epitelial, adherirse rápidamente a superficies húmedas, incorporar fácilmente el fármaco, tener un sitio de unión específico y ser económicos.

La adhesión de los polímeros puede estar mediada por hidratación, enlaces o receptores. En la adhesión mediada por hidratación los polímeros se vuelven pegajosos y adquieren propiedades bioadhesivas. La adhesión mediada por enlaces puede involucrar enlaces físicos – mecánicos – químicos. Los primeros son el resultado de la inserción del material adhesivo en los pliegues de la mucosa. Los enlaces químicos pueden comprender enlaces covalentes, iónicos, fuerzas de Van der Waals o puentes de hidrógeno entre las

moléculas poliméricas y la membrana mucosa. Los grupos funcionales responsables de los puentes de hidrógeno son los grupos hidroxilo y carboxilo. La adhesión mediada por receptores se lleva a cabo entre ciertos polímeros y receptores específicos expresados en las células gástricas.

Los polímeros pueden ser aniónicos, catiónicos o neutros (tabla 1).

Tabla 1. *Clasificación de polímeros bioadhesivos.*

Aniónicos	Catiónicos	Neutros
Ácido poliestirensulfónico	Polibreno	Dextran
Ácido poliglutámico	Polilisina	Polietilenglicol
Ácido poli – L – aspártico	Poli – L – lisina	Polivinilpirrolidona
Carboximetilcelulosa	Polivinilmetilimidazol	
Dextran sódico		
Heparina		
Pectina		
Polivinilsulfato		
Quitosan		
Sulfato de condroitina		
γ – Carragenina		
Ácido algínico		
Ácido hialurónico		
Ácido poliacrílico		

b) Sistemas de alta densidad

Estos sistemas están diseñados para que permanezcan en el estómago resistiendo los movimientos peristálticos. Se espera que los sistemas con una densidad ≥ 1.3 g/ml sean retenidos en la parte baja del estómago. La principal desventaja de estos sistemas es que técnicamente son difíciles de elaborar con una gran cantidad de fármaco (> 50 %). Los principales diluentes utilizados en estos dispositivos son sulfato de bario, óxido de zinc, dióxido de titanio y fierro.

c) Sistemas hinchables

Son comúnmente referidos como "tapones", ya que la presencia de polímeros en la estructura de estos sistemas promueve su hinchamiento y evita su paso a través del píloro, prolongando así su tiempo de residencia gástrica. El extenso hinchamiento de estos polímeros es el resultado de la presencia de enlaces fisicoquímicos entrecruzados en su red hidrofílica. Estos enlaces previenen la disolución del polímero y permite mantener la integridad del dispositivo. El equilibrio entre la magnitud y la duración del hinchamiento es resultado del grado de enlaces entre las cadenas poliméricas. Un alto grado de enlaces retarda el hinchamiento del sistema y mantiene su integridad física por un periodo prolongado de tiempo. De modo contrario, un bajo nivel de enlaces resulta en un hinchamiento amplio seguido de la rápida disolución del polímero. Por lo tanto, se requiere de una cantidad óptima de enlaces para mantener un equilibrio entre el hinchamiento y la disolución. Eventualmente, estos sistemas perderán su integridad por la pérdida de fuerza mecánica causada por la erosión o se romperán en pequeños fragmentos cuando la membrana se rompa por la expansión continua.

d) Sistemas flotantes

Son sistemas de baja densidad que flotan en y sobre el contenido gástrico, manteniéndose por más tiempo en el estómago. Los sistemas flotantes pueden ser efervescentes y no efervescentes. En los primeros se incluyen en su formulación excipientes formadores de gas (sales de bicarbonato o ingredientes acídicos) los cuales producen CO_2 en presencia del ácido gástrico. También, se pueden incluir disolventes orgánicos volátiles (éter o ciclopentano) que generan gas a la temperatura fisiológica. El gas producido mantiene flotando el sistema. Los sistemas no efervescentes contienen un alto nivel (~ 75 %) de excipientes hinchables y formadores de gel (hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio). Al entrar en contacto con el fluido gástrico, los polímeros forman una capa de

gel que controla la velocidad de penetración de los fluidos en el dispositivo y la consecuente liberación del fármaco. Una vez que se disuelve la capa exterior del dispositivo, la capa de gel es mantenida por la hidratación de la capa adyacente del polímero. El aire atrapado por el hinchamiento del polímero disminuye la densidad y permite que el dispositivo flote.[43, 44, 49, 52 - 58]

3.3.4. Matrices hidrofílicas

La aplicación de tecnología farmacéutica a los sistemas orales de liberación controlada ha favorecido la utilización de matrices hidrofílicas. En estos sistemas, el fármaco se dispersa en un agente gelificante (polímero hidrofílico), el cual es resistente a la desintegración.[48]

Las matrices poliméricas presentan varias ventajas, como el empleo de tecnología simple, bajos costos de fabricación, los agentes gelificantes no son caros y están aprobados por organizaciones oficiales; con un control adecuado del proceso de manufactura se obtienen perfiles de liberación reproducibles, se tiene capacidad de incorporar grandes cantidades de fármaco y seguridad frente a una liberación excesiva y rápida, ya que el fármaco está disperso en la matriz y no en una zona específica de la misma. Como desventajas de las mismas se pueden considerar que en ocasiones "el fantasma" (estructura o esqueleto de la matriz) debe ser retirado del organismo una vez que todo el fármaco se ha liberado y, que la velocidad de liberación del fármaco no es de orden cero (la cantidad de fármaco liberada por unidad de tiempo es constante), sin embargo, la cinética de liberación puede ser similar a la de orden cero.[48, 44 – 46]

Los polímeros usados en la preparación de matrices hidrofílicas se clasifican en tres grupos: derivados de celulosa (metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio), polímeros semisintéticos o no derivados de celulosa (agar – agar, alginatos,

melazas, polisacáridos de manosa y galactosa, quitosan y almidones modificados) y polímeros de ácido acrílico (carbopol).[48]

a) Mecanismo de liberación del fármaco desde matrices hidrofílicas

Cuando la forma farmacéutica entra en contacto con el agua el polímero se hidrata parcialmente dando como resultado la formación de una capa de gel. Conforme el agua penetra el sistema, la capa de gel se expande y se vuelve más gruesa. Al mismo tiempo que las capas se hidratan éstas se dispersan.[59 - 61]

En estos dispositivos, la liberación del fármaco se puede llevar a cabo mediante dos procesos simultáneos: i) disolución del fármaco al entrar en contacto con el medio líquido y su difusión a través de la capa de gel formada y ii) erosión de la capa externa de gel por su baja consistencia.

El predominio de uno u otro mecanismo dependerá de la hidrosolubilidad del fármaco. Si éste es hidrosoluble predominará el proceso de difusión y si es poco soluble en agua se favorecerá el proceso de erosión. Se reconocen tres etapas en el proceso de difusión – liberación del fármaco:[61, 62]

- El agua disuelve el fármaco de la superficie de la matriz provocando su liberación inmediata; el agua penetra la matriz a través de los poros y el polímero se gelifica. La velocidad de penetración del agua depende de la porosidad del sistema y no de la capa de gel la cual no necesariamente es continua.

- En la segunda etapa o fase estacionaria, el agua penetra continuamente al sistema, al mismo tiempo que la capa de gel se expande. En este caso la liberación del fármaco es controlada por el proceso de difusión y no por su disolución o la penetración de agua.

⊕ La etapa final inicia cuando el agua alcanza el centro del sistema y la concentración del fármaco es menor a su valor de solubilidad. Este estado se caracteriza por la reducción en la velocidad de liberación.

b) Modelos para explicar la liberación del fármaco

❖ Modelo de Higuchi: fue el primer modelo propuesto para explicar la liberación de fármacos desde bases oleosas de acuerdo a la ecuación:

$$Q = (2\ A\ D\ C_s\ t)^{1/2}$$

donde Q = la cantidad de fármaco liberado desde la base oleosa, A = concentración del fármaco por unidad de volumen, D = coeficiente de difusión, C_s = solubilidad del fármaco y t = tiempo.

Este modelo ha tenido sucesivas mejoras y se ha aplicado a matrices sólidas homogéneas y heterogéneas. Lapidus y Lordi han actualizado la ecuación para aplicarla a fármacos solubles y poco solubles en agua. Asumen que la disolución del principio activo y su difusión a través de los poros del sólido, origina una línea al graficar la cantidad o porcentaje de fármaco liberado contra la raíz cuadrada del tiempo.[48, 61]

❖ Modelo de Korsmeyer y Peppas: la liberación de fármacos desde sistemas hinchables puede ser analizada de acuerdo a la ecuación:[63, 64]

$$M_t/M_{inf} = k\ t^n \text{ o} \qquad \ln (M_t/M_{inf}) = n \ln (t) + \ln (k)$$

donde M_t = cantidad de fármaco liberado en un tiempo *t*, M_{inf} = fármaco total liberado en un largo periodo de tiempo, *k* = constante cinética y *n* = exponente indicativo del mecanismo de liberación del fármaco. Valores de *n* = 0.5, dependiente de $t^{1/2}$, indica un proceso predominantemente de difusión siguiendo la ley de Fick. El valor de *n* = 1.0 representa el transporte tipo caso II el cual es controlado predominantemente por relajación. Valores intermedios indican un

comportamiento anómalo correspondiente a un mecanismo de difusión/relajación. Cuando $n > 1.0$ se dice que la liberación es súper caso II, el cuál es controlado por erosión.[65] En el caso de una matriz cilíndrica, $n = 0.45$ en lugar de 0.5 y 0.89 en lugar de 1.0.[66]

c) Variables tecnológicas que afectan la liberación del fármaco[48, 61, 67]

⊕ Propiedades del fármaco: en general, el tamaño de partícula del fármaco es importante ya que de esta característica depende su velocidad de disolución y la consistencia de la capa de gel formada por el polímero.

⊕ Propiedades del agente gelificante: el polímero es el responsable de la formación de la capa de gel resistente a la difusión y a la erosión, por lo tanto es el componente fundamental de las matrices hidrofílicas.

- Se ha sugerido que el tamaño de partícula del polímero afecta la liberación del fármaco, al igual que su proporción en la formulación.
- Se deben considerar las posibles interacciones entre el principio activo y el polímero.
- El uso de mezclas de polímeros es una alternativa para alcanzar las propiedades de liberación requeridas.

⊕ Incorporación de aditivos: para obtener formulaciones tecnológicamente aceptables, se requiere la adición de diluentes y lubricantes, además del principio activo y el agente gelificante. Estos aditivos podrían afectar en mayor o menor medida la liberación del fármaco. Por esta razón, estos agentes pueden utilizarse también para modular los perfiles de liberación y/o modificar el pH del ambiente cercano a la matriz.

- Proceso de fabricación, se ha observado lo siguiente:

- Las técnicas de compresión muestran, aparentemente, un efecto sobre los perfiles de disolución.
- La forma de la tableta y su tamaño afectan la liberación del fármaco, las tabletas esféricas mostrarían una mejor liberación sostenida y conforme disminuye el tamaño de la matriz aumentaría la liberación.
- La fuerza de compresión podría mostrar alguna influencia sobre el perfil de disolución.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión es un grave problema de salud a nivel mundial y se requiere de tratamientos farmacológicos eficaces para los pacientes que la padecen, por esto es necesario contribuir al diseño de formulaciones de liberación controlada de antihipertensivos como el captopril, para que los pacientes mejoren su calidad de vida y los efectos adversos de los tratamientos sean mínimos o nulos.

Entre las opciones tecnológicas que pueden permitir la obtención de un sistema que libere de manera controlada el captopril en el estómago se encuentran los sistemas flotantes. Es por ello que en este trabajo se propuso desarrollar un sistema flotante de liberación controlada de captopril.

5. HIPOTESIS

El control de las variables de la formulación y del proceso de elaboración de los sistemas flotantes de captopril, permitirá predecir las características físicas y fisicoquímicas de las tabletas, a fin de poder diseñar una formulación que garantice un tiempo de permanencia en el estómago y una cinética de liberación del principio activo definidos.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Contribuir al diseño de un sistema flotante de liberación controlada de captopril que mejore la efectividad terapéutica de este fármaco; a través de la investigación del efecto de algunos parámetros de la formulación que afectan la flotabilidad y el perfil de liberación de las matrices, tales como los excipientes y la presión de compactación.

6.2. Objetivos específicos

1. Desarrollar la metodología analítica necesaria para la cuantificación de captopril y de bicarbonato de sodio en las formulaciones elaboradas, para conocer la cinética de liberación desde las matrices, de estos componentes.

2. Elaborar distintas formulaciones de tabletas flotantes de captopril, modificando algunos de sus componentes, entre ellos la proporción del polímero, bicarbonato de sodio, ácido ascórbico y ascorbato de sodio y, aplicando dos presiones de compactación: 55 MPa y 165 MPa, para conocer el impacto que tienen sobre las características mencionadas en el siguiente objetivo y así aportar conocimientos para el diseño de un sistema flotante de liberación controlada de captopril.

3. Evaluar las tabletas elaboradas de acuerdo al objetivo anterior, mediante la estimación de la cinética de hidratación, tiempo de flotación, la densidad, el perfil de liberación de las matrices y la cinética de evolución del bicarbonato de sodio, el ácido ascórbico y el ascorbato de sodio.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Materiales

El ácido acético glacial, ácido clorhídrico, ácido metafosfórico, bicarbonato de sodio, cloruro de bario, 2, 2' – ditiodipiridina, 2, 6' – diclorofenolindofenol, fenolftaleína, fosfato monobásico de potasio, hidróxido de sodio, naranja de metilo, nitrato de plata y rojo de metilo fueron grado analítico. El captopril, lote 1001934001, fue comprado a Química Alkano; el metolose 90 SH 4000 SR, lote 303574, a Nutrer Farma; el ácido ascórbico, lote SB97020871, a HELM y el ascorbato de sodio, lote DY02208, a Astroquim.

7.2. Equipo

Balanza analítica (Sartorius), disolutor Hanson Research, USA, espectrofotómetro Beckman DU-650, microscopio equipado con una cámara digital y software Motic Images 2000 versión 1.3 (National Optical & Scientific Instruments, USA), prensa hidráulica, diseñada y elaborada para el IPN, México, equipada con punzones de cara plana de 11.0 mm y 12.8 mm de diámetro y un vernier (General Tools, New York).

7.3. Parte experimental

7.3.1. Metodología analítica necesaria la cuantificación de captopril y de bicarbonato de sodio en las formulaciones elaboradas [68, 69]

Para cuantificar el captopril en las formulaciones a estudiar, se probó y validó una técnica analítica (a). Se evaluaron tres técnicas para cuantificar el bicarbonato (b, c y d), inicialmente se propuso utilizar la técnica "b" pero al no obtener los resultados esperados se tomó como alternativa la técnica "c" y posteriormente la técnica "d"; se utilizaron estas técnicas por ser las más

accesibles al momento de realizar este trabajo. A continuación se resumen los ensayos realizados.

Métodos analíticos evaluados para la cuantificación de captopril y de bicarbonato de sodio en las formulaciones

a. Ensayo de la 2,2'ditiodipiridona para la cuantificación de captopril

-Ensayo del fármaco disuelto en agua
-Ensayo del fármaco disuelto en HCl 0.1 N y validación del método

b. Determinación de $NaHCO_3$ mediante volumetría directa

-Ensayo de $NaHCO_3$
-Ensayo en mezclas de 60 mg de $NaHCO_3$ con captopril
-Ensayo en mezclas de 60 mg de $NaHCO_3$ con polímero
-Ensayo en tabletas

c. Determinación de $NaHCO_3$ mediante volumetría por retroceso

Empleando soluciones estándar

-Ensayo de $NaHCO_3$
-Ensayo en mezclas de 60 mg de $NaHCO_3$ con captopril
-Ensayo en mezclas de 60 mg de $NaHCO_3$ con polímero
-Ensayo en mezclas de 60 mg de $NaHCO_3$ con 50 mg de captopril y polímero

Empleando las materias primas en polvo

-Ensayo de $NaHCO_3$
-Ensayo del fármaco
-Ensayo del polímero

-Ensayo en mezclas de 60 mg de $NaHCO_3$ con captopril y 360 mg de polímero
-Ensayo en mezclas de 60 mg de $NaHCO_3$ con 50 mg de captopril y polímero
-Ensayo en mezclas de 340 mg de polímero con captopril y 60 mg de $NaHCO_3$
-Ensayo en mezclas de 340 mg de polímero con captopril y 60 mg de $NaHCO_3$ *
-Ensayo en mezclas de $NaHCO_3$ con captopril y 340 mg de polímero
-Ensayo en tabletas
* En este experimento se empleó un mortero para hacer la mezcla de materias primas

d. Determinación de $NaHCO_3$ mediante gravimetría

-Ensayo en tabletas
-Ensayo en mezclas de 60 mg de $NaHCO_3$ con captopril y 340 mg de polímero

a) *Ensayo de captopril utilizando la reacción del fármaco con 2, 2' – ditiodipiridina y la determinación espectrofotométrica del producto resultante* (ver anexo I).[70]

Ensayo del fármaco disuelto en agua. Se preparó una curva de calibración utilizando el siguiente procedimiento: se colocaron alícuotas de captopril disuelto en agua bidestilada (con concentraciones de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 μg/ml) en pequeños frascos de vidrio y se adicionó el reactivo (220 μg/ml). Se mezcló y se dejó reposar durante 15 min. Se midió la absorbancia de las muestras a 343 nm usando la mezcla de reactivos como blanco. Se realizaron varios experimentos variando la proporción del reactivo (1 fármaco : 0.25, 0.50, 0.75, 1.00. 1.25 y 1.50 reactivo) para evaluar la influencia de éste ultimo sobre la absorbancia de las muestras.

Estabilidad en el ensayo del fármaco disuelto en agua. Se evaluaron los posibles cambios en las absorbancias de las muestras preparadas con el procedimiento anterior, después de 24 horas de su preparación.

Ensayo del fármaco disuelto en HCl 0.1 N. Se preparó una curva de calibración utilizando el siguiente procedimiento: se disolvieron 50 mg de captopril, con la ayuda de un agitador magnético durante 30 min., en 900 ml de HCl 0.1 N, obteniendo una concentración de 55.55 μg/ml. Se tomaron distintas alícuotas de la solución del fármaco, para obtener concentraciones de 2.65, 5.05, 7.25, 9.26, 11.11, 12.82, 14.40, 15.87, 17.24 y 18.52 μg/ml de captopril y se colocaron en frascos de vidrio. Se adicionó 1 ml de reactivo y 1 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 8.0. Se mezcló y se dejó reposar durante 15 min. Se midió la absorbancia de las muestras a 343 nm usando la mezcla de reactivos como blanco. Se realizaron cinco repeticiones de cada experimento en días diferentes. Los resultados para cada concentración son el promedio de las cinco repeticiones.

Especificidad del método. Para conocer las posibles interacciones del fármaco con los excipientes, se disolvieron por separado 50 mg de captopril, 120 mg de metolose 90 SH 4000 SR y 30 mg de bicarbonato de sodio, con la ayuda de un agitador magnético durante 30 min., en 900 ml de HCl 0.1 N, obteniendo soluciones con concentraciones de 55.56, 133.33 y 33.33 μg/ml, respectivamente.

Se tomaron distintas alícuotas de la solución del fármaco, para obtener concentraciones de 2.65, 5.05, 7.25, 9.26, 11.11, 12.82, 14.40, 15.87, 17.24 y 18.52 μg/ml de captopril y se colocaron en frascos de vidrio. Se adicionó 1 ml de reactivo y 1 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 8.0. Para observar posibles cambios en las lecturas de las muestras por la adición de los excipientes, se agregó 1 ml de la solución de polímero y/o 1 ml de la solución de bicarbonato, previo a la adición del reactivo y del amortiguador. Se mezcló y se dejó reposar durante 15 min. Se midió la absorbancia de las muestras a 343 nm usando la mezcla de reactivos como blanco. Se realizaron cinco repeticiones de cada experimento en días diferentes. Los resultados para cada concentración son el promedio de las cinco repeticiones.

La exactitud del método se calculó con los datos obtenidos de los dos experimentos mencionados anteriormente (fármaco – polímero y fármaco – polímero – bicarbonato). Se tomó como referencia la absorbancia de la muestra que se preparó con mayor concentración de captopril (18.5185 μg/ml). Para cada experimento, se compararon las absorbancias de cada repetición (cinco repeticiones) con la absorbancia promedio de las cinco repeticiones realizadas para el ensayo del fármaco disuelto en HCl 0.1 N. El resultado se reporta como el promedio, en porcentaje, de las cinco comparaciones individuales para cada experimento. Se calculó el porcentaje de recobro del fármaco, la desviación estándar y los intervalos de confianza.

La precisión del método se determinó aplicando el siguiente procedimiento: se pesaron 25 mg de captopril y se disolvieron en 25 ml de HCl 0.1 N (1000 μg/ml). De la solución anterior se tomaron alícuotas para obtener muestras con concentraciones de 5.09, 9.33, 11.20, 12.92, 16.00 y 18.67 μg/ml y se colocaron en frascos de vidrio. Se agregó 1 ml de reactivo y 1 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 8.0. Se mezcló y se dejó reposar durante 15 min. Se midió la absorbancia a 343 nm usando la mezcla de reactivos como blanco. Se realizaron cinco repeticiones de cada experimento en días diferentes. Se tomó como referencia la desviación estándar presentada en las absorbancias de las muestras con mayor concentración de captopril (18.67 μg/ml), el resultado es el promedio de las cinco repeticiones.

Estabilidad en el ensayo del fármaco disuelto en HCl 0.1 N. La estabilidad del captopril se estudió bajo condiciones de disolución, empleando el aparato 2 USP. Se colocaron 50 mg del fármaco en 900 ml de HCl 0.1 N, temperatura de 37 °C y velocidad de las paletas de 50 rpm. Se tomó una muestra a distintos tiempos (0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas) para detectar cambios en las absorbancias de las muestras. Los resultados para cada tiempo son el promedio de tres repeticiones.

Para asegurar que el método permitiera medir el perfil de disolución del fármaco, se realizaron estudios de disolución con tabletas conteniendo 50 mg de captopril y 150 mg de metolose 90 SH 4000 SR. Se utilizó el aparato 2 USP con 900 ml de HCl 0.1 N como medio de disolución, temperatura de 37°C y velocidad de las paletas de 50 rpm. Se tomaron muestras a distintos tiempos (0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas) para determinar la cantidad de fármaco liberado. Los resultados para cada tiempo son el promedio de tres repeticiones.

b) *Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante volumetría directa* (ver anexo I).[71, 72]

Ensayo de $NaHCO_3$. Para realizar la curva tipo del $NaHCO_3$ se llevó a cabo el siguiente procedimiento: se preparó una solución patrón de $NaHCO_3$ en agua bidestilada, con una concentración de 10 mg/ml. De esta solución se tomaron alícuotas correspondientes a 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mg de $NaHCO_3$, las cuales se colocaron en matraces erlenmeyer de 250 ml y se llevaron a un volumen final de 100 ml con agua bidestilada. Por último se adicionaron 5 gotas de rojo de metilo a las muestras y se valoraron con HCl 0.1 N.

Para conocer la equivalencia, la linealidad del método y las posibles interferencias de los componentes con la determinación de bicarbonato se realizaron las siguientes pruebas:

Ensayo de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril. Se prepararon soluciones patrón de $NaHCO_3$ y de captopril en agua bidestilada, ambas con una concentración de 10 mg/ml. Se preparó una serie de muestras conteniendo 60 mg de bicarbonato y 0, 10, 20, 30, 40 ó 50 mg de captopril, las materias primas se adicionaron en el orden presentado. Las muestras se prepararon en matraces y fueron llevadas a un volumen final de 100 ml con agua bidestilada. Por último se adicionaron 5 gotas de rojo de metilo a las muestras y se valoraron con HCl 0.1 N.

Ensayo de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de metolose 90 SH 4000 SR. Se prepararon soluciones patrón de $NaHCO_3$ y de polímero en agua bidestilada, con concentraciones de 10 mg/ml y de 9 mg/ml, respectivamente. Se preparó una serie de muestras conteniendo 60 mg de bicarbonato y 45, 135, 225, 315 ó 405 mg de polímero, las materias primas se adicionaron en el orden presentado. Las muestras se prepararon en matraces y fueron llevadas a un volumen final de 100 ml con agua bidestilada. Por último se adicionaron 5 gotas de rojo de metilo a las muestras y se valoraron con HCl 0.1 N.

Para asegurar que el método permitiera medir el bicarbonato en las matrices durante los estudios de disolución, éstos se realizaron con tabletas que contenían 50 mg de captopril, 22.5 mg de bicarbonato y 127.5 mg de polímero. Se utilizó el aparato 2 USP con 900 ml de HCl 0.1 N como medio de disolución, temperatura de 37°C y velocidad de las paletas de 50 rpm. Las tabletas fueron retiradas del medio de disolución a distintos tiempos (0.5, 1, 2, 3 y 4 horas), se secaron y después se lavaron con 40 ml de agua bidestilada, para eliminar el ácido absorbido del medio, y se trituraron en un mortero con la ayuda de un pistilo. Las tabletas retiradas hasta la hora número 4 fueron sometidas a volumetría directa, al resto de las tabletas se les realizaron estudios de volumetría por retroceso (ver inciso siguiente). Para facilitar la molienda de las tabletas, se agregó una parte de los 100 ml de agua en los que sería diluida la muestra, la cual se colocó en un matraz. Se adicionaron 5 gotas de rojo de metilo y se valoró con HCl 0.1 N.

c) *Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante volumetría por retroceso* (ver anexo I).[72]

❖ Preparación de muestras a partir de soluciones

Ensayo de $NaHCO_3$. Para realizar la curva tipo del $NaHCO_3$ se llevó a cabo el siguiente procedimiento: se prepararon soluciones patrón de $NaHCO_3$, $BaCl_2$ y NaOH en agua bidestilada, las dos primeras con concentraciones de 10

mg/ml y 0.0993 N la solución de hidróxido. De la solución de bicarbonato se tomaron alícuotas correspondientes a 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mg y se colocaron en matraces erlenmeyer de 250 ml. A cada muestra se le agregaron 8 ml de solución de hidróxido de sodio y 17.5 ml de $BaCl_2$, llevándose a un volumen final de 100 ml con agua bidestilada. Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Para conocer la equivalencia, la linealidad del método y las posibles interferencias de los componentes con la determinación de bicarbonato se realizaron las siguientes pruebas:

Ensayo de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril. Se preparó una solución patrón de captopril en agua bidestilada con concentración de 10 mg/ml, las soluciones de $NaHCO_3$, $BaCl_2$ y NaOH fueron las mismas que se utilizaron en el ensayo anterior. Se preparó una serie de muestras conteniendo 60 mg de bicarbonato y 0, 10, 20, 30, 40 ó 50 mg de captopril, las materias primas se adicionaron en el orden presentado. A cada muestra se le agregaron 10 ml de solución de hidróxido de sodio y 17.5 ml de solución de $BaCl_2$, llevándose a un volumen final de 100 ml con agua bidestilada. Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Ensayo de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de metolose. Se preparó una solución patrón de polímero en agua bidestilada con concentración de 8 mg/ml, las soluciones de $NaHCO_3$, $BaCl_2$ y NaOH fueron las mismas que se utilizaron en el ensayo anterior. Se preparó una serie de muestras conteniendo 60 mg de bicarbonato y 80, 160, 240, 320 ó 400 mg de polímero, las materias primas se adicionaron en el orden presentado. A cada muestra se le agregaron 10 ml de solución de hidróxido de sodio y 17.5 ml de solución de $BaCl_2$, llevándose a un volumen final de 100 ml con agua bidestilada. Por último se adicionaron 5 gotas

de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Ensayo de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de 50 mg de captopril y metolose. Para este ensayo se emplearon las soluciones mencionadas anteriormente. Se preparó una serie de muestras conteniendo 60 mg de bicarbonato, 50 mg de captopril y 80, 160, 240, 320 ó 400 mg de polímero, las materias primas se adicionaron en el orden presentado. A cada muestra se le agregaron 10 ml de solución de hidróxido de sodio y 17.5 ml de solución de $BaCl_2$, llevándose a un volumen final de 100 ml con agua bidestilada. Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

❖ Preparación de muestras a partir de materias primas en polvo

Para evaluar la reproducibilidad del método según el estado físico de las materias primas, se decidió experimentar a partir de materias primas en polvo en lugar de usar soluciones.

Ensayo de $NaHCO_3$. Para realizar la curva tipo del $NaHCO_3$ se llevó a cabo el siguiente procedimiento: se preparó una serie de muestras que contenían 10, 20, 30, 40, 50 ó 60 mg de bicarbonato. Éste fue pesado y depositado en un matraz erlenmeyer de 250 ml que contenía 72 ml de agua bidestilada y se disolvió con la ayuda de un agitador magnético. A cada muestra se le agregaron 10 ml de solución de NaOH 0.1095 N y 17.5 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml). Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Con la finalidad de evaluar posibles interferencias de los componentes con la determinación de bicarbonato se realizó lo siguiente:

Ensayo de captopril. Se preparó una serie de muestras que contenían 10, 20, 30, 40 ó 50 mg de captopril. Éste fue pesado y depositado en un matraz que contenía 72 ml de agua bidestilada y se disolvió con la ayuda de un agitador magnético. A cada muestra se le agregaron 10 ml de solución de NaOH 0.1095 N y 17.5 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml). Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Ensayo de metolose. Se preparó una serie de muestras que contenían 60, 130, 200, 270 ó 340 mg de metolose. Éste fue pesado y depositado en un matraz que contenía 72 ml de agua bidestilada y se disolvió con la ayuda de un agitador magnético. A cada muestra se le agregaron 10 ml de solución de NaOH 0.1095 N y 17.5 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml). Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Ensayo de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril y 360 mg de metolose. Se preparó una serie de muestras que contenían 60 mg de bicarbonato, 0, 10, 20, 30, 40 ó 50 mg de captopril y 360 mg de metolose. Las materias primas para preparar cada muestra fueron pesadas y depositadas en el orden presentado, en un matraz que contenía 65 ml de agua bidestilada y se disolvieron con la ayuda de un agitador magnético. A cada muestra se le agregaron 15 ml de solución de NaOH 0.0897 N y 20 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml). Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Ensayo de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de 50 mg de captopril y metolose. Se preparó una serie de muestras que contenían 60 mg de bicarbonato, 50 mg de captopril y 120, 180, 240, 300 ó 360 mg de metolose. Las materias primas para preparar cada muestra fueron pesadas y depositadas en el orden presentado, en un matraz que contenía 65 ml de agua bidestilada y se disolvieron con la ayuda de un agitador magnético. A cada muestra se le

agregaron 15 ml de solución de NaOH 0.0910 N y 20 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml). Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Ensayo de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril y 340 mg de metolose, cambiando el orden de adición de los ingredientes. Se preparó una serie de muestras que contenían 340 mg de metolose, 10, 20, 30, 40 ó 50 mg de captopril y 60 mg de bicarbonato. Las materias primas para preparar cada muestra fueron pesadas y depositadas en el orden presentado, en un matraz que contenía 65 ml de agua bidestilada y se disolvieron con la ayuda de un agitador magnético. A cada muestra se le agregaron 10 ml de solución de NaOH 0.1095 N y 17.5 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml). Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Ensayo de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril y 340 mg de metolose. El objetivo de realizar los experimentos para este ensayo a partir de materias primas en polvo, es realizarlo de la forma más parecida a la que se pretende usar con las tabletas sometidas a estudios de disolución, por lo que se siguió este procedimiento: se preparó una serie de muestras que contenían 60 mg de bicarbonato, 0, 10, 20, 30, 40 ó 50 mg de captopril y 340 mg de metolose. Las materias primas para preparar cada muestra fueron pesadas y depositadas en un mortero, se mezclaron mediante la ayuda de un pistilo mientras se agregaron lentamente 15 ml de solución de NaOH 0.0985 N. La solución obtenida se vació en un matraz, se adicionaron 20 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml) y 65 ml de agua bidestilada. Por último se agregaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Ensayo de $NaHCO_3$ en presencia de captopril y 340 mg de metolose. Se preparó una serie de muestras que contenían 0, 10, 20, 30, 40, 50 ó 60 mg de bicarbonato, 60, 50, 40, 30, 20, 10 ó 0 mg de captopril y 340 mg de metolose.

Las materias primas para preparar cada muestra fueron pesadas y depositadas, en el orden presentado, en un matraz que contenía 65 ml de agua bidestilada y se disolvieron con la ayuda de un agitador magnético. A cada muestra se le agregaron 15 ml de solución de NaOH 0.0882 N y 20 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml). Por último se adicionaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

Las cuatro últimas tabletas de los estudios de disolución, a las que inicialmente se les iban a realizar pruebas de volumetría directa, fueron evaluadas mediante pruebas de volumetría por retroceso. Las tabletas fueron retiradas del medio de disolución a distintos tiempos (5, 6, 7 y 8 horas), se secaron y después se lavaron con 40 ml de agua bidestilada, para eliminar el ácido absorbido del medio y se trituraron en un mortero con la ayuda de un pistilo mientras se agregaron lentamente 10 ml de solución de NaOH 0.1230 N. La solución obtenida se vació en un matraz, se adicionaron 17.5 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml) y 72.5 ml de agua bidestilada. Por último se agregaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

También, se aplicó éste ensayo a tabletas con 50 mg de captopril, 60 mg de bicarbonato y 340 mg de polímero, para evaluar si se puede medir el bicarbonato en las matrices durante los estudios de disolución. Las tabletas fueron retiradas del medio de disolución a distintos tiempos (0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas), se secaron y se lavaron con 40 ml de agua bidestilada, para eliminar el ácido absorbido del medio y se trituraron en un mortero con la ayuda de un pistilo mientras se agregaron lentamente 20 ml de agua bidestilada. La solución obtenida se vació en un matraz, se adicionaron 20 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml), 12 ml de solución de NaOH 0.1230 N y 48 ml de agua bidestilada. Por último se agregaron 5 gotas de fenolftaleína y el exceso de NaOH presente en las muestras se valoró con HCl 0.1 N.

d) *Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante gravimetría (ver anexo I).*[72]

Para conocer la equivalencia, la linealidad del método y las posibles interferencias de los componentes con la determinación de bicarbonato se realizaron las siguientes pruebas:

Ensayo para determinar $NaHCO_3$ en tabletas. Se utilizaron las muestras preparadas con las tabletas sometidas a estudios de disolución del ensayo anterior, a las que se les determinó el $NaHCO_3$ mediante ensayo volumétrico por retroceso. Las muestras se dejaron en reposo durante 60 horas para que sedimentara todo el $BaCO_3$ precipitado, el cual se filtró utilizando papel Whatman y se secó en una estufa (Ríos Rocha S.A.) a 110 °C durante 12 horas, posteriormente se pesó y se calculó la cantidad de $NaHCO_3$ presente en las tabletas a los distintos tiempos en que fueron retiradas del medio.

Ensayo para determinar $NaHCO_3$ en muestras con 60 mg de bicarbonato, captopril y 340 mg de metolose. Para realizar la curva tipo del $NaHCO_3$ se llevó a cabo el siguiente procedimiento. Se preparó una serie de muestras que contenían 60 mg de bicarbonato, 0, 10, 20, 30, 40 ó 50 mg de captopril y 340 mg de metolose. Las materias primas para preparar cada muestra fueron pesadas y depositadas en un mortero, se mezclaron mediante la ayuda de un pistilo mientras se agregaron lentamente 70 ml de agua bidestilada. La solución obtenida se vació en un matraz, se adicionaron 10 ml de solución de NaOH 0.1080 N y 20 ml de solución de $BaCl_2$ (10 mg/ml). Las muestras se centrifugaron para acelerar la sedimentación del $BaCO_3$, el cual se filtró posteriormente utilizando papel Whatman y se secó en una estufa a 110 °C durante 12 horas, transcurrido este tiempo se pesó y se calculó la cantidad de $NaHCO_3$ presente en cada muestra.

7.3.2. Evaluación de las formulaciones de captopril sobre la cinética de hidratación, la flotabilidad, la densidad, el perfil de liberación de las matrices y la cinética de evolución del ácido ascórbico y el ascorbato de sodio

a) Elaboración de las matrices

Se pesó la cantidad de polvo correspondiente a 10 tabletas de cada formulación y se mezcló durante 30 minutos en un mortero con la ayuda de una espátula. En el caso de las matrices que contenían bicarbonato de sodio, parte del polímero se sustituyó en una cantidad igual al 15 % de su peso. El bicarbonato y el ascorbato de sodio fueron molidos en un mortero durante 20 minutos previo a su incorporación en las formulaciones. El polvo correspondiente a una tableta se comprimió en una prensa hidráulica a 55 MPa ó 165 MPa durante 10 segundos, con punzones de cara plana de 11.0 mm de diámetro, para las tabletas que contenían los antioxidantes se utilizaron punzones de cara plana de 12.8 mm de diámetro. No se usó lubricante en las tabletas. Tablas 2 – 5.

Tabla 2. *Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose.*

Captopril	**Metolose**	**Total**
	(mg/tableta)	
50	150	200
	200	250
	250	300
	300	350
	350	400
	400	450

Tabla 3. *Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose y bicarbonato de sodio.*

Captopril	Metolose	$NaHCO_3$	Total
	(mg/tableta)		
50	127.5	22.5	200
	170.0	30.0	250
	212.5	37.5	300
	255.0	45.0	350
	297.5	52.5	400
	340.0	60.0	450

Tabla 4. *Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ácido ascórbico*

Captopril	Metolose	Ácido ascórbico	Total
	(mg/tableta)		
50	400	150	600
		200	650
		250	700
		275	725

Tabla 5. *Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ascorbato de sodio y bicarbonato de sodio*

Captopril	Metolose	$NaHCO_3$	Ascorbato de sodio	Total
		(mg/tableta)		
50	340	60	150	600
			200	650
			250	700
			275	725

b) Cinética de hidratación de las matrices y tiempo de flotación

La hidratación de las matrices se determinó midiendo su expansión axial y radial después de ser expuestas al medio de disolución. Las dimensiones de cada matriz fueron medidas empleando un microscopio equipado con una cámara digital y un vernier durante los estudios de liberación. Las pruebas de hidratación se llevaron a cabo usando las mismas condiciones empleadas para los estudios de disolución. Las tabletas fueron retiradas del medio de disolución y medidas a distintos intervalos de tiempo. El volumen de las tabletas se calculó considerando su forma como un cilindro recto ($\pi \cdot r^2 \cdot h$). Los resultados para cada tiempo son el promedio de tres repeticiones.

El tiempo de flotación se determinó mediante observación de la flotabilidad durante los estudios de disolución y se reporta como el promedio de tres repeticiones.

c) Densidad de las matrices

La densidad de las matrices se determinó mediante la estimación del peso y el volumen de las mismas. Durante los estudios de disolución las tabletas fueron retiradas del medio de disolución a distintos intervalos de tiempo. El peso de las tabletas se determinó utilizando una balanza analítica, antes de ser pesadas las tabletas fueron secadas con papel absorbente. Los resultados para cada tiempo son el promedio de tres repeticiones.

d) Liberación del fármaco

Los estudios de disolución se realizaron por triplicado, según lo establecido en la USP 26, utilizando el aparato 2, a 37°C en 900 ml de HCl 0.1 N y 50 rpm. La cantidad de captopril liberado de las formulaciones correspondientes, contenido en las muestras tomadas a distintos intervalos de tiempo, se determinó después de la reacción del fármaco con 2, 2' –

ditiodipiridina y determinando la absorbancia del compuesto colorido en un espectrofotómetro Beckman DU-650 a 343 nm. Los resultados para cada tiempo son el promedio de tres repeticiones.

e) Cinética de liberación del ácido ascórbico

Para medir la cinética de evolución del ácido ascórbico en las tabletas se utilizó el método farmacopeico que emplea 2, 6' – diclorofenolindofenol como indicador.[71, 73]

f) Cinética de liberación del ascorbato de sodio

Para medir la cinética de evolución del ascorbato de sodio en las tabletas se utilizó el método farmacopeico mencionado anteriormente, el cual emplea 2, 6' – diclorofenolindofenol como indicador.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

8.1. Metodología analítica necesaria la cuantificación de captopril y de bicarbonato de sodio en las formulaciones elaboradas

8.1.1. Ensayo de captopril utilizando la reacción del fármaco con 2, 2' – ditiodipiridina y la determinación espectrofotométrica del producto resultante

En el ensayo del captopril disuelto en agua, la proporción del reactivo no afecta las absorbancias de las muestras como se observa en la figura 5. Las absorbancias de las muestras no cambian significativamente en un periodo de 24 horas, esto se demostró comparando las lecturas registradas a las 24 horas con las obtenidas al tiempo cero ($\rho > 0.05$). Para corroborar lo mencionado, en ambos casos se aplicó un análisis estadístico de varianza (ANOVA) con un intervalo de confianza del 95 %, se usó el programa SPSS® versión 12.

Al preparar la curva de calibración utilizando el ensayo del fármaco disuelto en HCl 0.1 N, se graficó la concentración de las muestras contra la absorbancia registrada a 343 nm, observándose una relación de tipo lineal en el intervalo de concentraciones estudiadas (3.33 – 18.52 μg/ml) con un coeficiente de determinación de 0.9999. La figura 6 muestra el promedio de cinco repeticiones.

En la figura 7 se muestra un ejemplo de un espectro de absorción en la región ultravioleta con un máximo a 343 nm, obtenido de las muestras sometidas al ensayo del fármaco disuelto en HCl 0.1 N.

Los excipientes estudiados (metolose 90 SH 4000 SR y bicarbonato de sodio) no afectan las lecturas de las muestras, en ausencia o en presencia de ellos los valores de las absorbancias no son significativamente diferentes al

compararse con las lecturas de las muestras que solo contenían al fármaco. Mediante un análisis de varianza (ANOVA, $\rho > 0.05$) se concluyó que no existe una diferencia significativa entre los datos obtenidos con las muestras que contienen a los excipientes y las que contienen al fármaco solo, figura 8.

La tabla 6 resume los datos obtenidos para la exactitud del método en ausencia de excipientes y en presencia de un solo excipiente (polímero) o de dos (polímero y bicarbonato de sodio). Cuando el fármaco se encuentra en ausencia de excipientes se obtiene un 100.00 % de fármaco recuperado, en presencia del polímero se obtiene un promedio de 100.13 % y en presencia del polímero y del bicarbonato se obtuvo un promedio de 100.27 %.

En la determinación de la precisión del método se obtuvo una desviación estándar de 1.06 % y un coeficiente de variación de 1.00 %.

Las lecturas de las muestras de captopril son estables en condiciones de disolución durante el periodo de estudio de 8 horas. Mediante un análisis estadístico de varianza (ANOVA, $\rho > 0.05$) se determinó que no hay diferencias significativas en las absorbancia obtenidas para cada tiempo, en comparación con las obtenidas de la primera muestra a los 30 minutos del estudio. La figura 9 muestra los datos obtenidos.

Aplicando este método a los estudios de disolución de las tabletas de captopril se observa el método es confiable para ser utilizado en los experimentos de disolución del fármaco en HCl 0.1 N, figura 10.

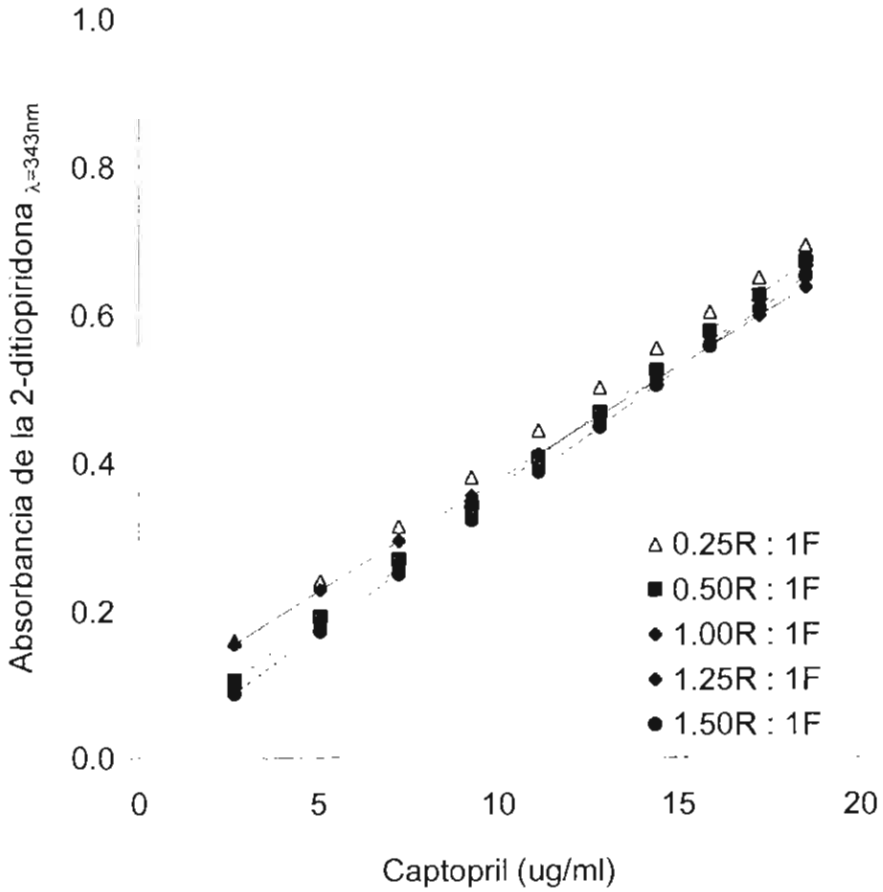


Figura 5. *Influencia de la proporción de 2,2'-ditiodipiridina sobre la absorbancia de las muestras. R: reactivo, F: fármaco.*

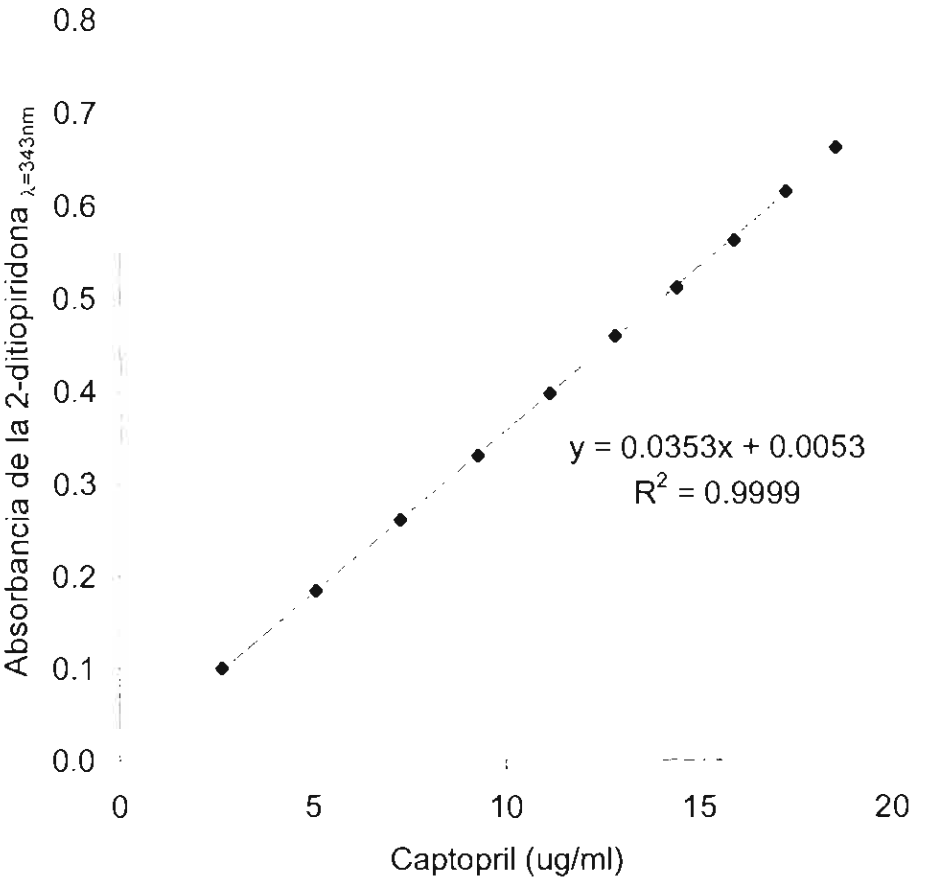


Figura 6. *Curva de calibración de captopril en HCl 0.1 N, utilizando la reacción de la 2,2'-ditiodipiridina. Los resultados son el promedio de cinco repeticiones.*

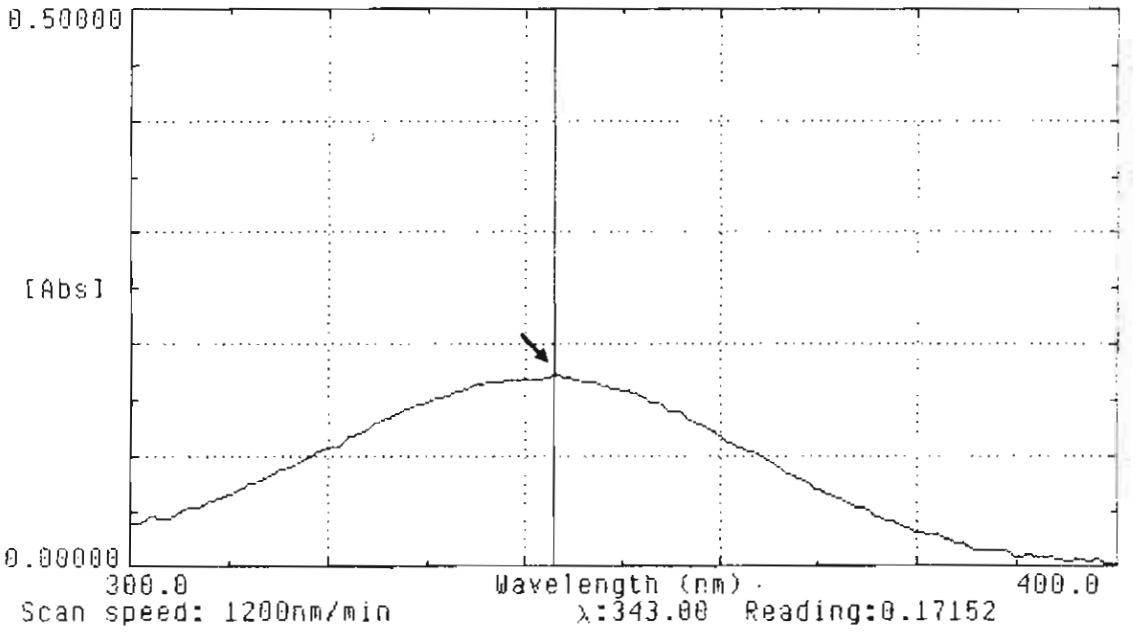


Figura 7. *Espectro de absorción de la 2-ditiopiridona en la región ultravioleta, obtenido de la reacción de captopril disuelto en HCl 0.1 N (10 μg/ml) con 2,2'-ditiodipiridina, resaltándose la longitud de onda a la cual se realizaron las lecturas de las muestras (343 nm).*

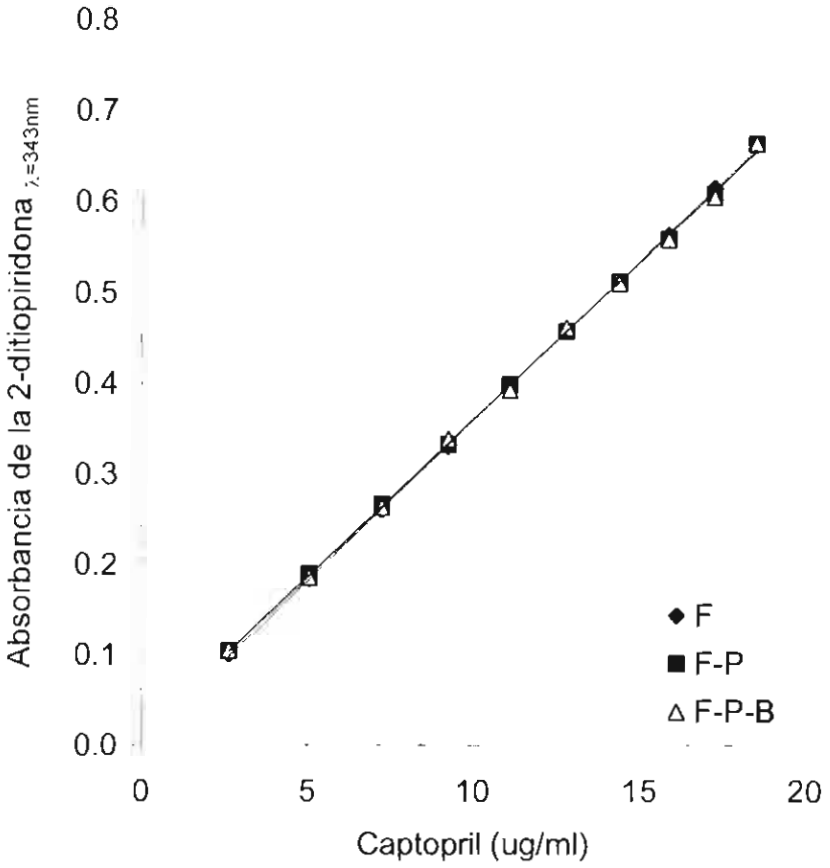


Figura 8. *Efecto de la presencia de diferentes excipientes sobre la determinación de captopril utilizando la reacción de la 2,2'-ditiodipiridina. Los resultados son el promedio de cinco repeticiones. F: fármaco, P: polímero, B: $NaHCO_3$.*

Tabla 6. *Parámetros obtenidos para determinar la influencia de los excipientes sobre la exactitud del método para el ensayo de captopril.*

	F	F - P	F – P – B
Promedio	100.00 % *	100.13 % *	100.27 % *
DE	0.43 %	0.70 %	1.56 %
$LC_{95\%}$	0.53 %	0.87 %	1.94 %

F: fármaco, P: polímero, B: $NaHCO_3$
* Fármaco recuperado, DE: desviación estándar, $LC_{95\%}$: límite de confianza al 95 %

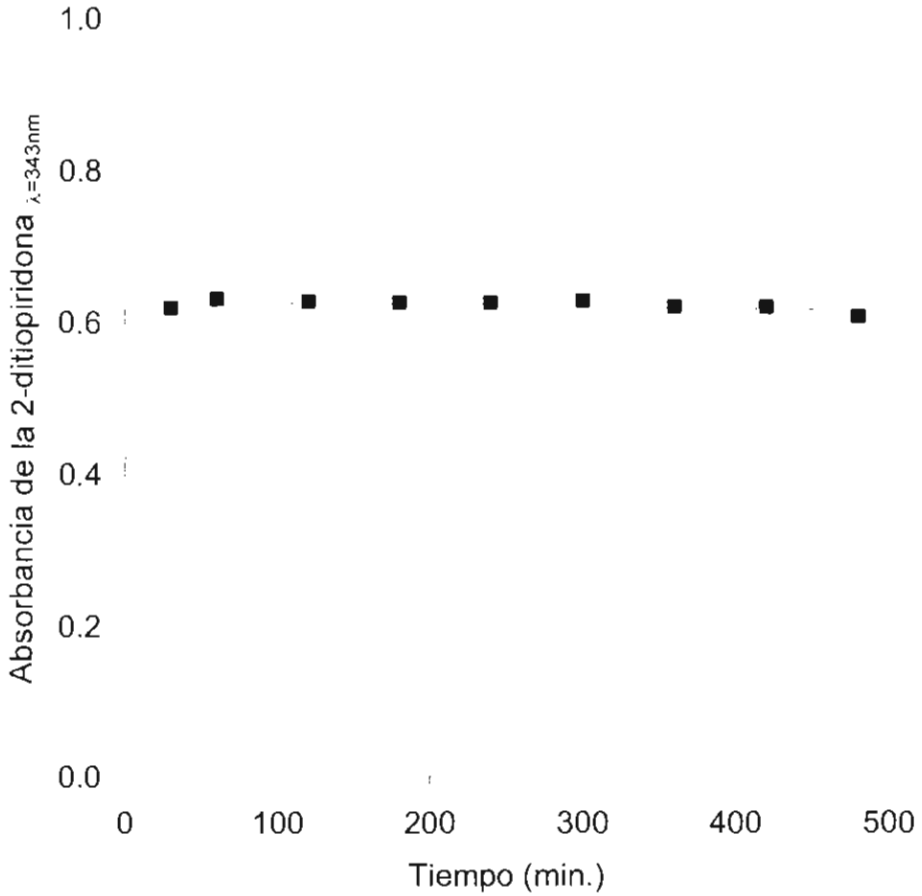


Figura 9. *Estabilidad de las lecturas de las muestras de captopril en condiciones de disolución durante 8 horas. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

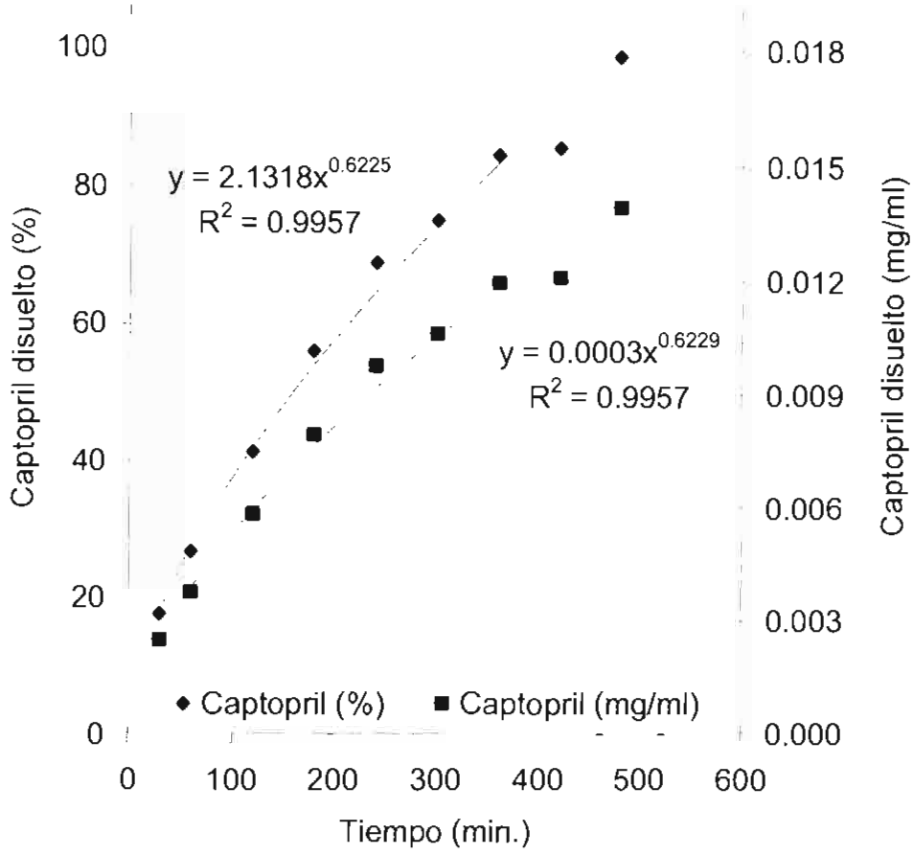


Figura 10. *Perfil de liberación de captopril en matrices de 50 mg de fármaco y 150 mg de metolose 90 SH 9000 SR, a 343 nm. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

8.1.2. Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante volumetría directa

Cuando el bicarbonato está en solución y en ausencia de componentes se cuantifica sin ningún problema la cantidad de bicarbonato inicialmente contenida en la muestra, graficando los resultados se obtiene una relación de tipo lineal en todo el intervalo de concentraciones estudiadas y con un coeficiente de determinación de 0.9995, figura 11.

Al evaluar la especificidad del método se observó lo siguiente.

Conforme aumenta la cantidad de captopril en las muestras pero manteniendo constante la cantidad de bicarbonato, parece ser que hay menos bicarbonato del real. Esto debido posiblemente a que hay interferencia del grupo sulfhidrilo del captopril en la cuantificación del bicarbonato. Graficando la cantidad de captopril en las muestras contra la cantidad calculada de bicarbonato se tiene una relación de tipo lineal con pendiente negativa de 0.3798 y un coeficiente de determinación de 0.9850. El dato de la pendiente nos hace suponer que la equivalencia entre el captopril (Mm: 217.29) y el $NaHCO_3$ (Mm: 84.00) es 1:1, por lo que 1 mg de fármaco equivaldrá a 0.3866 mg de bicarbonato. Conociendo esta relación se podría determinar la cantidad de bicarbonato durante los estudios de disolución, ya que se realiza simultáneamente la cinética de liberación del fármaco desde las matrices, figura 12.

La presencia de metolose en muestras de bicarbonato no muestra un impacto tan significativo sobre las absorbancias de las muestras como el captopril, aún variando la proporción de polímero la cantidad de bicarbonato cuantificado es constante aunque menor de la real, en promedio se cuantifican 57.4080 mg (95.68 %) de $NaHCO_3$, figura 13.

Para asegurar que este método fuera adecuado para medir el bicarbonato en las tabletas sometidas a estudios de disolución, se siguió el procedimiento mencionado en la parte experimental, sin embargo, cuando se agregó el rojo de metilo a las muestras, éstas presentaron inmediatamente el color ácido del indicador. Por lo tanto, este método se considera inadecuado para determinar $NaHCO_3$ en tabletas.

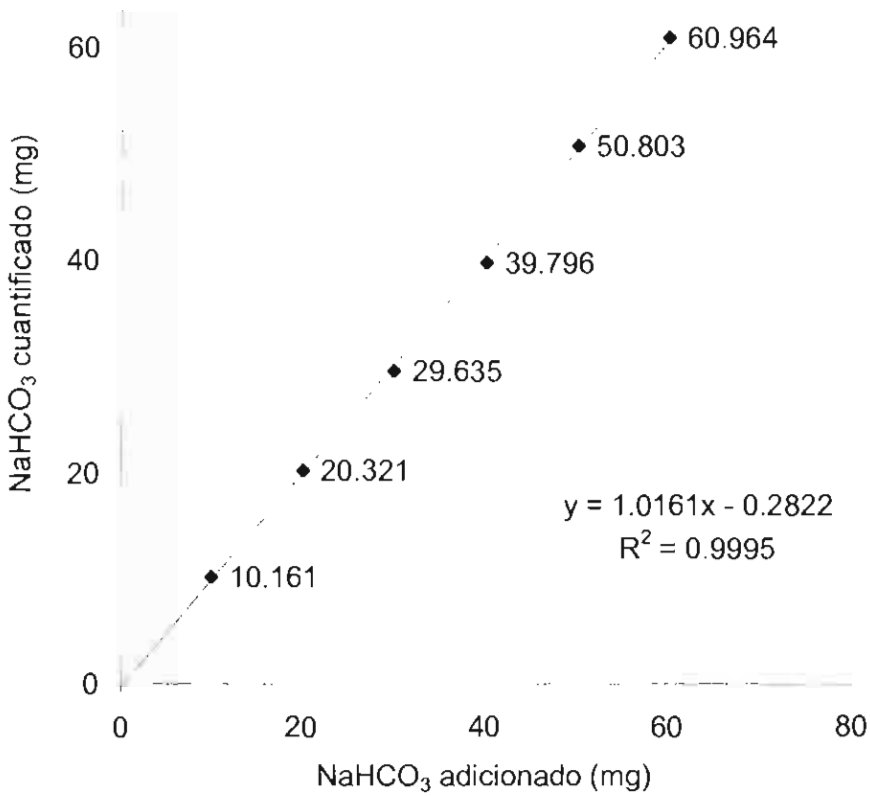


Figura 11. *Determinación de $NaHCO_3$ mediante volumetría directa, en muestras preparadas a partir de una solución patrón con concentración de 10 mg/ml.*

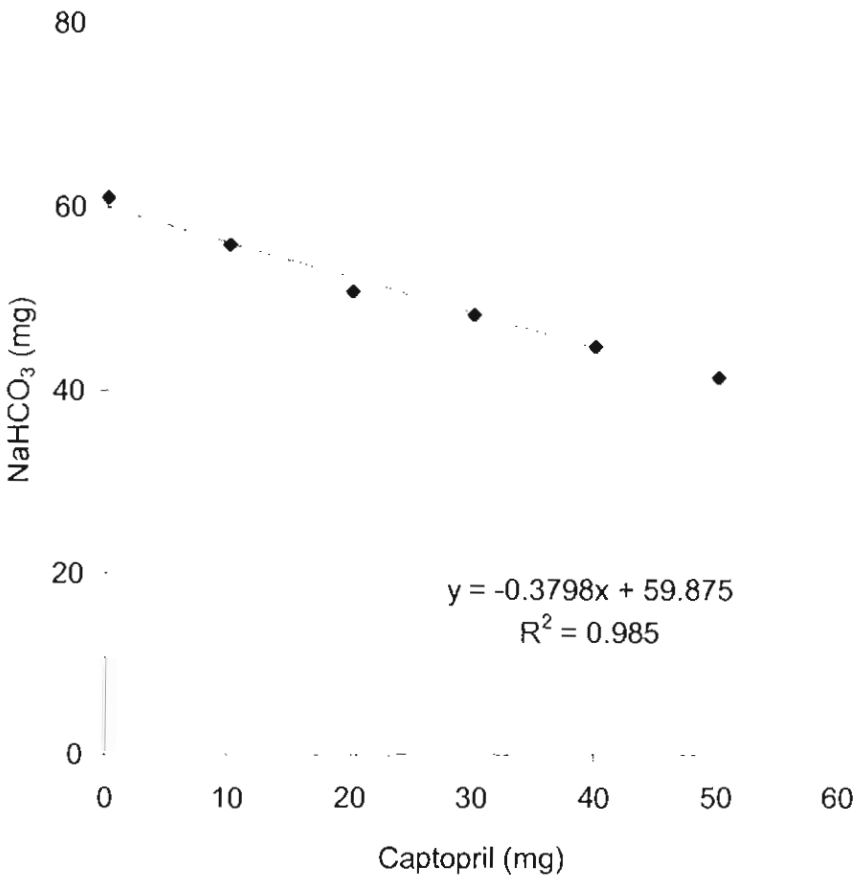


Figura 12. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril, mediante volumetría directa. Las muestras se prepararon a partir de soluciones patrón.*

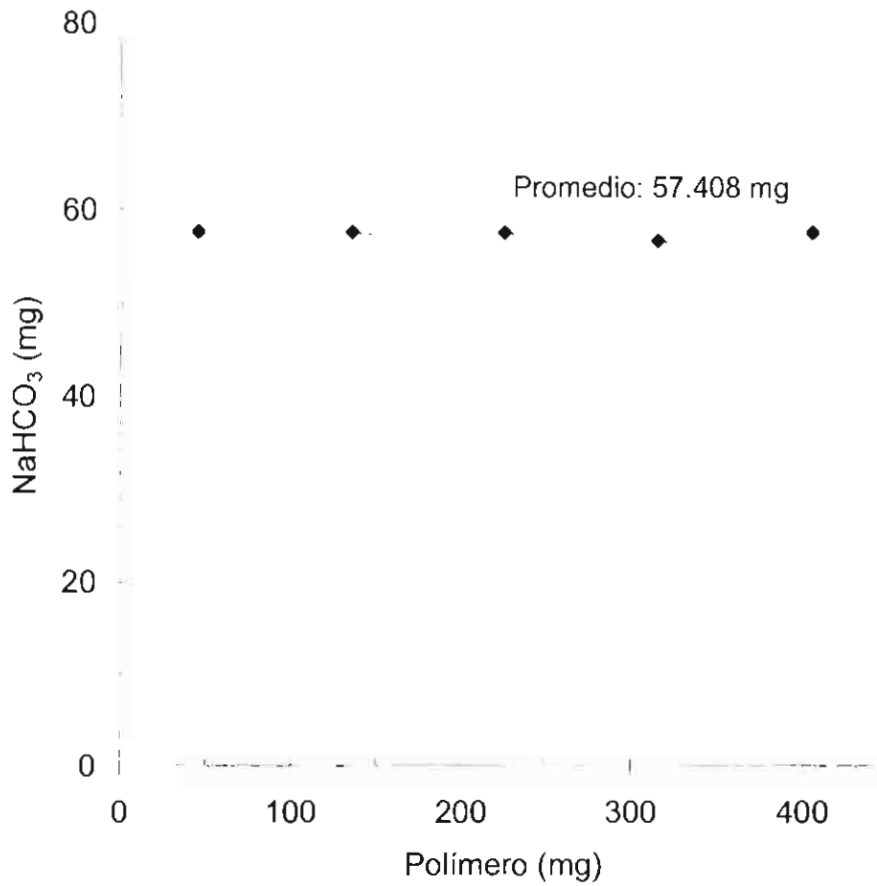


Figura 13. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de metolose, mediante volumetría directa. Las muestras se prepararon a partir de soluciones patrón.*

8.1.3. Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante volumetría por retroceso

a) Preparación de muestras a partir de soluciones patrón

Al igual que el ensayo anterior, este procedimiento es adecuado para determinar bicarbonato, cuando éste es el único componente presente. Se obtiene una relación de tipo lineal en todo el intervalo de concentraciones estudiadas y con un coeficiente de determinación de 0.9981, figura 14.

Estando presente el captopril en las muestras, preparadas a partir de soluciones patrón, se tiene un resultado contrario que cuando se utilizó la determinación volumétrica directa. Conforme se aumenta la cantidad de fármaco también aumenta la cantidad calculada de bicarbonato. En este caso se supone que parte del NaOH adicionado a la solución del bicarbonato es consumida por el captopril. La figura obtenida al graficar la cantidad de captopril contra la cantidad calculada de bicarbonato presenta una relación de tipo lineal con pendiente positiva de 0.2915 y un coeficiente de determinación de 0.9912, figura 15.

La presencia del polímero disminuye la cantidad promedio calculada de bicarbonato a 58.436 mg (97.39 %), sin embargo no varía significativamente al aumentarse la cantidad de este excipiente en las muestras, figura 16.

Como ya se mencionó, la presencia del captopril en las muestras aumenta la cantidad de bicarbonato calculado, por cada miligramo de fármaco aparentemente se tienen 0.2915 mg de bicarbonato, éste valor se obtiene de la pendiente de la figura 15, y el polímero la disminuye en promedio en 1.5640 mg (2.61 %) sea cual sea la cantidad de éste, como se puede observar en la figura 16. Conociendo la interferencia cuantitativa de cada una de estas materias primas se puede calcular la cantidad real de bicarbonato presente en las muestras. En el ensayo realizado empleando 60 mg de bicarbonato con 50 mg

de captopril y diferentes cantidades de metolose se calcula un promedio de 58.8878 mg (98.15 %) de bicarbonato; para determinar la cantidad de éste se consideraron las interferencias del fármaco y del polímero obtenidas de las figuras 15 y 16 respectivamente. A la cantidad de bicarbonato calculada se le resta la interferencia del fármaco (0.2915) ya que por cada miligramo de fármaco se tiene aparentemente esa cantidad de bicarbonato, una vez realizado este cálculo se suma a ese dato el valor de 1.5640, que es la cantidad en que disminuye el bicarbonato al estar presente el polímero, figura 17.

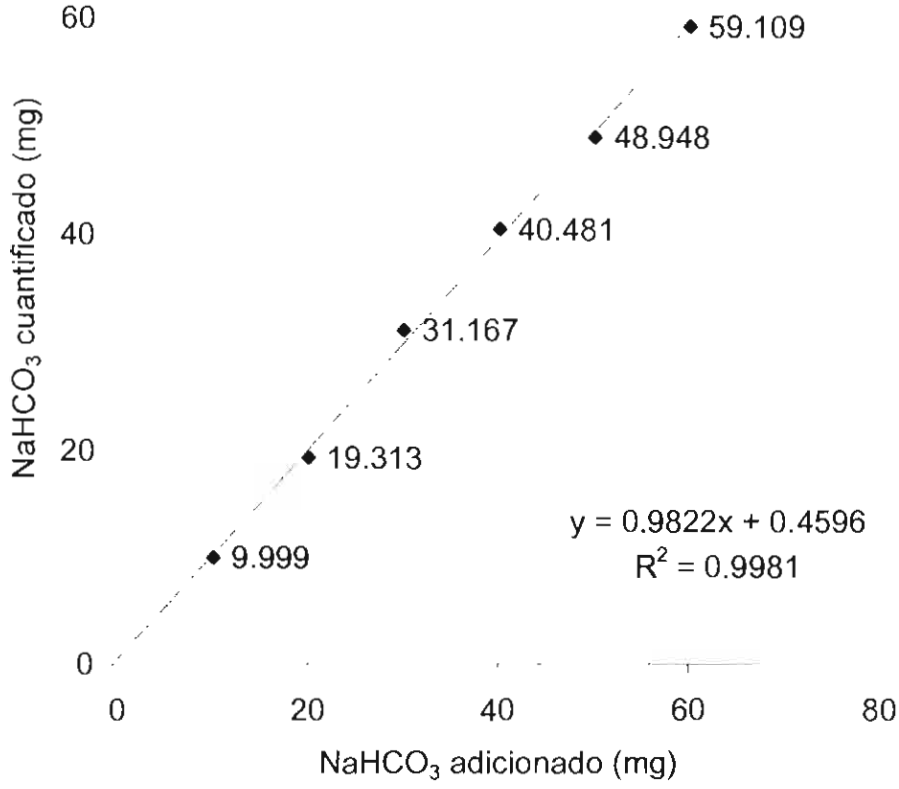


Figura 14. *Determinación de $NaHCO_3$ mediante volumetría por retroceso, en muestras preparadas a partir de una solución patrón de 10 mg/ml.*

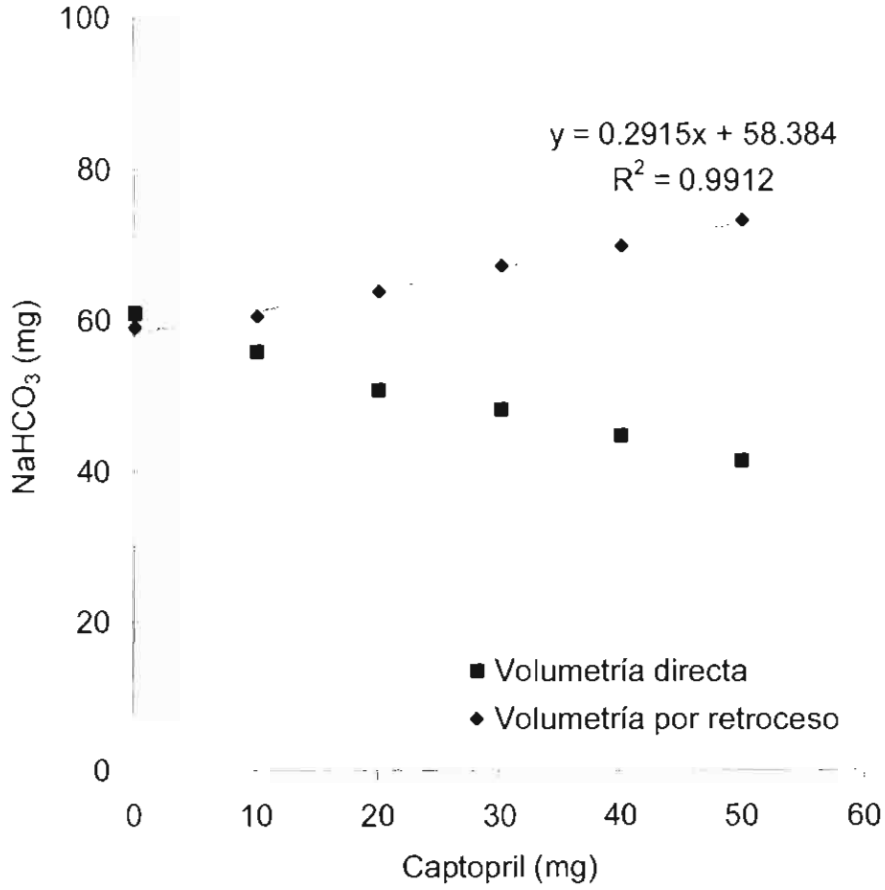


Figura 15. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril, mediante volumetría. Las muestras se prepararon a partir de soluciones patrón.*

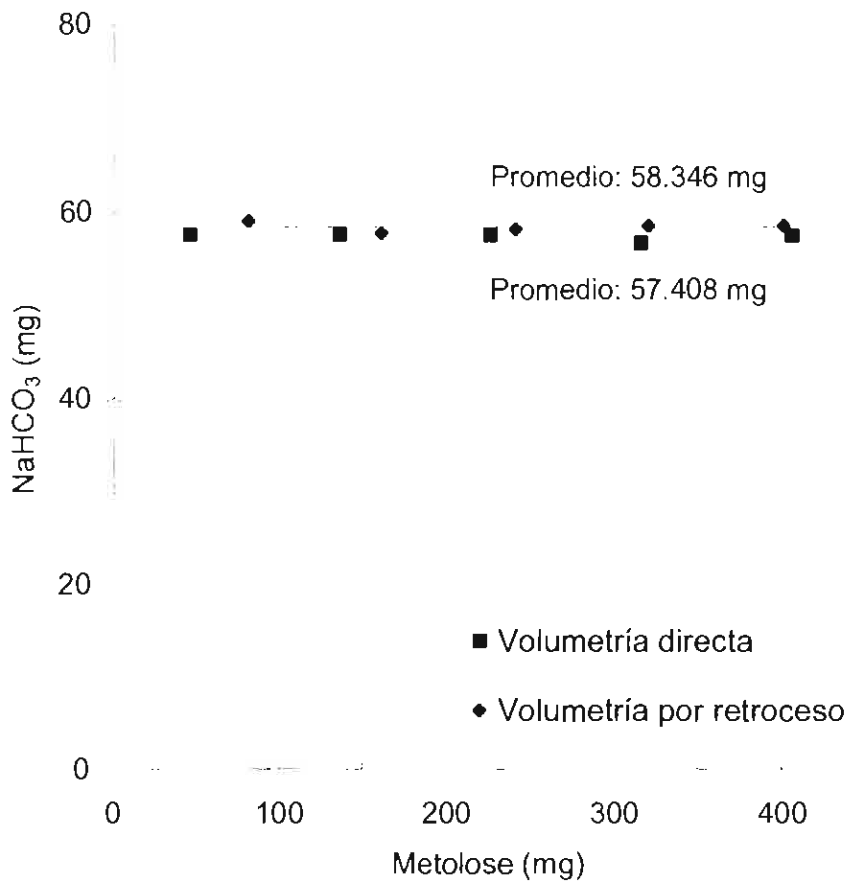


Figura 16. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de metolose, mediante volumetría. Las muestras se prepararon a partir de soluciones patrón.*

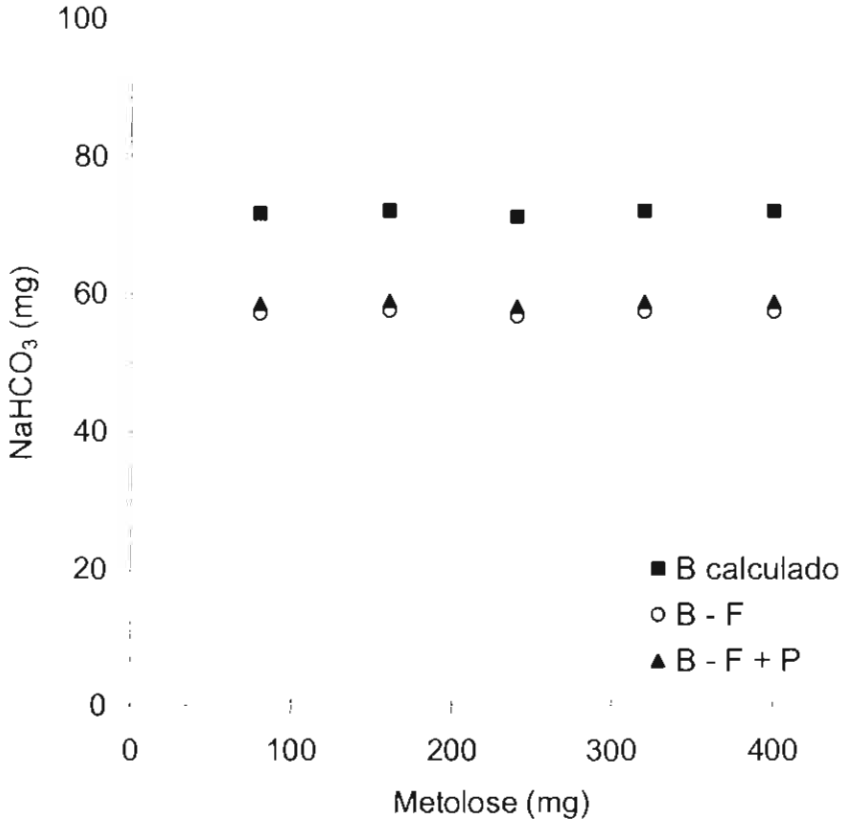


Figura 17. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de metolose y 50 mg de captopril, mediante volumetría por retroceso. Las muestras se prepararon a partir de soluciones patrón. B: $NaHCO_3$, F: fármaco, P: polímero.*

b) Preparación de muestras a partir de materias primas en polvo

Al evaluar la reproducibilidad del método se obtuvieron los siguientes resultados.

Empleando bicarbonato en polvo como único componente se calculan valores muy cercanos a los reales, el gráfico representa una relación de tipo lineal con un coeficiente de determinación de 0.9977, figura 18.

Analizando la interferencia del captopril y del metolose en la cuantificación de bicarbonato se observó lo siguiente. Cuando el fármaco y el polímero se analizan cada uno por separado y en ausencia de bicarbonato, se calcula una cantidad aparente de este último en las muestras. El gráfico obtenido en el ensayo del fármaco, muestra una relación de tipo lineal en todo el intervalo de concentraciones estudiadas con una pendiente positiva de 0.4399 y un coeficiente de determinación de 0.9952. Cuando se realiza este ensayo al polímero, muestra una aportación promedio aparente de 2.1431 mg de bicarbonato (3.57 %) en todo el intervalo de concentraciones estudiadas, figura 18.

Cuando se utiliza una mezcla de los componentes se tiene un comportamiento diferente al mencionado anteriormente. Al aumentar la cantidad de fármaco disminuye la cantidad calculada de bicarbonato. La figura obtenida al graficar la cantidad de captopril contra la cantidad calculada de bicarbonato, en presencia de metolose, muestra una relación de tipo lineal con pendiente negativa de 0.196, este comportamiento es opuesto al observado cuando se utilizan soluciones de los excipientes en el ensayo. A partir de este gráfico se puede suponer que la equivalencia entre captopril (Mm: 217.29) y $NaHCO_3$ (Mm: 84.00) es 2:1, por lo que 2 mg de fármaco equivaldrán a 0.1933 mg de bicarbonato. Sin embargo, en este ensayo solo se recuperan 55.4579 mg de bicarbonato que corresponden a un 92.43 %, figura 19.

Variando la cantidad de metolose, en presencia de 60 mg de bicarbonato y 50 mg de captopril, se presenta el mismo efecto que en los experimentos anteriores, no hay una variación significativa en la cantidad calculada de bicarbonato. Para calcular el bicarbonato presente en las muestras se consideró la interferencia del fármaco obtenida de la figura 19, que fue de 0.196, aplicando este valor se recuperan en promedio 53.2744 mg de bicarbonato equivalentes al 88.79 %, figura 20.

Al cambiar el orden de adición de los ingredientes (bicarbonato – fármaco – polímero a polímero – fármaco – bicarbonato) también cambian las cantidades de bicarbonato calculado, siendo éstas cercanas a las reales, en promedio se calcularon 61.6674 mg de bicarbonato (102.78 %). Suponemos que el polímero cubre al captopril e impide su interferencia en la cuantificación del bicarbonato. En este experimento no hubo necesidad de considerar las interferencias que tienen los excipientes como en el experimento anterior, figura 21.

Aplicando las condiciones propuestas para las tabletas, en las que se usa un mortero para preparar la muestra, se calcularon valores superiores a los reales, desde 76.3102 mg hasta 89.4344 mg, originalmente cada tableta contenía 60 mg de bicarbonato. Tomando en cuenta las interferencias de los componentes (obtenidas de la figura 19), fueron aún mayores, figura 22.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el ensayo anterior se decidió realizar un experimento variando simultáneamente las cantidades de bicarbonato y de fármaco, pero manteniendo constante el polímero y usando un matraz para disolver las materias primas en agua. Para calcular la cantidad de bicarbonato se consideraron las interferencias del captopril y del polímero (obtenidas de la figura 19), siendo los valores finales muy próximos a los reales hasta antes de la cantidad de 46.5 mg de captopril, después de este valor se observa un aumento considerable en la cantidad real del bicarbonato, figura 23.

A pesar del efecto que se presenta a partir de la cantidad de 46.5 mg del fármaco, se decidió aplicar este método para medir la cantidad de bicarbonato en las tabletas después de que habían permanecido cierto tiempo en el medio de disolución. Sin embargo, la cantidad calculada de bicarbonato fue mucho mayor a la contenida inicialmente en las tabletas. Las tabletas de la primera formulación (50 mg de fármaco + 22.5 mg de bicarbonato + 127.5 mg de polímero) y a las que originalmente se les iba a aplicar el método de volumetría directa, presentan durante las últimas cuatro horas del estudio, desde 20.995 mg hasta 41.101 mg de bicarbonato. Para las tabletas de la segunda formulación (50 mg de fármaco + 60 mg de bicarbonato + 340 mg de polímero) se llegaron a calcular hasta 98.82 mg después de que la tableta estuvo en el medio de disolución una hora. Solamente después de las seis horas del estudio se obtienen valores de este componente inferiores a los 60 mg, figura 24. A partir de los resultados obtenidos para la segunda formulación, se decidió conservar las muestras y someterlas a estudios gravimétricos para corroborar estos datos.

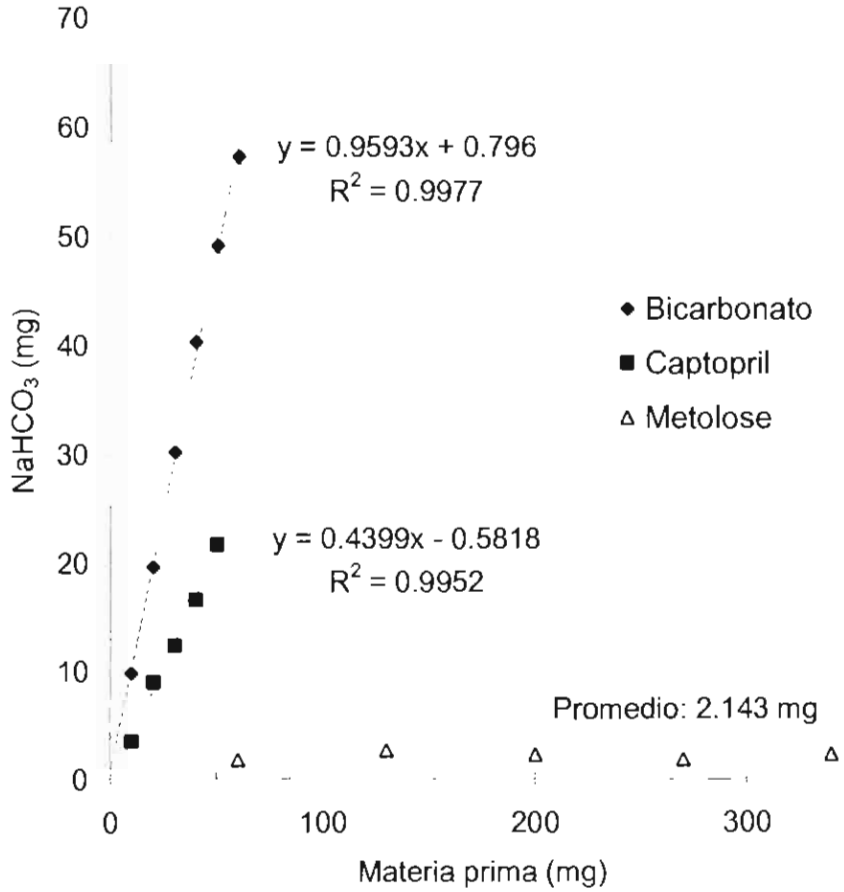


Figura 18. *Determinación de $NaHCO_3$, captopril y metolose, mediante volumetría por retroceso. Las muestras se prepararon a partir de materias primas en polvo.*

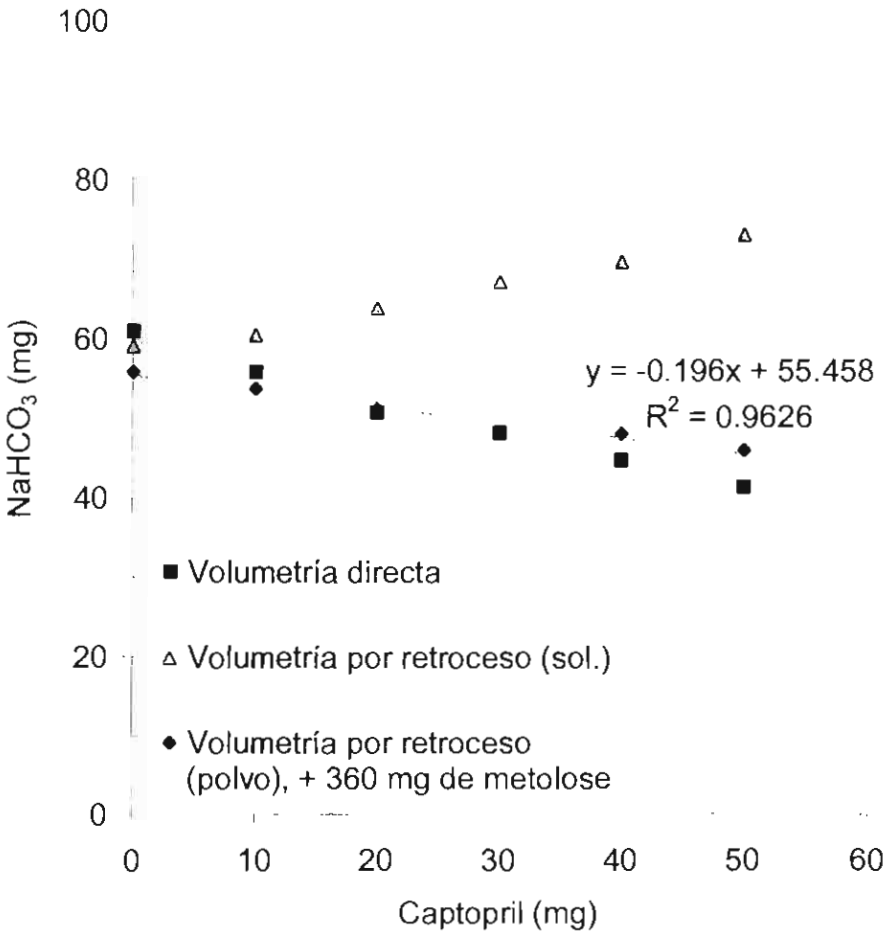


Figura 19. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril, mediante volumetría.*

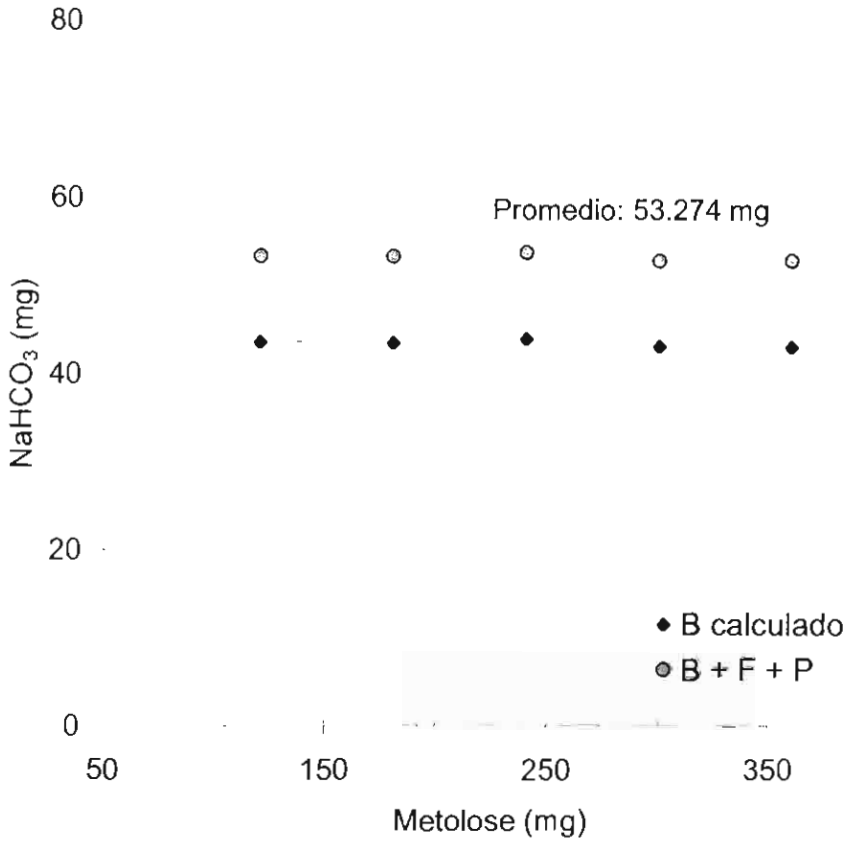


Figura 20. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de metolose y 50 mg de captopril, mediante volumetría por retroceso. Las muestras se prepararon a partir de materias primas en polvo. B: $NaHCO_3$, F: fármaco, P: polímero.*

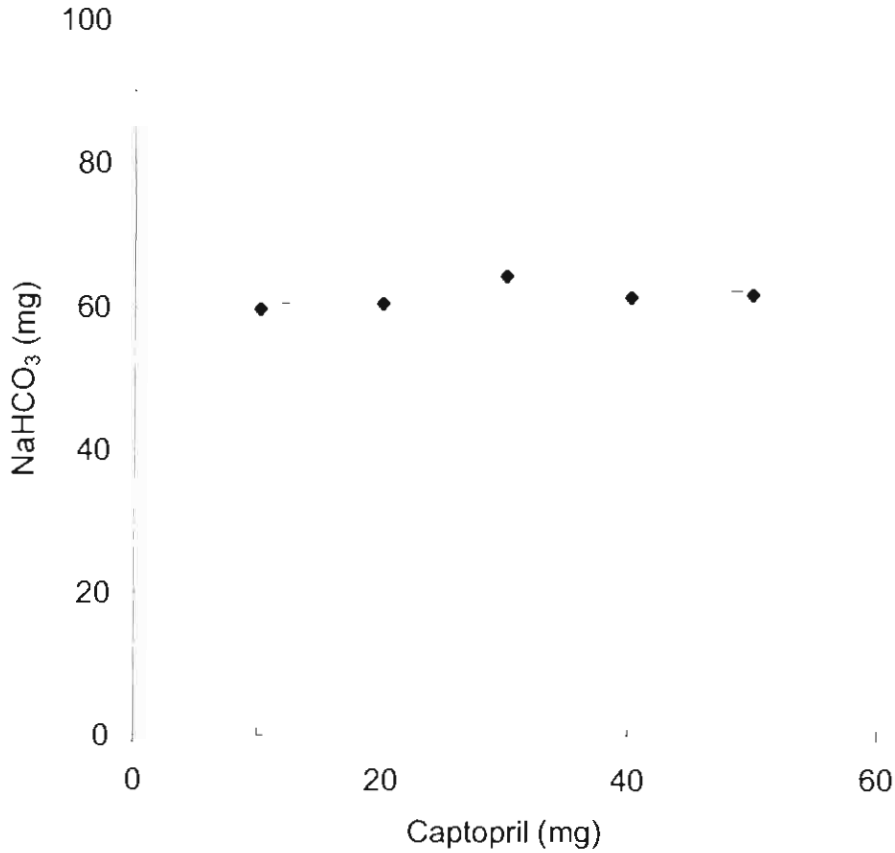


Figura 21. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de 50 mg de captopril y 340 mg de metolose, mediante volumetría por retroceso. Las muestras se prepararon a partir de materias primas en polvo y cambiando el orden de adición.*

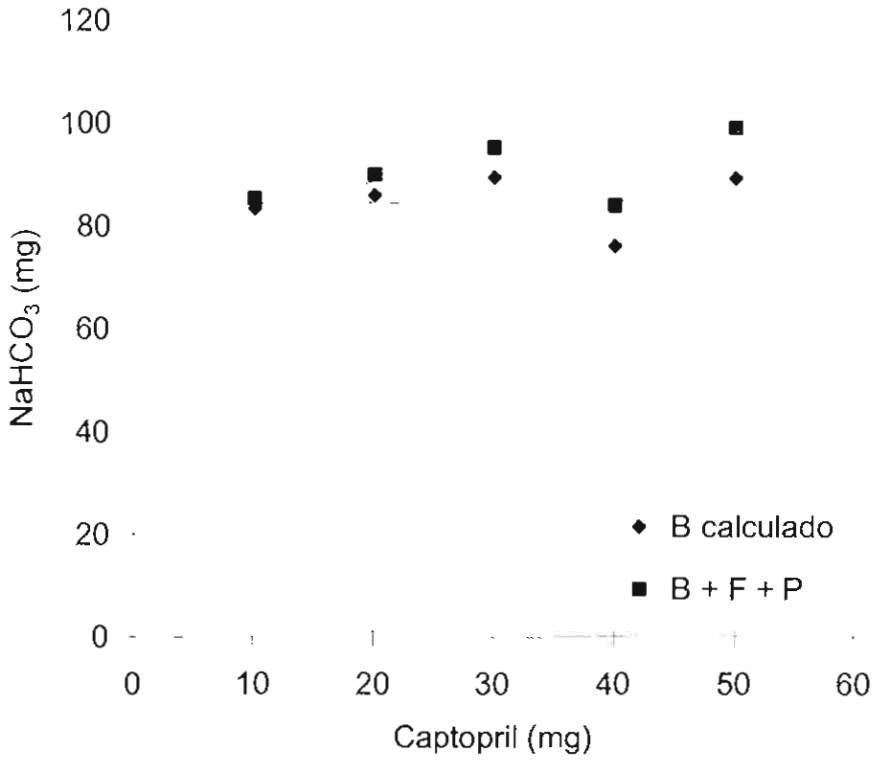


Figura 22. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril y 340 mg de metolose, mediante volumetría por retroceso. Muestras preparadas a partir de materias primas en polvo y empleando un mortero. El NaOH se adicionó durante la mezcla de los componentes. B: $NaHCO_3$, F: fármaco, P: polímero.*

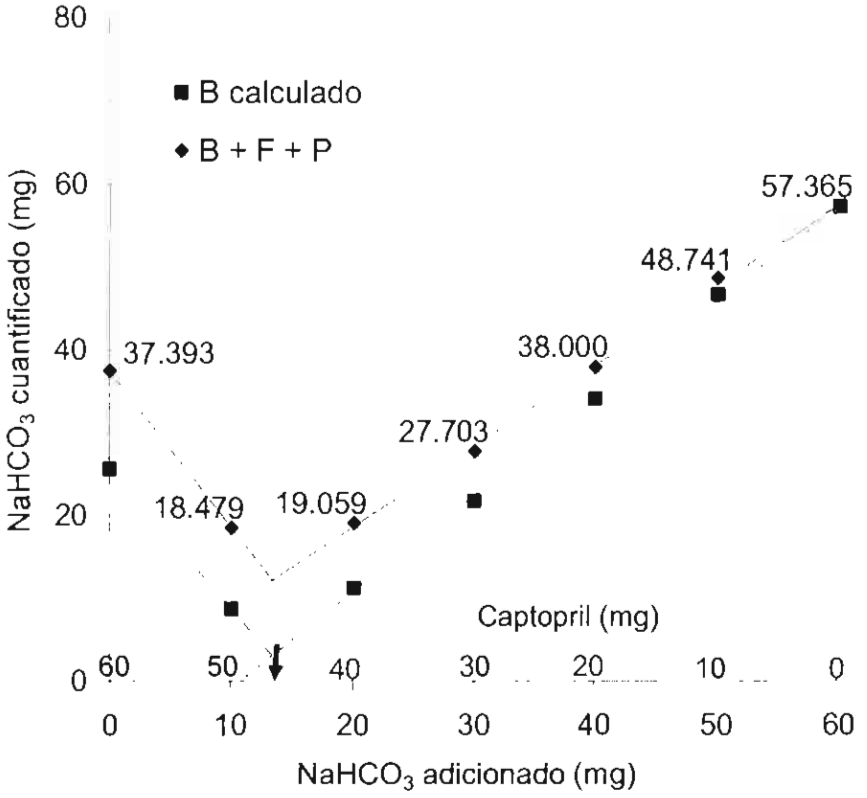


Figura 23. Determinación de NaHCO3 en presencia de captopril y 340 mg de metolose, mediante volumetría por retroceso. La flecha indica el punto en el cual la tendencia de los resultados se invierte. Las muestras se prepararon a partir de materias primas en polvo. B: NaHCO3, F: fármaco, P: polímero.

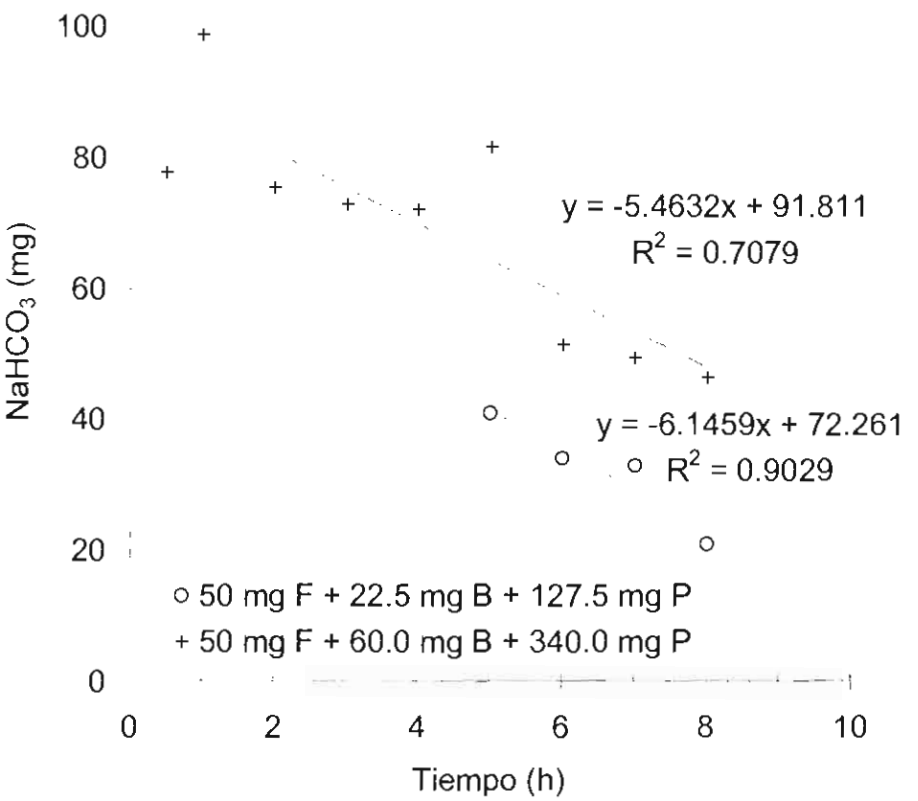


Figura 24. *Determinación de $NaHCO_3$ en tabletas sometidas a estudios de disolución, mediante volumetría por retroceso. F: fármaco, B: $NaHCO_3$, P: polímero.*

8.1.4. Evaluación del método para determinar $NaHCO_3$ mediante gravimetría

Calculando la cantidad de bicarbonato contenido en las tabletas sometidas a estudios de disolución, aplicando el ensayo gravimétrico, se tienen resultados más exactos que los obtenidos en el ensayo volumétrico. Inicialmente las tabletas contenían 60 mg de bicarbonato y la cantidad máxima calculada es de 47.8298 mg, figura 25. Sin embargo, se tiene un coeficiente de determinación de 0.7854, lo que demuestra mucha variabilidad en los resultados y poca confiabilidad.

Para corroborar que los datos obtenidos del ensayo anterior, se realizó un estudio en el que se omitió la valoración de las muestras con ácido clorhídrico y se precipitó directamente el $BaCO_3$. La cantidad de captopril impacta sobre la cantidad de bicarbonato calculada, la variabilidad en los resultados es muy grande en todo el intervalo de concentraciones del fármaco, se tiene un coeficiente de determinación de 0.4635. Los resultados se muestran en la figura 26.

En la figura 26 se presentan los resultados obtenidos en los ensayos para determinar bicarbonato de sodio, en dicha gráfica se muestra la falta de reproducibilidad entre cada ensayo. Los ensayos empleados para cuantificar $NaHCO_3$ son adecuados cuando éste es el único componente en las muestras, sin embargo, cuando hay una mezcla con captopril y metolose o cuando se emplean tabletas, el comportamiento es casi impredecible. Parece ser que hay una serie de interferencias múltiples de los componentes y esto origina distintos resultados en cada experimento. Por esto, ninguno de los ensayos propuestos se considera adecuado para medir la cinética del bicarbonato en las matrices sometidas a estudios de disolución, tienen que realizarse más estudios para conocer exactamente las interacciones que se presentan entre los ingredientes utilizados.

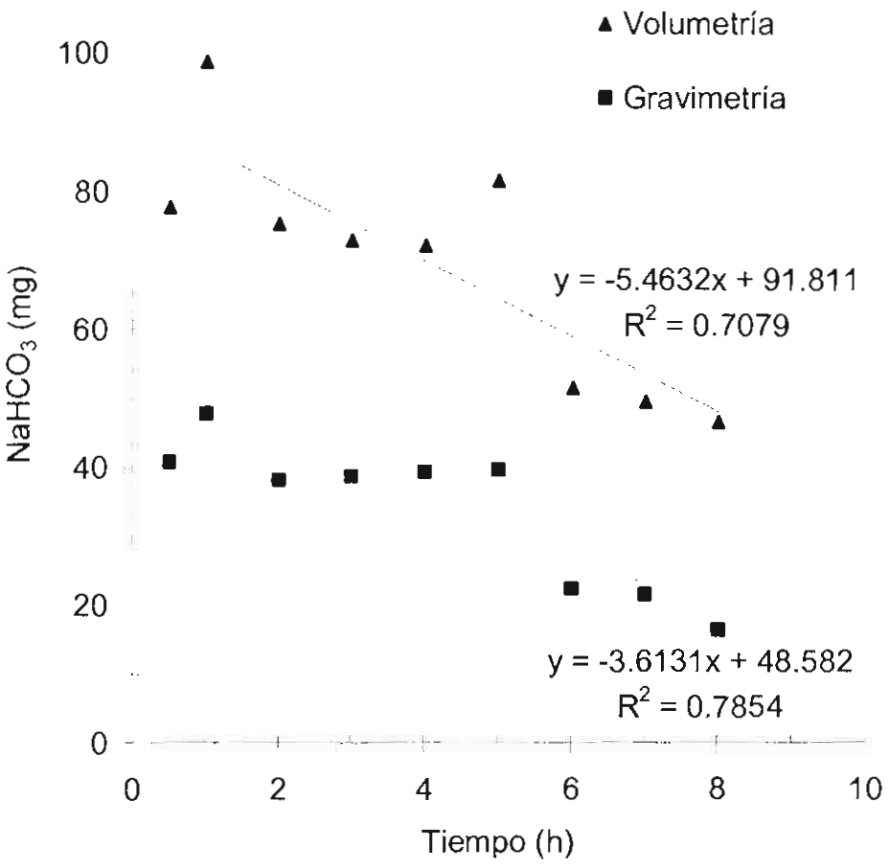


Figura 25. *Determinación de $NaHCO_3$ en tabletas sometidas a estudios de disolución, de 50 mg de captopril, 60 mg de $NaHCO_3$ y 340 mg de metolose, mediante volumetría por retroceso y gravimetría.*

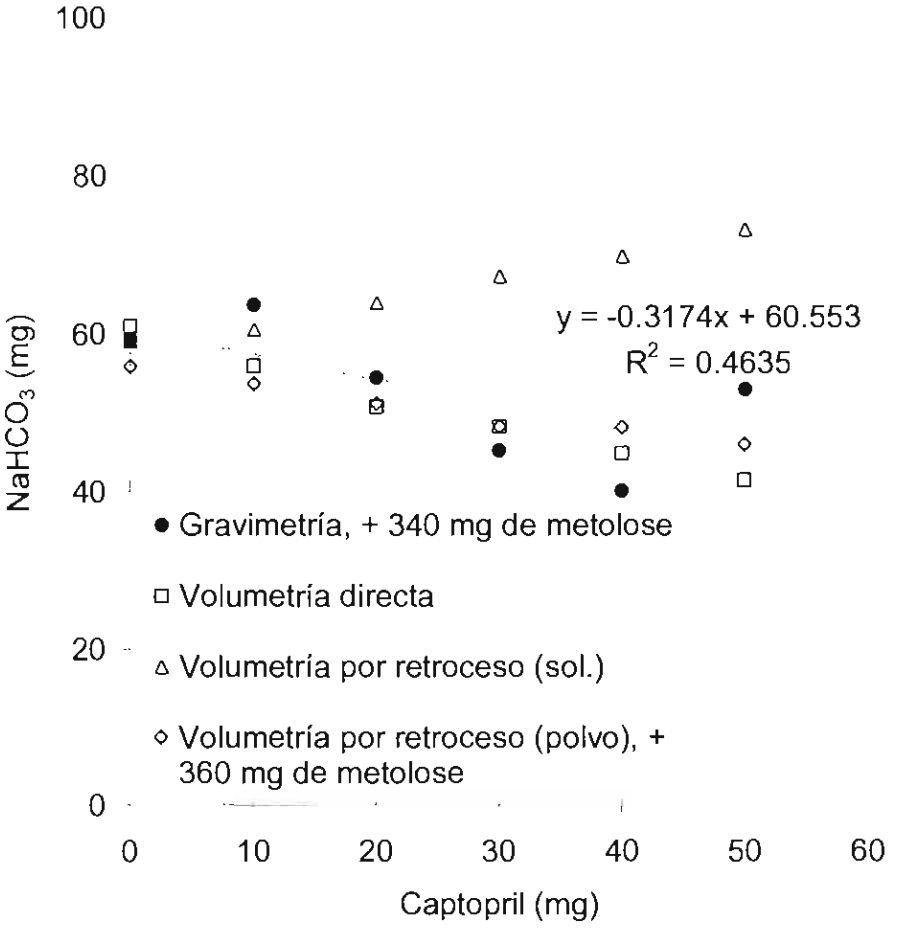


Figura 26. *Determinación de 60 mg de $NaHCO_3$ en presencia de captopril, mediante gravimetría y volumetría.*

8.2 Evaluación de las formulaciones de captopril sobre la cinética de hidratación, la flotabilidad, la densidad, el perfil de disolución de las matrices y la cinética de evolución del ácido ascórbico y el ascorbato de sodio

8.2.1. Hidratación de las matrices y tiempo de flotación

a) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose

Las matrices poliméricas comprimidas a 55 MPa se mantuvieron flotando en la superficie del medio durante las 8 horas (480 min.) que duró el estudio. Las matrices que se comprimieron a 165 MPa no flotaron, las formulaciones de 200 y 250 mg de polímero flotaron los primeros 40 min., después se hundieron. Las tabletas que se comprimieron a menor presión son más porosas, conservando mayor cantidad de aire en su interior, el aire favorece la flotabilidad de las matrices. En las tabletas que se comprimen a mayor presión se observa una menor porosidad y por lo tanto una mayor densidad, ver figura 27.

Cuando las matrices hidrofílicas se sumergen en agua se hinchan y aumenta su grosor. Inicialmente, el agua difunde a través de la matriz y las cadenas poliméricas se hidratan, el gel se diluye hasta que las cadenas se desenredan y se separan de la matriz. El grosor de la matriz disminuye lentamente por disolución del polímero. Las matrices experimentan hinchamiento, disolución y difusión del polímero de manera simultánea.[74, 75]

El volumen de hidratación de la matriz aumenta al principio, alcanza un máximo y después disminuye. En las figuras 28 y 29 se observa el cambio en el volumen de hidratación de matrices con distintas proporciones de metolose 90 SH 4000 SR, a dos presiones de compactación diferentes, las tabletas con 350 y 400 mg de polímero no llegan a alcanzar su volumen máximo dentro de las primeras 8 horas en comparación con el resto de las formulaciones.

En las figuras 30 y 31 se observa que la cantidad de polímero en las matrices impacta directamente sobre el volumen máximo observado así como sobre el tiempo necesario para alcanzarlo. Conforme aumenta la proporción de polímero aumenta el volumen y el tiempo. Pareciera ser que la presión de compactación no tiene influencia sobre el volumen máximo de hidratación de las tabletas y el tiempo, según lo que se aprecia al graficar el error típico para ambas características.

Cabe aclarar que en las figuras en las que se presenta el error típico, éste se grafica para solo una de las series de los datos con la finalidad de no saturar la imagen y de no confundir al lector. En ninguno de los casos significa que el error típico sea el mismo para todas las series graficadas en una imagen, sin embargo, son similares.

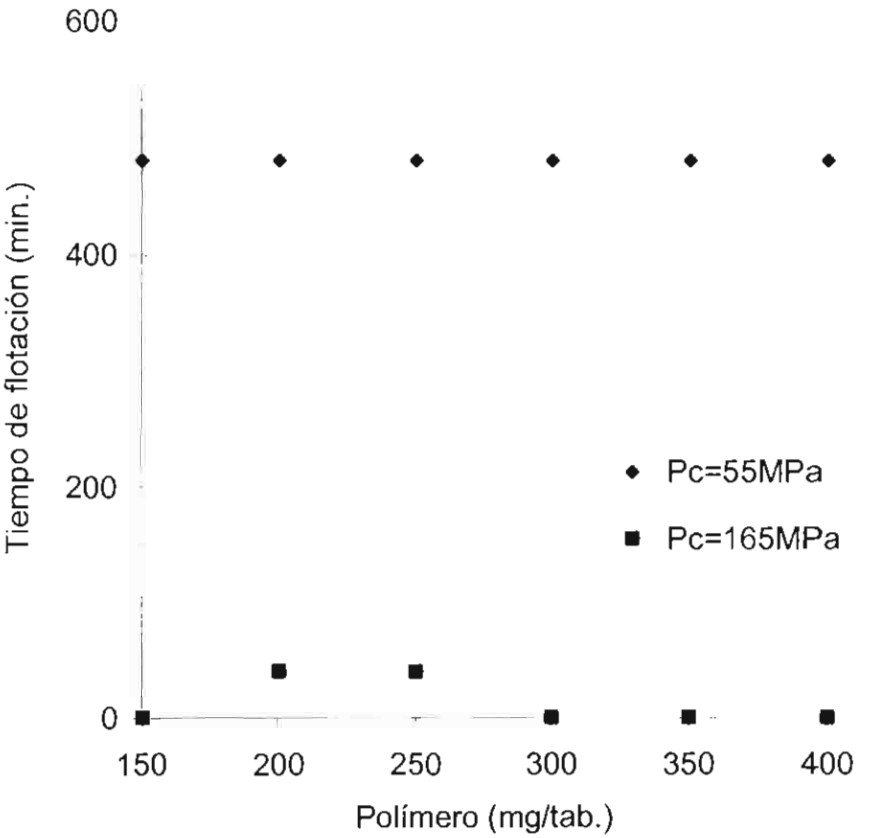


Figura 27. *Tiempo de flotación de matrices de 50 mg de captopril con diferentes proporciones de metolose y comprimidas a dos presiones diferentes. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

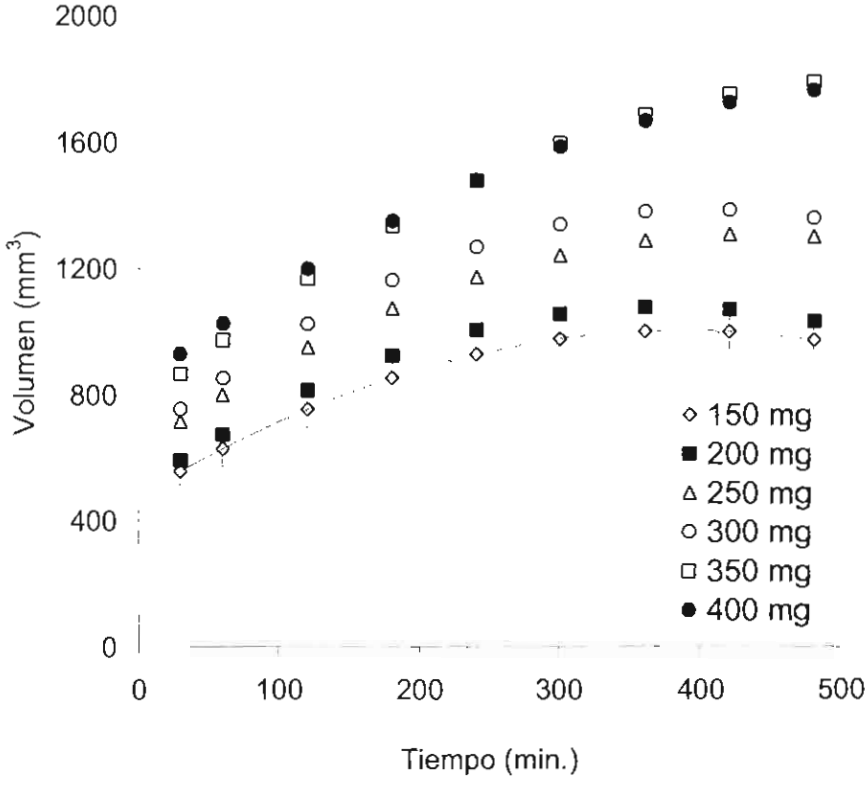


Figura 28. *Cinética de hidratación de matrices de 50 mg de captopril con distintas proporciones de polímero y Pc = 55 MPa. Se presentan los valores calculados a partir de la regresión de los datos experimentales y el error típico para la formulación de 150 mg de polímero.*

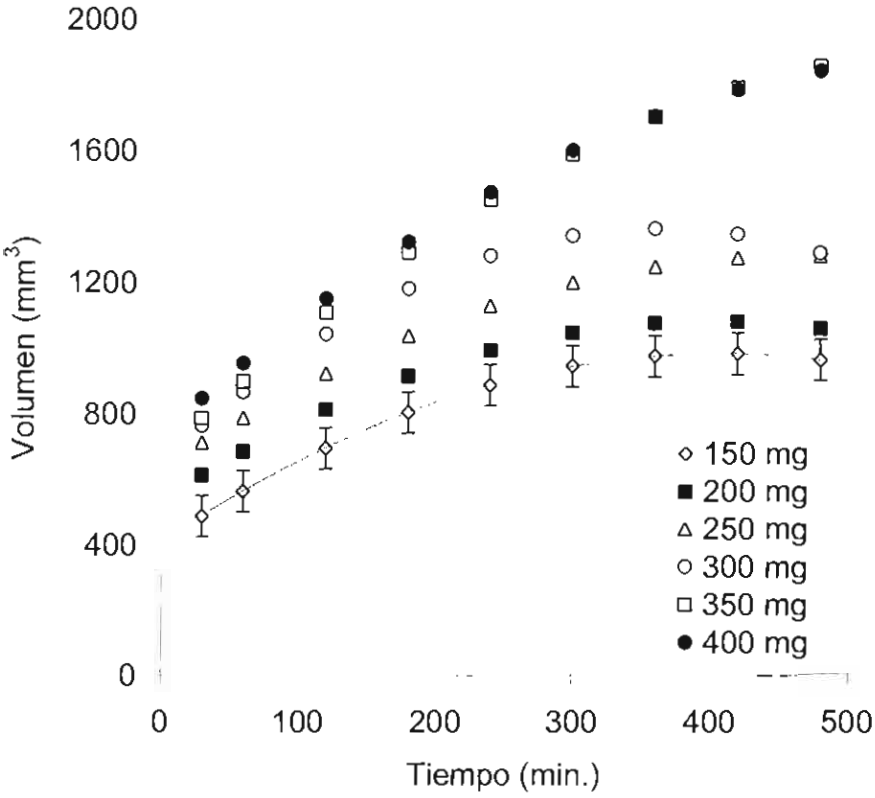


Figura 29. *Cinética de hidratación de matrices de 50 mg de captopril con distintas proporciones de polímero y Pc = 165 MPa. Se presentan los valores calculados a partir de la regresión de los datos experimentales y el error típico para la formulación de 150 mg de polímero.*

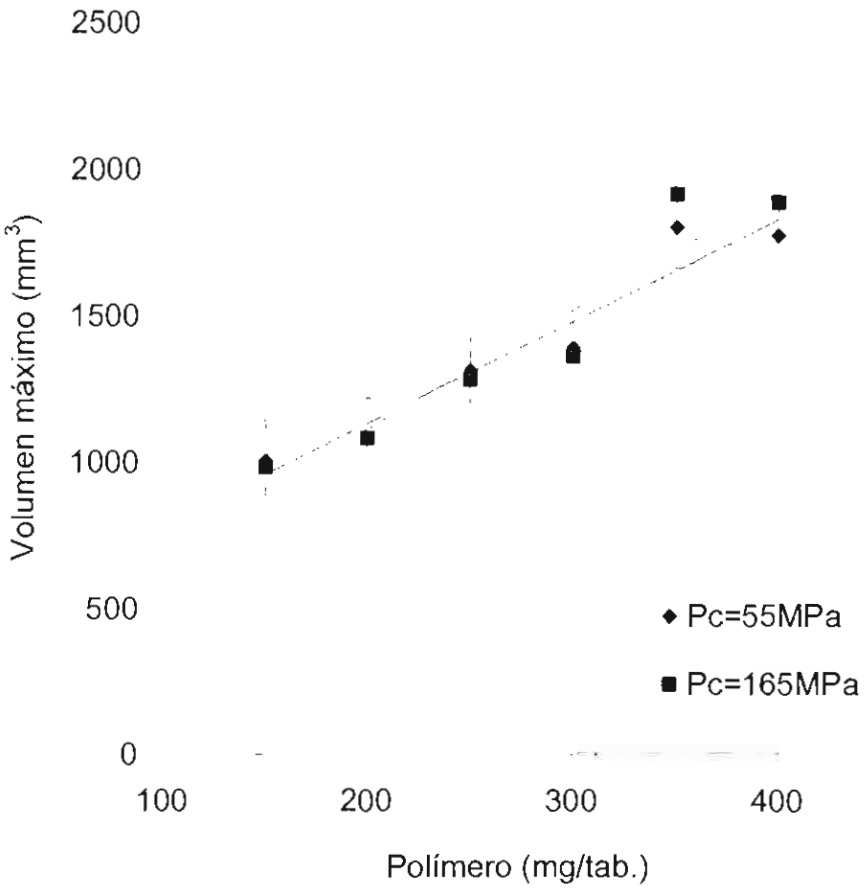


Figura 30. *Efecto de las diferentes proporciones de metolose sobre el volumen máximo de hidratación de las matrices de captopril. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

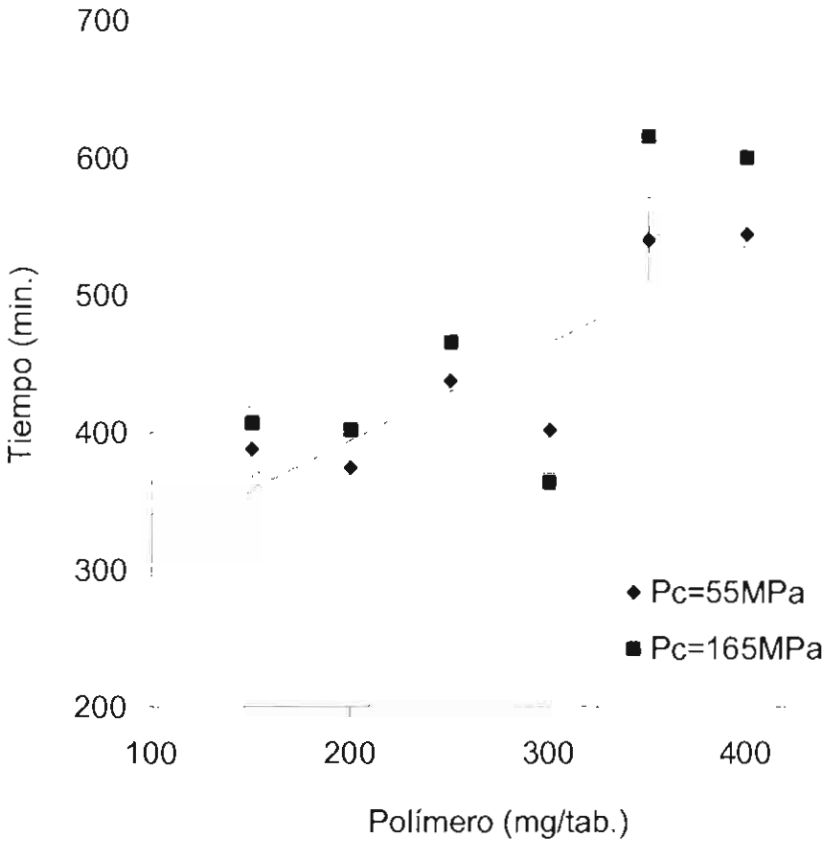


Figura 31. *Efecto de las diferentes proporciones de metolose sobre el tiempo para alcanzar el volumen máximo de hidratación de las matrices de captopril. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

b) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose y bicarbonato de sodio

Las matrices poliméricas comprimidas a 55 y 165 MPa se mantuvieron flotando en la superficie del medio 8 horas (480 min.), por las burbujas de gas formado en la reacción del bicarbonato de las tabletas con el medio de disolución ácido. En ausencia de bicarbonato solamente las matrices comprimidas a 55 MPa se mantuvieron flotando en la superficie del medio 8 horas. Ver figuras 27 y 32. Otros autores han demostrado que la incorporación de bicarbonato en las matrices ayuda a que estas permanezcan flotando desde 8 hasta 24 horas.[76, 77]

En las figuras 33 y 34 se observa el cambio en el volumen de hidratación de matrices con $NaHCO_3$, a dos presiones de compactación diferentes. Al igual que las tabletas que contienen solamente polímero y fármaco, la cantidad del primero impacta sobre el volumen máximo. Todas las matrices comprimidas a ambas presiones alcanzan sus volúmenes máximos en el periodo de tiempo de estudio, que fue de ocho horas.

Las matrices que contienen $NaHCO_3$ alcanzan un mayor volumen en un tiempo similar a las que no lo contienen, debido a que se expanden por las burbujas de gas formado como se mencionó anteriormente, figuras 35 y 36. Esto ocurre a pesar de la disminución de la masa del polímero la cual fue sustituida por el $NaHCO_3$ en una cantidad equivalente al 15 % de su peso. Sin embargo, la expansión de la matriz permite también la disminución de la consistencia de la misma, favoreciendo la erosión. Un aumento en la erosión de la capa de gel de las matrices hidrofílicas se ha atribuido a la presencia de partículas sólidas en el gel que reducen su resistencia a la erosión, haciendo más propensas a la erosión a las matrices.[78] Se puede considerar que las burbujas de gas producen un efecto similar. Sin embargo, la integridad de las matrices permanece hasta el final del estudio de disolución, que como ya se mencionó fue de 8 horas.

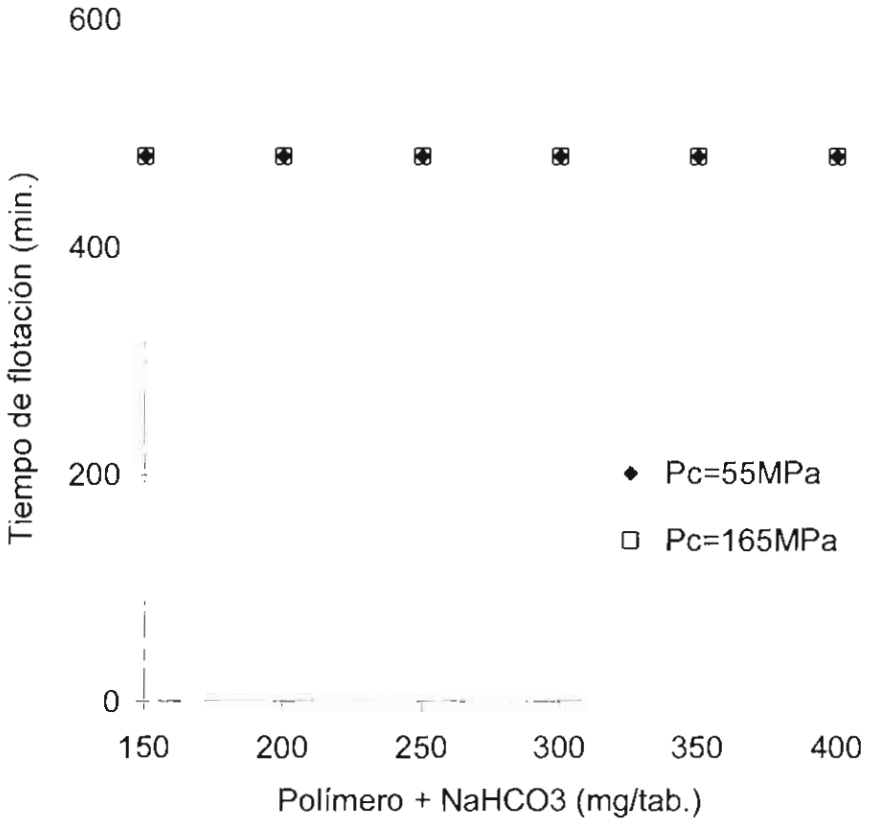


Figura 32. *Tiempo de flotación de matrices de 50 mg de captopril con $NaHCO_3$, comprimidas a dos presiones diferentes. 15 % del peso del polímero fue sustituido por $NaHCO_3$. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

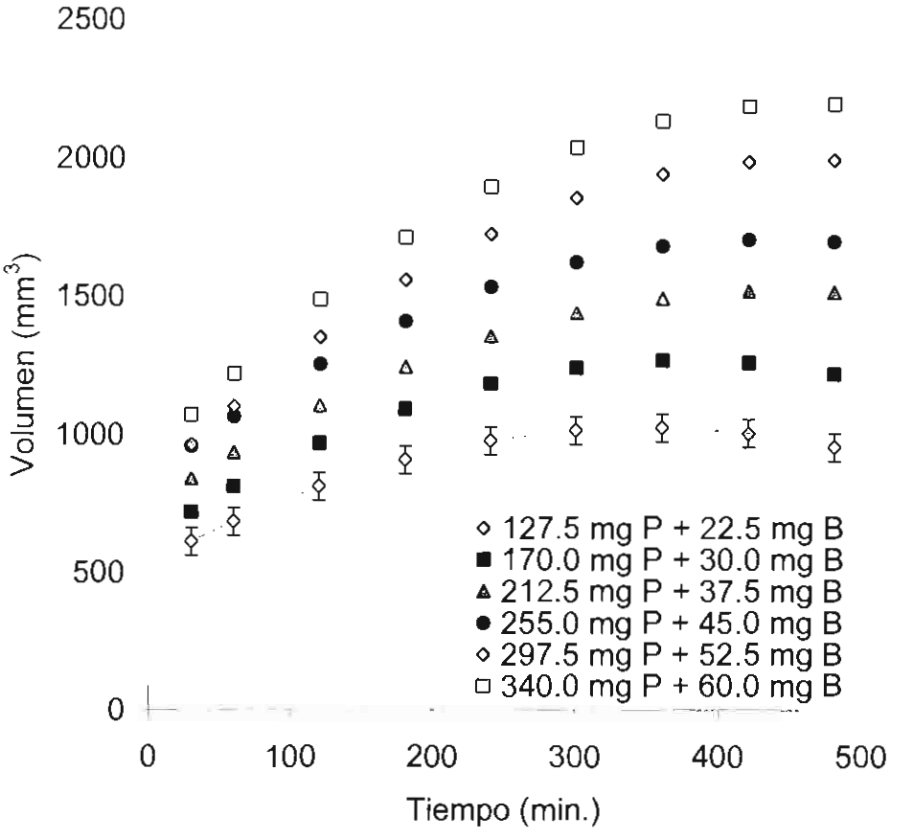


Figura 33. *Cinética de hidratación de matrices de 50 mg de captopril con $NaHCO_3$, Pc = 55 MPa. Se presentan los valores calculados a partir de la regresión de los datos experimentales y el error típico para la formulación de 127.5 mg de polímero (P) + 22.5 mg de $NaHCO_3$ (B).*

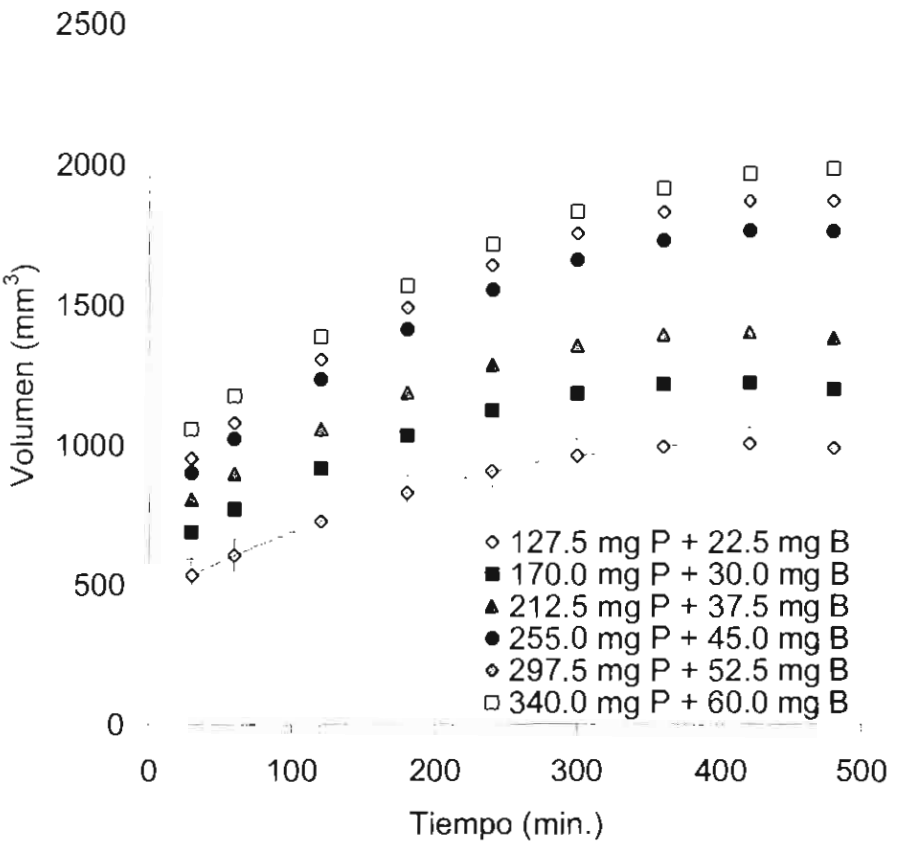


Figura 34. *Cinética de hidratación de matrices de 50 mg de captopril con $NaHCO_3$, Pc = 165 MPa. Se presentan los valores calculados a partir de la regresión de los datos experimentales y el error típico para la formulación de 127.5 mg de polímero (P) + 22.5 mg de $NaHCO_3$ (B).*

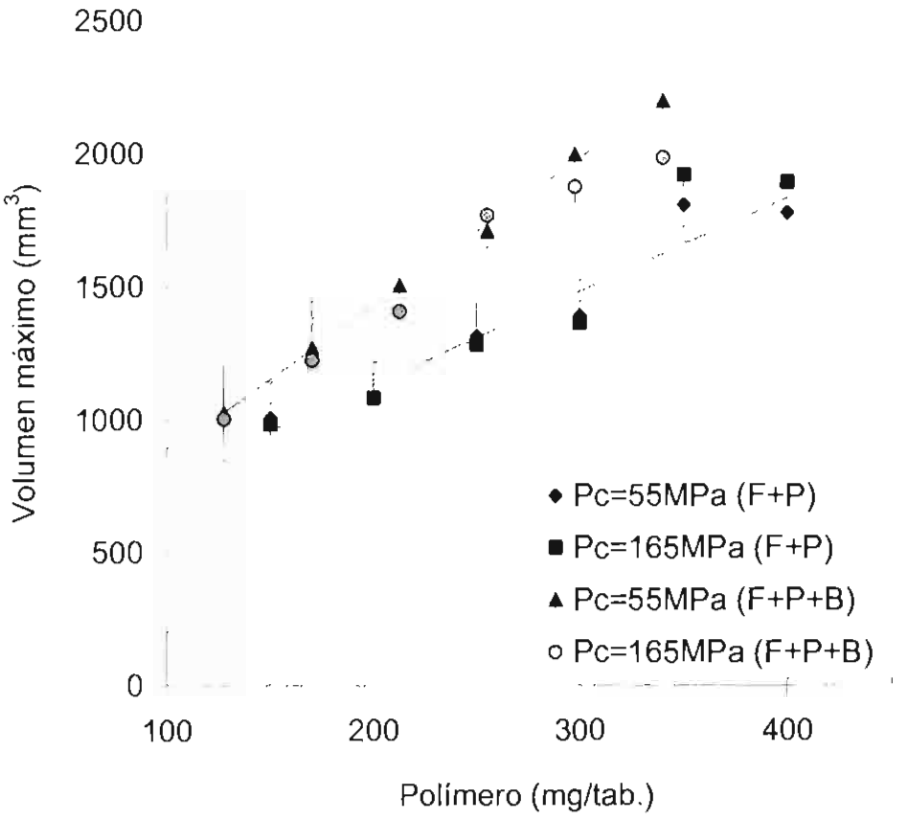


Figura 35. *Efecto de la proporción de polímero en presencia y ausencia de $NaHCO_3$ sobre el volumen máximo de hidratación de las matrices de captopril. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico. F: fármaco, P: polímero, B: $NaHCO_3$.*

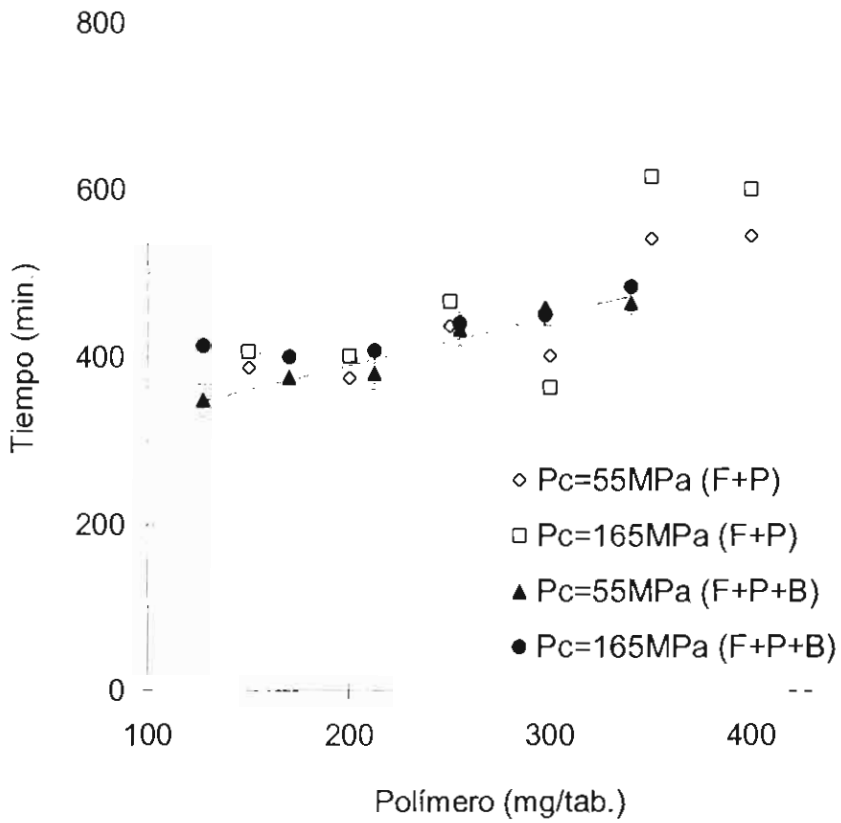


Figura 36. *Efecto de la proporción de polímero en presencia y ausencia de $NaHCO_3$ sobre el tiempo para alcanzar el volumen máximo de las matrices de captopril. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico. F: fármaco, P: polímero, B: $NaHCO_3$.*

c) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ácido ascórbico

Todas las matrices poliméricas que contienen ácido ascórbico y que se comprimieron a 55 MPa se mantuvieron flotando en la superficie del medio 8 horas (480 min.). Sin embargo, las matrices que se comprimieron a 165 MPa no flotaron. Como ya se comentó, las tabletas que se comprimieron a menor presión son más porosas que las tabletas que se comprimieron a mayor presión. Figura 37.

En las figuras 38 y 39 se observa el cambio en el volumen de hidratación de matrices con ácido ascórbico, a dos presiones de compactación diferentes. Las matrices que contienen ácido ascórbico alcanzan un mayor volumen en un tiempo similar a las que no lo contienen, esto se debe inicialmente a que las matrices son más grandes (12.8 mm) que las que no contienen antioxidante (11.0 mm). Ninguna de las formulaciones elaboradas y comprimidas a ambas presiones, 55 y 165, MPa logran alcanzar su volumen máximo en el periodo de tiempo estudiado de ocho horas. Conforme aumenta el tamaño de las matrices se obtienen volúmenes mayores de las mismas, sin embargo, no hay una diferencia significativa entre los volúmenes de cada formulación; tampoco la presión de compactación parece afectar esta característica lo cual se aprecia al graficar el error típico para cada una, figuras 40 y 41.

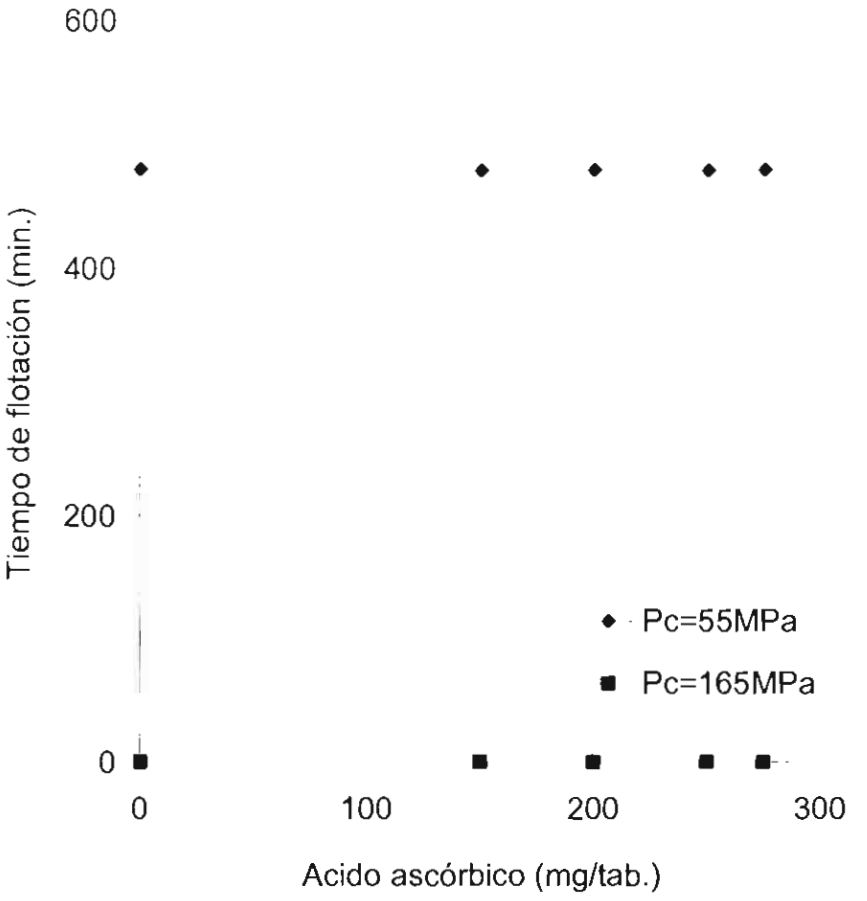


Figura 37. *Tiempo de flotación de matrices de 50 mg de captopril, 400 mg de polímero y ácido ascórbico, comprimidas a dos presiones diferentes.*

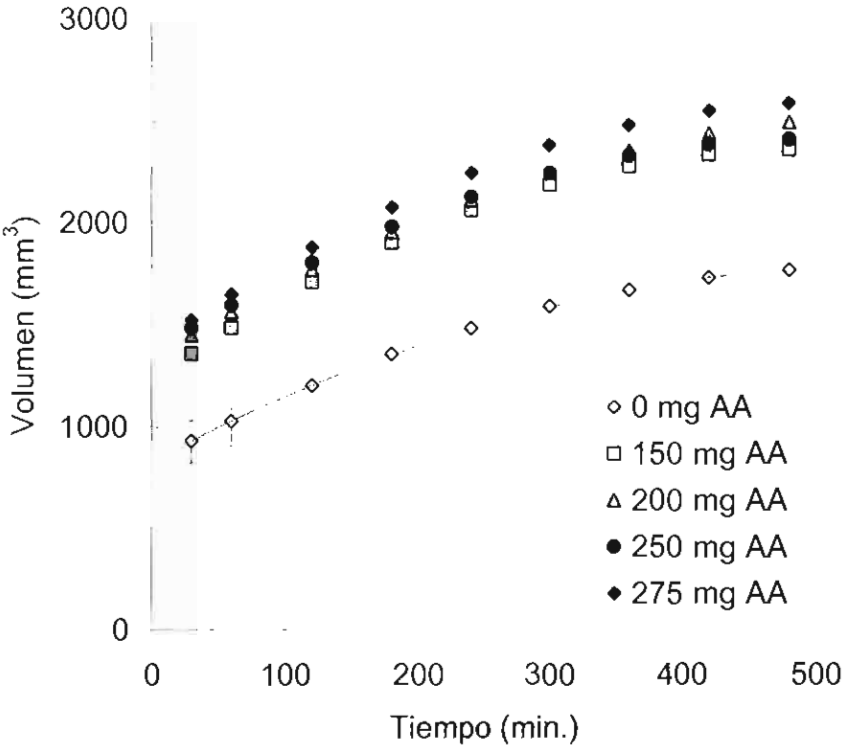


Figura 38. *Cinética de hidratación de matrices de 50 mg de captopril, 400 mg de polímero y ácido ascórbico (AA), Pc = 55 MPa. Se presenta el error típico de los datos experimentales de la formulación de 0 mg de ácido ascórbico. Para todas las formulaciones se presentan los valores calculados a partir de la regresión de los datos experimentales.*

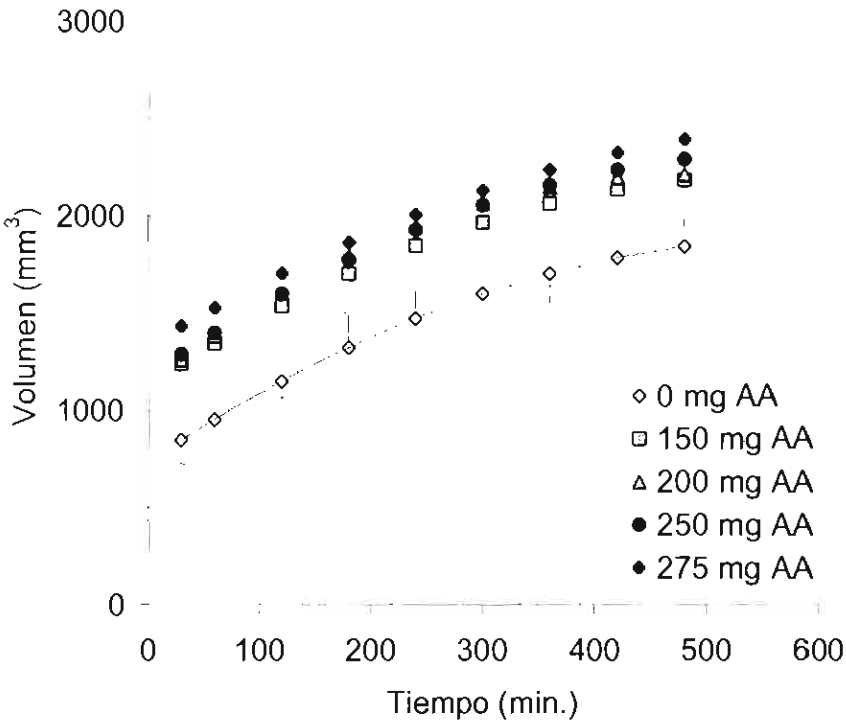


Figura 39. Cinética de hidratación de matrices de 50 mg de captopril, 400 mg de polímero y ácido ascórbico (AA), Pc = 165 MPa. Se presenta el error típico de los datos experimentales de la formulación de 0 mg de ácido ascórbico. Para todas las formulaciones se presentan los valores calculados a partir de la regresión de los datos experimentales.

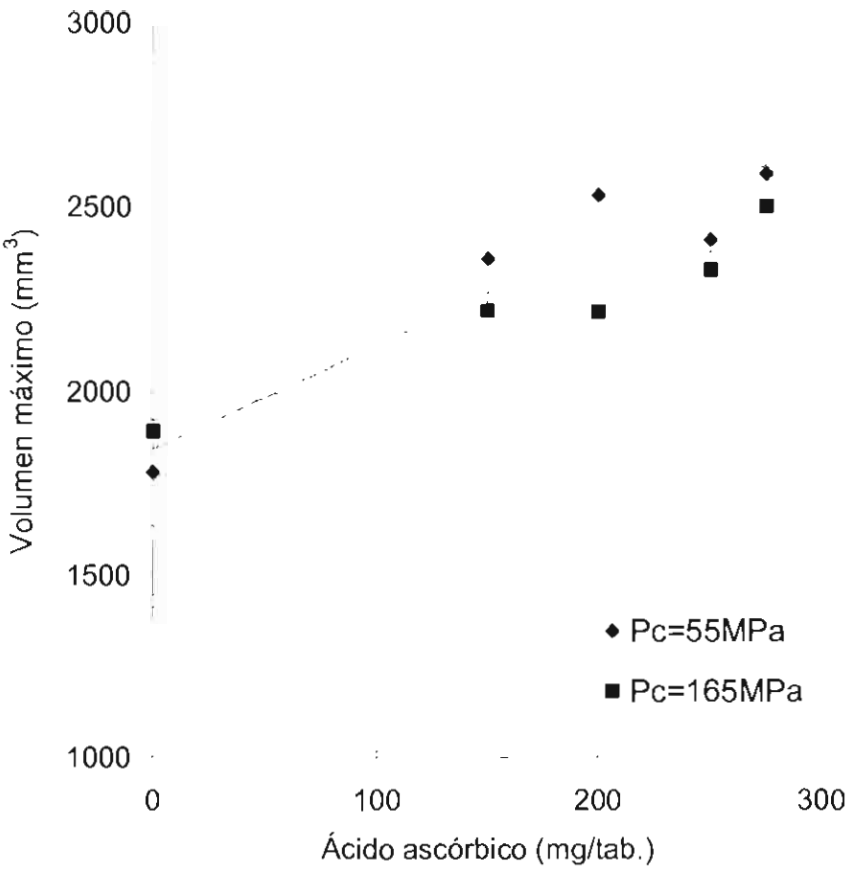


Figura 40. *Efecto de la proporción de ácido ascórbico sobre el volumen máximo de hidratación de las matrices de captopril. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

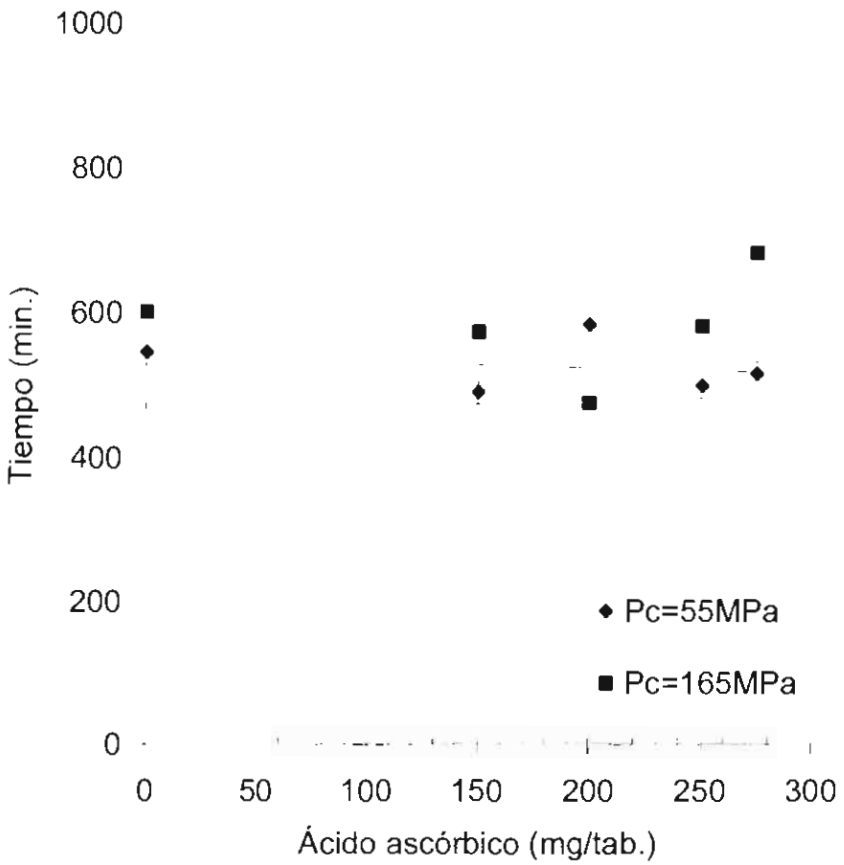


Figura 41. *Efecto de la proporción de ácido ascórbico sobre el tiempo para alcanzar el volumen máximo de hidratación de las matrices de captopril. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

d) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ascorbato de sodio y bicarbonato de sodio

Las matrices poliméricas que contienen ascorbato de sodio y bicarbonato y que se comprimieron a 55 y 165 MPa se mantuvieron flotando en la superficie del medio 8 horas (480 min.), por las burbujas de gas formado en la reacción del bicarbonato con el medio de disolución ácido. En esta formulación, la formación de las burbujas de gas fue mayor que en la formulación anterior, las burbujas llegaban a levantar las capas de gel de las matrices y en algunos casos las desprendían de los bordes de las mismas. Ver figuras 42.

En las figuras 43 y 44 se observa el cambio en el volumen de hidratación de matrices con ascorbato de sodio y bicarbonato, a dos presiones de compactación diferentes. En ambas figuras se puede apreciar que las tabletas alcanzan sus volúmenes máximos antes de las ocho horas que duró el estudio. Al comparar el volumen máximo de hidratación de las matrices que contienen bicarbonato con las que contienen bicarbonato y ascorbato de sodio, no se observa una diferencia clara en los volúmenes alcanzados por las matrices que incluyen el antioxidante y las que no. Graficando el error típico en estas figuras se corrobora lo mencionado anteriormente. Esto se debe posiblemente a que al disminuir la proporción polímero/ascorbato de sodio las matrices presentan menor consistencia, hay mayor relajación y se favorece la erosión.

Como ya se mencionó anteriormente, la presencia de partículas sólidas en la capa de gel de las matrices reducen su resistencia a la erosión y se considera que las burbujas de gas producen un efecto similar. [76]

La figura 45 muestra que al disminuir la proporción polímero/ascorbato de sodio, los volúmenes máximos de hidratación de las formulaciones no parecen ser muy diferentes entre cada formulación, además, conforme disminuye dicha proporción se requiere menor tiempo (figura 46) para alcanzar los volúmenes máximos de las matrices. Sin embargo, el tiempo para alcanzar

los volúmenes máximos de hidratación es similar entre todas las formulaciones comprimidas a una misma presión, excepto para la formulación que no contiene antioxidante y que se comprimió a 55 MPa, en este caso las tabletas requieren más tiempo para alcanzar su volumen máximo.

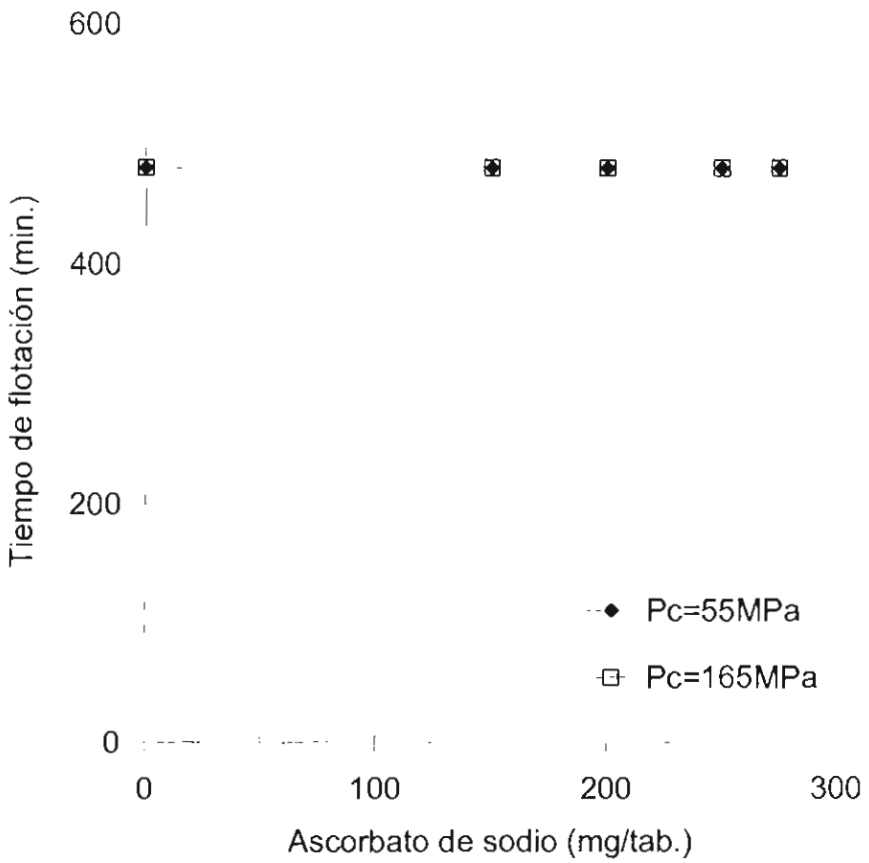


Figura 42. *Tiempo de flotación de matrices de 50 mg de captopril, 340 mg de polímero, 60 mg de $NaHCO_3$ y ascorbato de sodio, comprimidas a dos presiones diferentes. Se presentan los datos experimentales con la línea de regresión.*

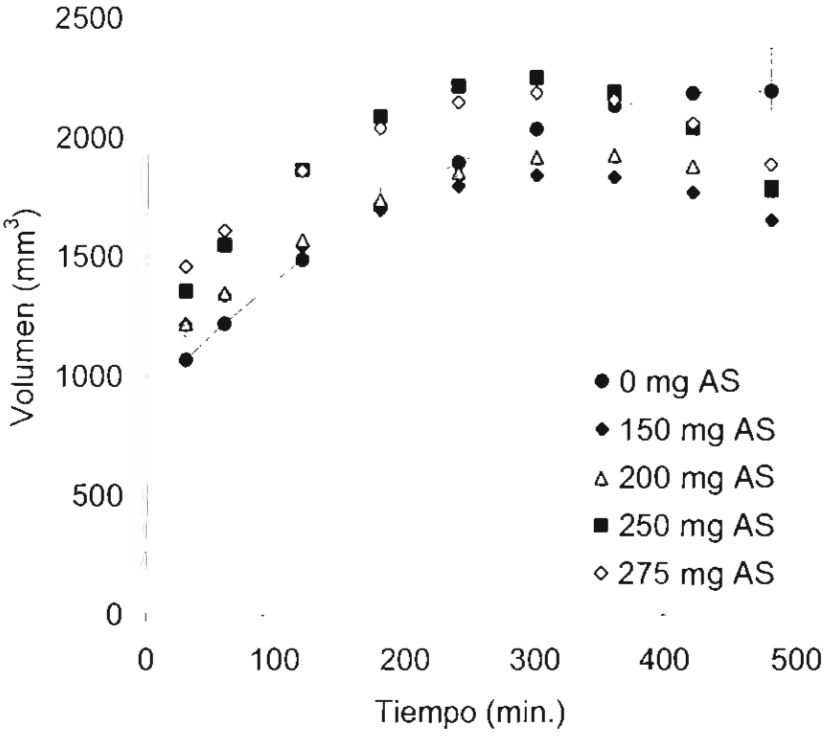


Figura 43. *Cinética de hidratación de matrices de 50 mg de captopril, 340 mg de polímero, 60 mg de $NaHCO_3$ y ascorbato de sodio (AS), Pc = 55 MPa. Se presenta el error típico de los datos experimentales de la formulación de 0 mg de ascorbato de sodio. Para todas las formulaciones se presentan los valores calculados a partir de la regresión de los datos experimentales.*

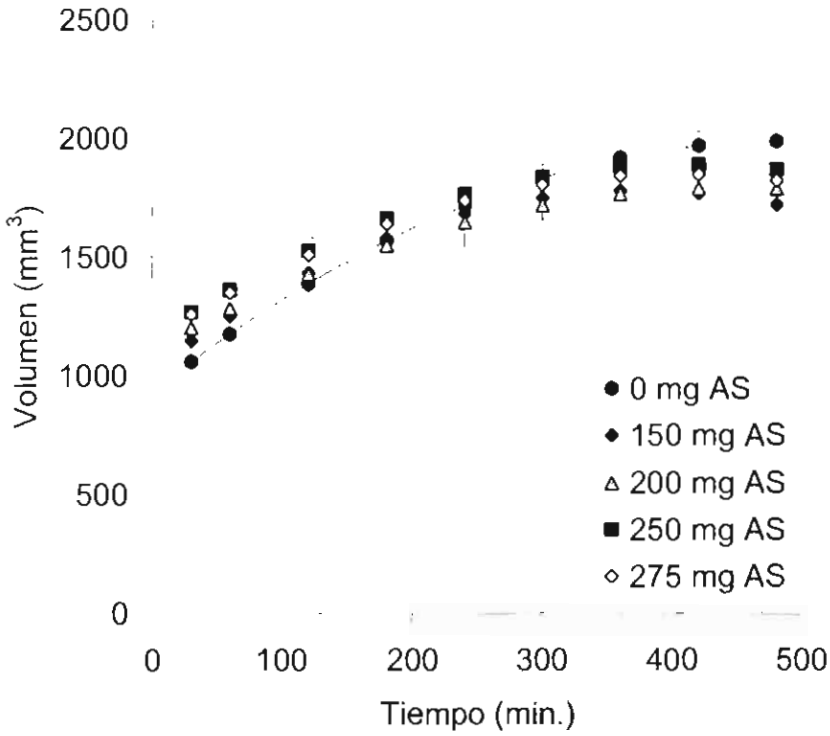


Figura 44. *Cinética de hidratación de matrices de 50 mg de captopril, 340 mg de polímero, 60 mg de $NaHCO_3$ y ascorbato de sodio (AS), Pc = 165 MPa. Se presenta el error típico de los datos experimentales de la formulación de 0 mg de ascorbato de sodio. Para todas las formulaciones se presentan los valores calculados a partir de la regresión de los datos experimentales.*

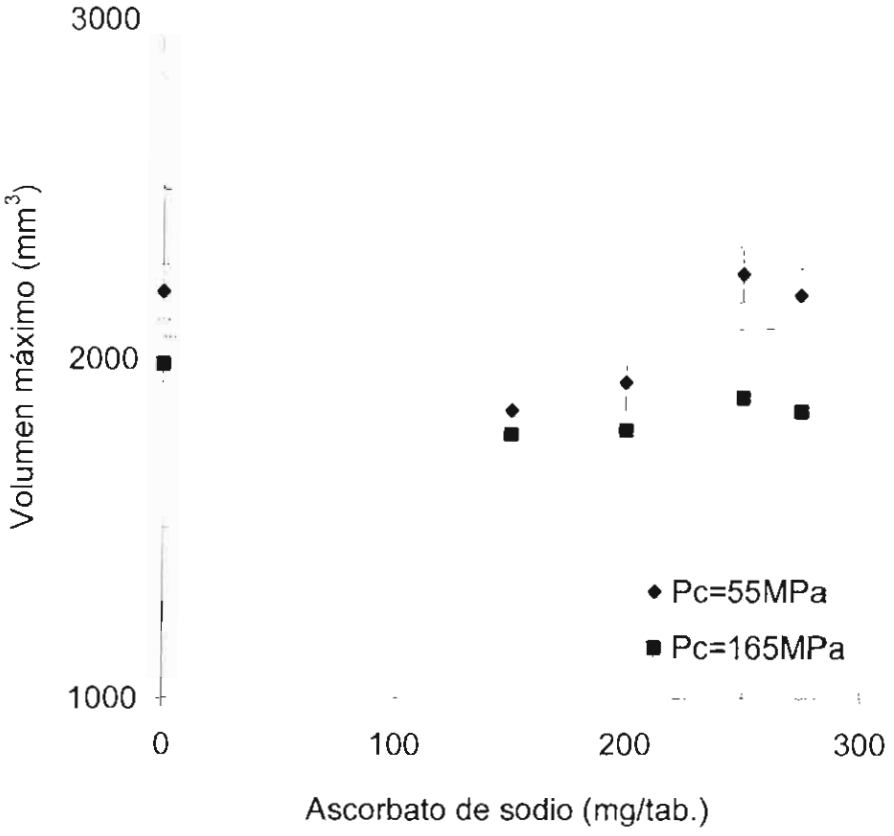


Figura 45. *Efecto de la proporción de ascorbato de sodio sobre el volumen máximo de hidratación de las matrices de captopril. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

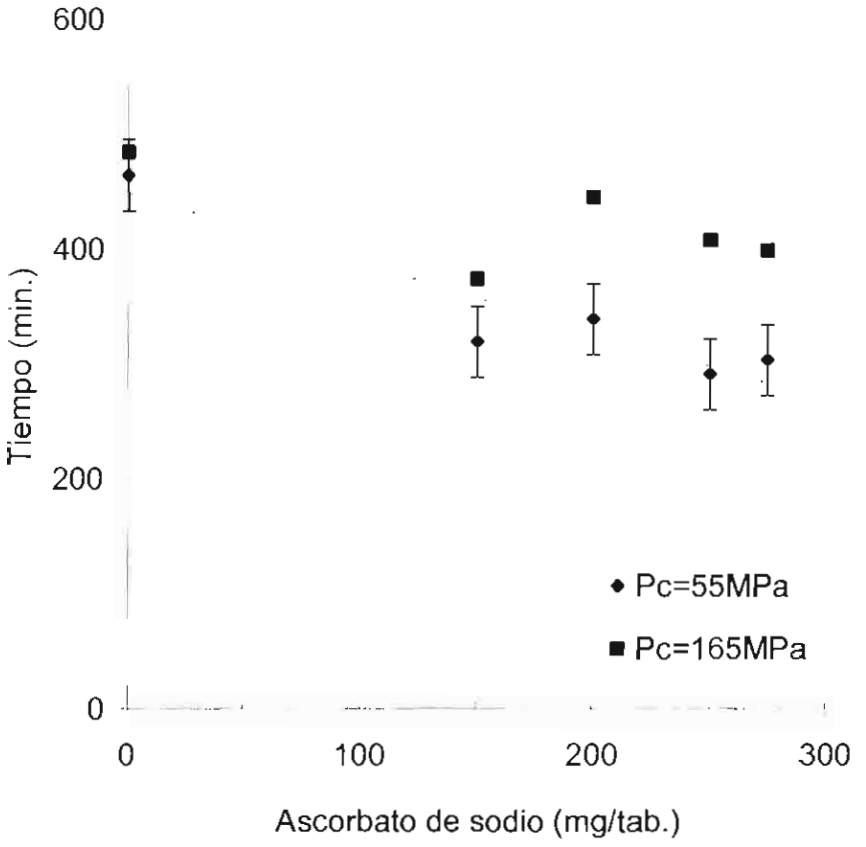


Figura 46. *Efecto de la proporción de ascorbato de sodio sobre el tiempo para alcanzar el volumen máximo de hidratación de las matrices de captopril. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

8.2.2. Densidad de las matrices

a) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose

La figura 47 muestra que al aumentar la proporción de polímero en las matrices aumenta la densidad de las mismas. Las matrices que se comprimieron a mayor presión (165 MPa) son más densas que las que se comprimieron a menor presión (55 MPa). En ambos casos la densidad de las tabletas es menor a 1.00 g/cm^3. A pesar del valor de la densidad menor a la unidad, en los estudios de flotabilidad solo flotaron las tabletas comprimidas a 55 MPa. Para las tabletas comprimidas a 55 MPa se tienen valores promedio de densidad de 0.75 a 0.84 g/cm^3 y para las que se comprimieron a 165 MPa se tienen valores de 0.76 – 0.86 g/cm^3.

b) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose y bicarbonato de sodio

La figura 48 muestra que las matrices que contienen bicarbonato son menos densas que las que no lo contienen y no se aprecia en ellas un aumento en la densidad conforme se cambia la proporción de polímero. Todas las matrices comprimidas a ambas presiones presentan valores de densidad menor a 1.00 g/cm^3 y en este caso todas las matrices flotaron. Para las tabletas comprimidas a 55 MPa se tienen valores promedio de densidad de 0.72 a 0.77 g/cm^3 y para las que se comprimieron a 165 MPa se tienen valores de 0.74 – 0.79 g/cm^3.

c) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ácido ascórbico

La figura 49 muestra que al disminuir la proporción de la mezcla polímero/ácido ascórbico aumenta la densidad de las matrices comprimidas a ambas presiones (55 y 165 MPa), aunque no de manera significativa, sin

embargo, la densidad de las tabletas comprimidas a menor presión es menor debido a lo que se ha mencionado a anteriormente, son más porosas. En ambos casos la densidad de las tabletas es menor a 1.00 g/cm^3. En los estudios de flotabilidad solamente flotaron en la superficie del medio las tabletas comprimidas a menor presión. Para las tabletas comprimidas a 55 MPa se tienen valores promedio de densidad de 0.82 a 0.84 g/cm^3 y para las que se comprimieron a 165 MPa se tienen valores de 0.89 – 0.91 g/cm^3.

d) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ascorbato de sodio y bicarbonato de sodio

La figura 50 muestra que al disminuir la proporción de la mezcla polímero/ascorbato de sodio en las matrices disminuye la densidad de las mismas cuando fueron comprimidas a 55 MPa, de manera ligeramente significativa; esto debido a que a las matrices se les sustituyó 15% de la masa del polímero por bicarbonato, el cual reacciona con el medio y forma gas disminuyendo la densidad de las matrices. Por el contrario, cuando las matrices contienen ácido ascórbico y se disminuye la proporción polímero/ácido ascórbico aumenta la densidad de las matrices comprimidas a la misma presión. En ambos casos la densidad de las tabletas comprimidas a menor presión es menor debido a lo que se ha mencionado, son más porosas, conservan mayor cantidad de aire en su interior y disminuyen la densidad del aglomerado. Todas las formulaciones elaboradas presentan una densidad menor a 1.00 g/cm^3. Al igual que las matrices que contienen polímero – ácido ascórbico y polímero – bicarbonato, las tabletas con polímero – ascorbato de sodio – bicarbonato flotaron durante todo el estudio de ocho horas (figura 46). Las tabletas comprimidas a 55 MPa presentaron valores promedio de densidad de 0.74 – 0.83 g/cm^3 y las que se comprimieron a 165 MPa tienen valores de 0.80 – 0.82 g/cm^3.

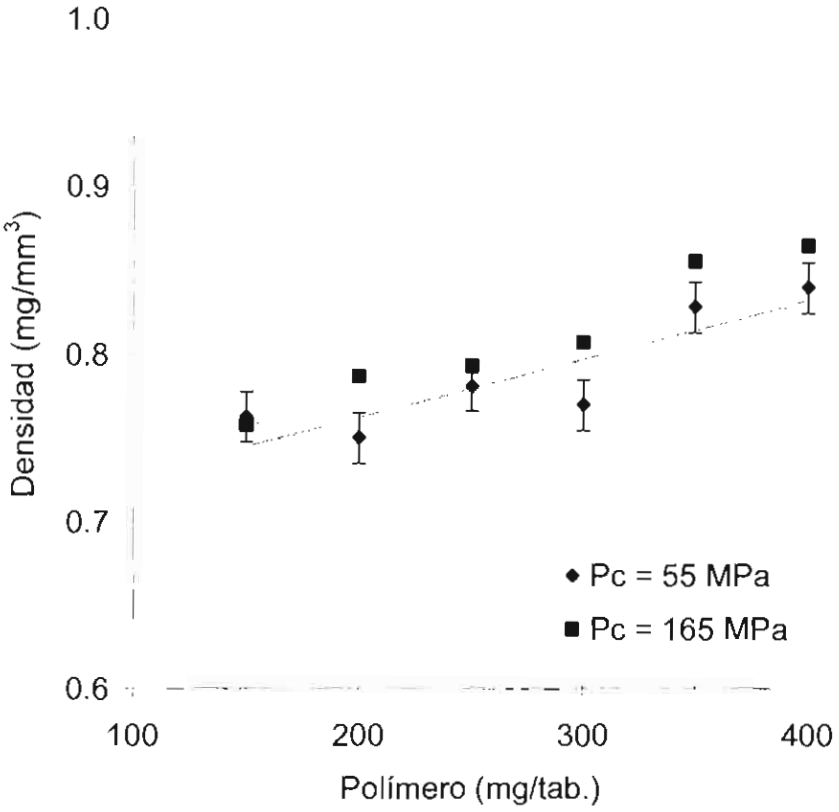


Figura 47. *Efecto de la proporción de polímero sobre la densidad de tabletas de 50 mg de captopril y polímero, de 11.0 mm. Los resultados son el promedio de tres repeticiones. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

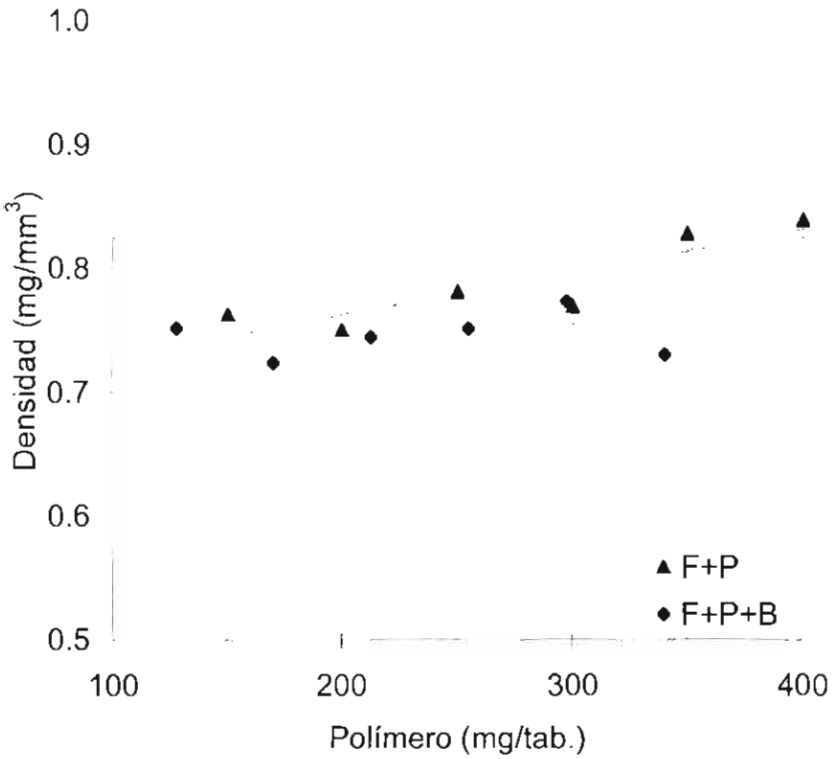


Figura 48. *Efecto de la proporción de polímero sobre la densidad promedio de tabletas de 50 mg de captopril y polímero con o sin* $NaHCO_3$ *de 11.0 mm. Pc = 55 MPa. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico. F: fármaco, P: polímero, B:* $NaHCO_3$.

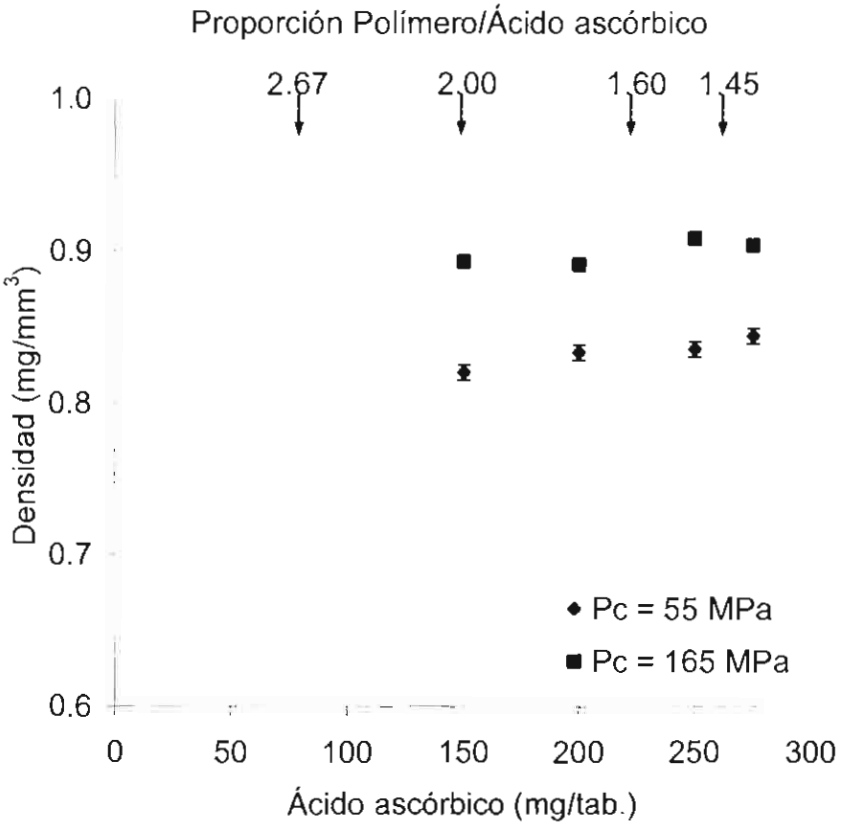


Figura 49. *Efecto de la proporción polímero/ácido ascórbico sobre la densidad promedio de tabletas de 50 mg de captopril y 400 mg de polímero, de 12.8 mm. Se presentan los datos experimentales con la línea de regresión y el error típico.*

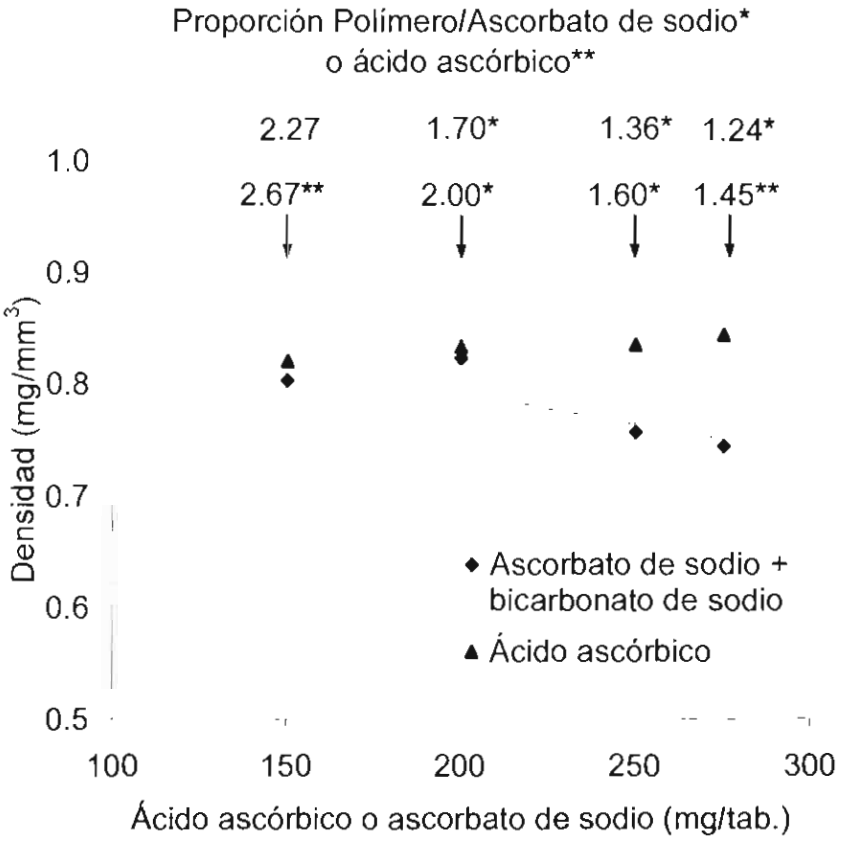


Figura 50. *Efecto de la proporción de polímero/ascorbato de sodio o ácido ascórbico sobre la densidad promedio de tabletas de 50 mg de captopril y polímero, con o sin* $NaHCO_3$ *de 12.8 mm. Pc = 55 MPa. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

8.2.3. Liberación del fármaco

a) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose

Como se observa en las figuras 51 y 52, la presión de compactación no afecta el perfil de liberación del fármaco. Nur y Zhang también analizaron la influencia de la dureza sobre el perfil de liberación y concluyeron que no lo afecta.[3]

Para analizar la cinética de liberación del captopril desde las matrices, los datos obtenidos de la liberación *in vitro* se ajustaron a la ecuación de Korsmeyer y Peppas,[63, 64] la cual se describió en el marco teórico (página 28).

En la tabla 7 se muestran los parámetros que caracterizan las formulaciones con diferentes proporciones de polímero y comprimidas a dos presiones de compactación.

La cantidad de fármaco liberado se relaciona con la proporción del polímero, atribuyéndose esto a que aumenta la complejidad y la longitud de la vía de difusión. Al aumentar la proporción de polímero, disminuye el valor de la constante de liberación (k) y aumenta el del exponente indicativo del mecanismo de liberación (n), sin embargo, a partir de la cantidad de 350 mg de polímero parece que se presenta una tendencia contraria. Ver figuras 53 y 54. Si en las figuras se traza una línea de tendencia excluyendo el punto de 300 mg de polímero se aprecia mejor lo referido anteriormente. Además se observa que para la cantidad de 350 mg de polímero, n presenta el valor mayor y k el valor menor de entre todas las formulaciones elaboradas. Los valores de n obtenidos en estas formulaciones van desde 0.5951 – 0.7387, para las matrices comprimidas a 55MPa y de 0.6098 – 0.7421 para las que se comprimieron a 165 MPa, lo cual indica que el mecanismo de liberación del fármaco está regido por un comportamiento anómalo de difusión-relajación/erosión en ambos casos.

Rahman y colaboradores[77] elaboraron matrices de captopril con HPMC – K15M, PVP – K30 y carbopol – 934P y al ajustar sus datos de la liberación *in vitro* a la ecuación de Korsmeyer y Peppas concluyeron que la liberación del fármaco esta gobernada por difusión que sigue la ley de Fick (n = 0.3920). A la misma conclusión llegaron Nur y Zhang[3] con matrices de captopril que además contenían carbopol 934P, lactosa, estearato de magnesio y metocel K4MCR o metocel K15MCR (n = 0.4160 – 0.5100).

Los valores presentados en la columna titulada "probabilidad del modelo de regresión" indican, como su nombre lo dice, la posibilidad que hay de obtener los datos mostrados en la tabla con el modelo empleado, entre más pequeños sean los valores de dicha columna aumenta dicha probabilidad.

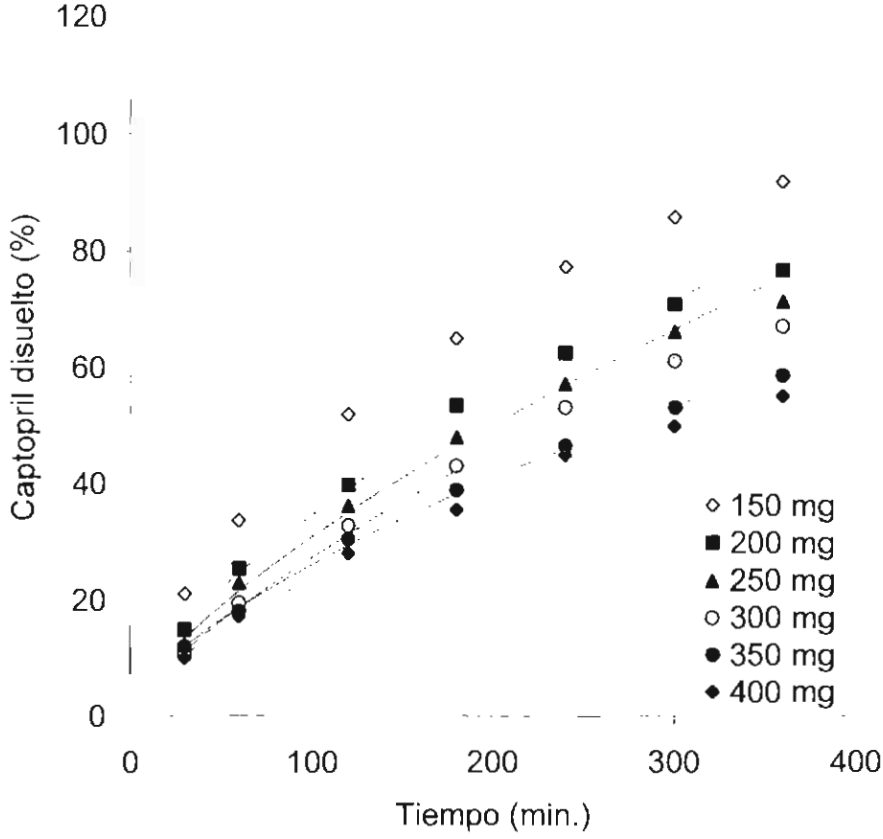


Figura 51. *Efecto de la proporción de polímero sobre el perfil de liberación de captopril desde matrices de 50 mg de fármaco y de 11.0 mm. Pc = 55 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

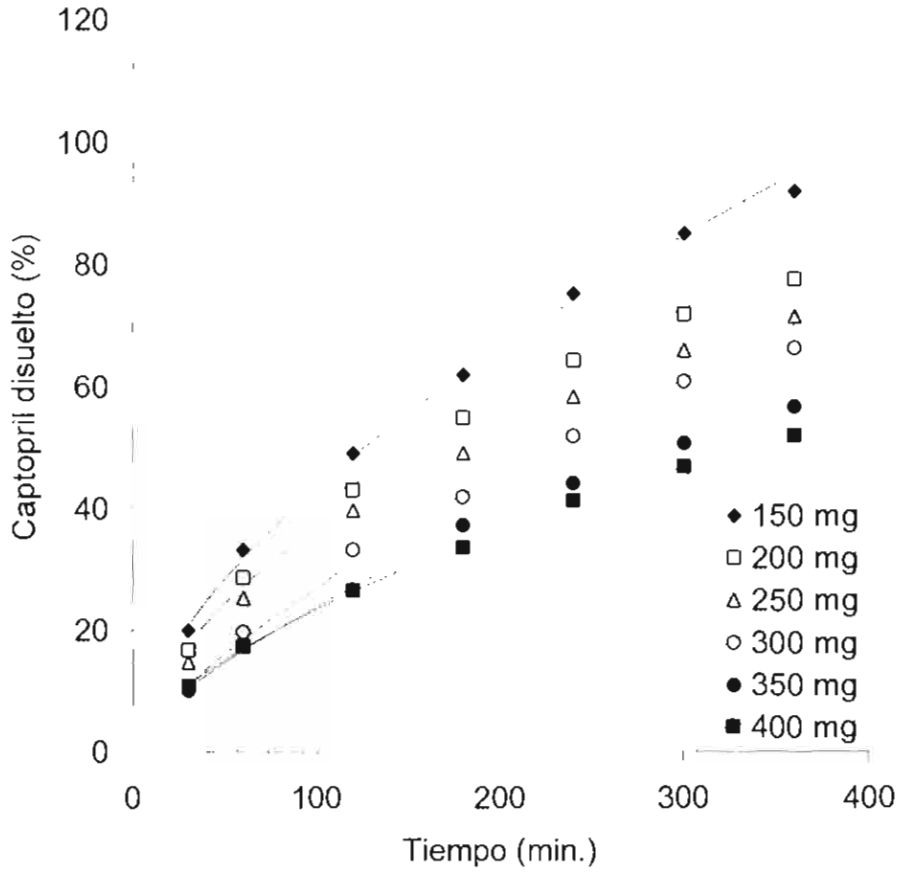


Figura 52. *Efecto de la proporción de polímero sobre el perfil de liberación de captopril desde matrices de 50 mg de fármaco y de 11.0 mm. Pc = 165 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

Tabla 7. *Parámetros de la regresión de tipo potencial de los perfiles de liberación de captopril desde matrices de metolose 90 SH 4000 SR y porcentaje de fármaco disuelto a las 6 horas.*

Polímero (mg/tab.)	Pc = 55 MPa					Pc = 165 MPa				
	n	k	r^2	Fármaco liberado a las 6h (%)	Probabilidad del modelo de regresión	n	k	r^2	Fármaco liberado a las 6h (%)	Probabilidad del modelo de regresión
150	0.5951	2.8971	0.9967	91.74	$8.877x10^{-5}$	0.6098	2.6164	0.9976	91.88	$3.108x10^{-5}$
200	0.6591	1.6641	0.9962	76.49	$5.613x10^{-5}$	0.6110	2.2313	0.9943	77.52	$8.572x10^{-5}$
250	0.6968	1.2478	0.9940	71.18	$4.057x10^{-5}$	0.6285	1.8495	0.9947	71.40	$6.653x10^{-5}$
300	0.7387	0.9115	0.9961	66.89	$2.024x10^{-5}$	0.7421	0.8868	0.9934	66.22	$2.159x10^{-5}$
350	0.6458	1.3368	0.9984	58.51	$1.912x10^{-5}$	0.6912	0.9907	0.9982	56.50	$1.191x10^{-5}$
400	0.6821	1.0322	0.9972	54.97	$2.736x10^{-5}$	0.6270	1.3106	0.9994	51.91	$1.039x10^{-5}$

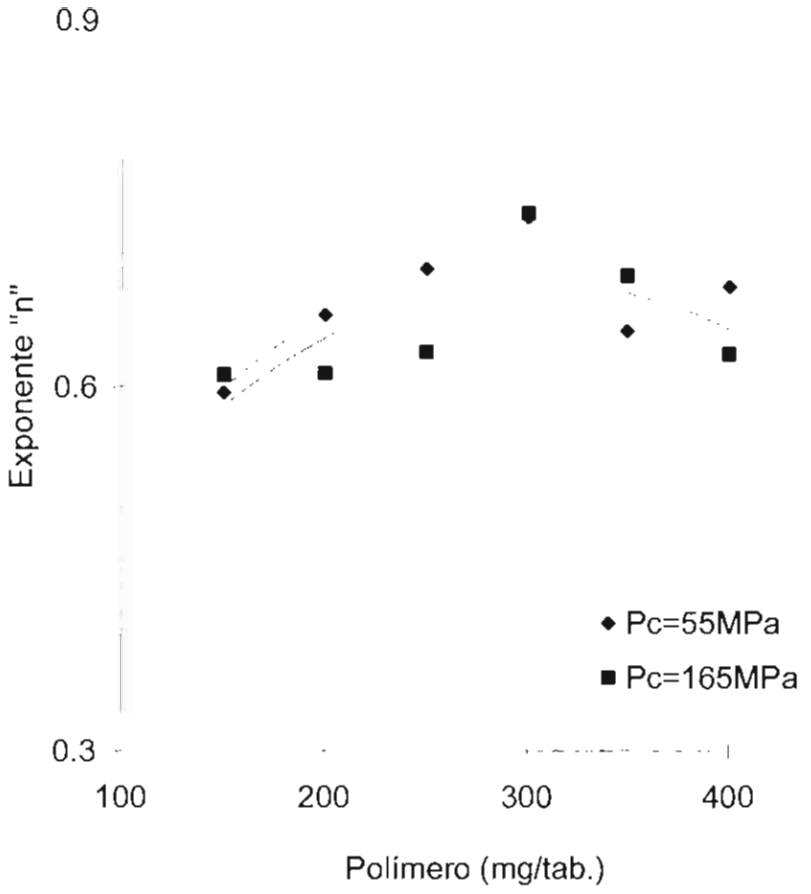


Figura 53. Efecto de la proporción de metolose sobre el exponente indicativo del mecanismo de liberación (n) de captopril. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.

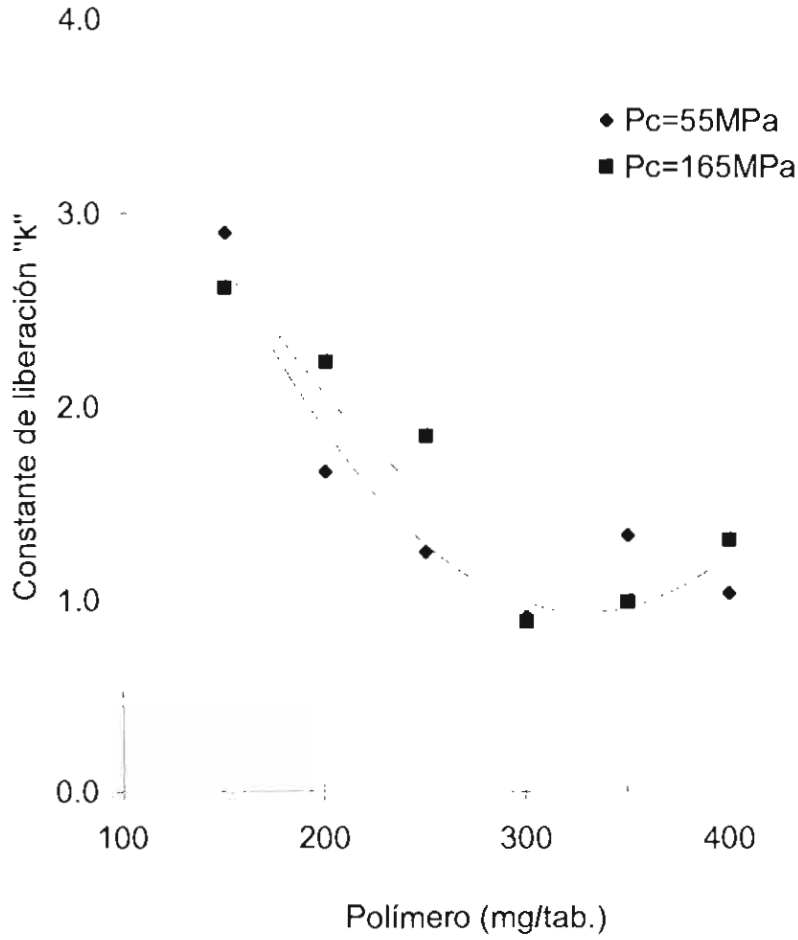


Figura 54. *Efecto de la proporción de metolose sobre la constante de liberación (k) de captopril. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

b) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de metolose y bicarbonato de sodio

Como se observa en las figuras 55 y 56 la presión de compactación de las tabletas no afecta el perfil de liberación del fármaco, estos datos confirman los obtenidos con las matrices elaboradas sin bicarbonato.

El análisis de la cinética de liberación del captopril desde las matrices, se realizó ajustando los datos obtenidos de la liberación *in vitro* a la ecuación de Korsmeyer y Peppas.[63, 64]

En la tabla 8 se presentan los parámetros que caracterizan las formulaciones elaboradas, comprimidas a dos presiones.

La cantidad de fármaco liberado esta relacionado con el tamaño de la matriz, debido a que aumenta la complejidad y la longitud de la vía de difusión. Cuando aumenta el tamaño de la matriz, disminuye el valor de la constante de liberación (k) y aumenta el del exponente indicativo del mecanismo de liberación (n). Este efecto se observa tanto en las matrices que contienen bicarbonato como en las que no lo contienen. Ver figuras 57 y 58. En estas figuras, al trazar la línea de tendencia para las formulaciones sin bicarbonato se excluyó el punto de 300 mg de polímero, para apreciar mejor la influencia de éste en la liberación del fármaco. Los valores de n obtenidos en estas formulaciones van desde 0.5865 – 0.6745, para las matrices comprimidas a 55MPa y de 0.5911 – 0.6525 para las que se comprimieron a 165 MPa, indicando que el mecanismo de liberación del fármaco está regido por un comportamiento anómalo de difusión-relajación/erosión en ambos casos.

El exponente indicativo del mecanismo de liberación cambió poco en las matrices elaboradas con bicarbonato comparadas con las que no lo contienen. Sin embargo, la constante de liberación cambia más claramente. En términos generales, la cantidad liberada de fármaco parece ser menor cuando está

presente el bicarbonato en las formulaciones y también parece ser menor en las matrices comprimidas a menor presión, aunque realmente el efecto de la presión no es muy claro. Este efecto se puede atribuir a la formación de burbujas de gas formadas en la reacción del bicarbonato con el medio de disolución y por la presencia de mayor cantidad de aire en el interior de las tabletas comprimidas a menor presión, figura 59.

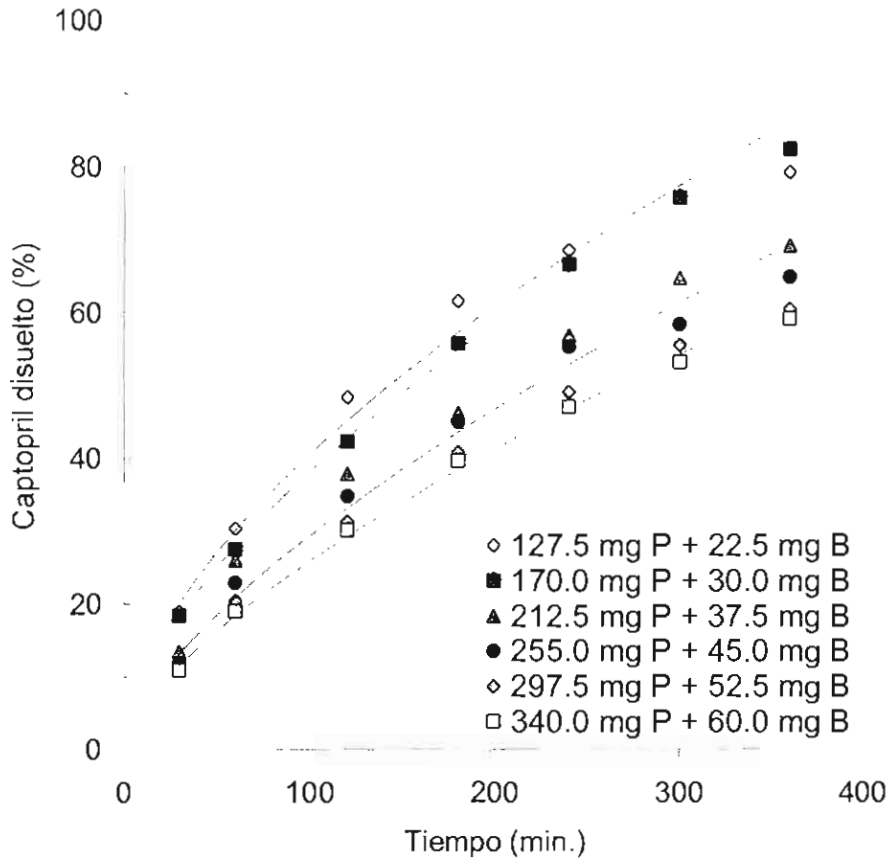


Figura 55. *Efecto de la adición de $NaHCO_3$ sobre el perfil de liberación de captopril desde matrices de 50 mg de fármaco y de 11.0 mm, Pc = 55 MPa. P: polímero, B: $NaHCO_3$.*

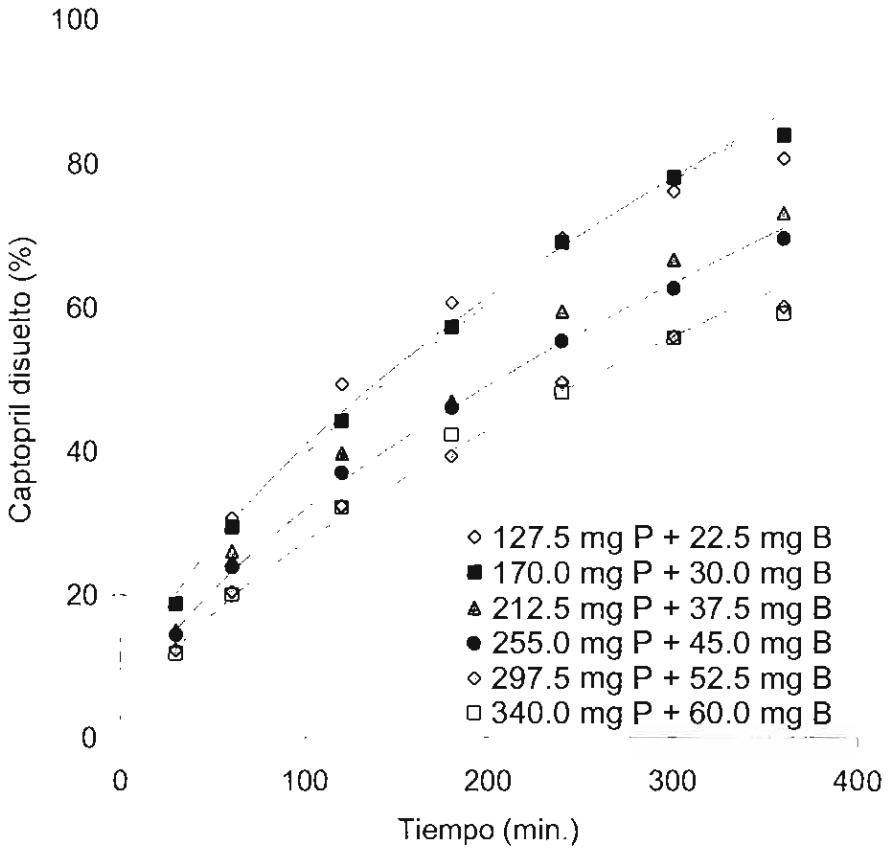


Figura 56. *Efecto de la adición de $NaHCO_3$ sobre el perfil de liberación de captopril desde matrices de 50 mg de fármaco y de 11.0 mm, Pc = 165 Mpa. P: polímero, B: $NaHCO_3$.*

Tabla 8. *Parámetros de la regresión de tipo potencial de los perfiles de liberación de captopril desde matrices de metolose 90 SH 4000 SR con $NaHCO_3$ y porcentaje de fármaco disuelto a las 6 horas.*

Polímero/ Bicarbonato (mg/tab.)	Pc = 55 MPa					Pc = 165 MPa				
	n	k	r^2	Fármaco liberado a las 6h (%)	Probabilidad del modelo de regresión	n	k	r^2	Fármaco liberado a las 6h (%)	Probabilidad del modelo de regresión
127.5/22.5	0.5865	2.7290	0.9881	79.22	$4.287x10^{-4}$	0.5911	2.6822	0.9886	80.69	$3.401x10^{-4}$
170.0/30.0	0.6152	2.2501	0.9992	82.35	$1.864x10^{-5}$	0.6110	2.3768	0.9989	83.93	$3.180x10^{-5}$
212.5/37.5	0.6383	1.7047	0.9860	69.20	$7.390x10^{-5}$	0.6241	1.9090	0.9940	73.16	$3.490x10^{-5}$
255.0/45.0	0.6707	1.3399	0.9859	64.94	$1.475x10^{-4}$	0.6253	1.7821	0.9978	69.60	$2.456x10^{-5}$
297.5/52.5	0.6735	1.2091	0.9936	60.49	$4.564x10^{-5}$	0.6414	1.4372	0.9967	60.13	$3.895x10^{-5}$
340.0/60.0	0.6745	1.1594	0.9967	59.16	$3.110x10^{-5}$	0.6525	1.3548	0.9944	59.26	$9.390x10^{-5}$

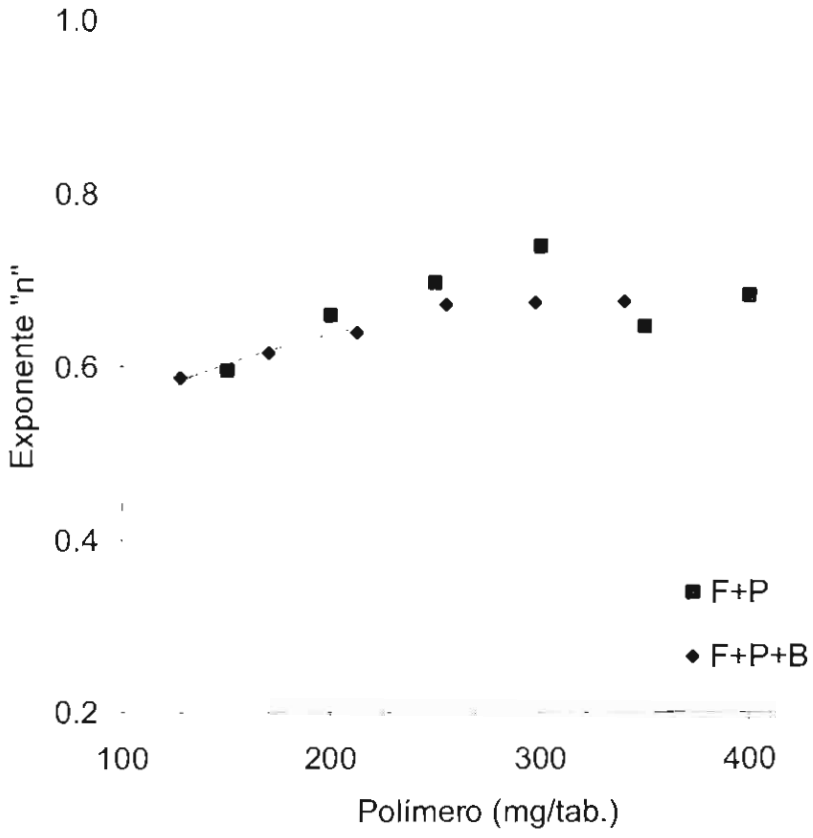


Figura 57. *Efecto de la proporción de polímero en presencia y ausencia de $NaHCO_3$, sobre el exponente indicativo del mecanismo de liberación (n) de captopril, Pc=55 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones. F: fármaco, P: polímero, B: $NaHCO_3$.*

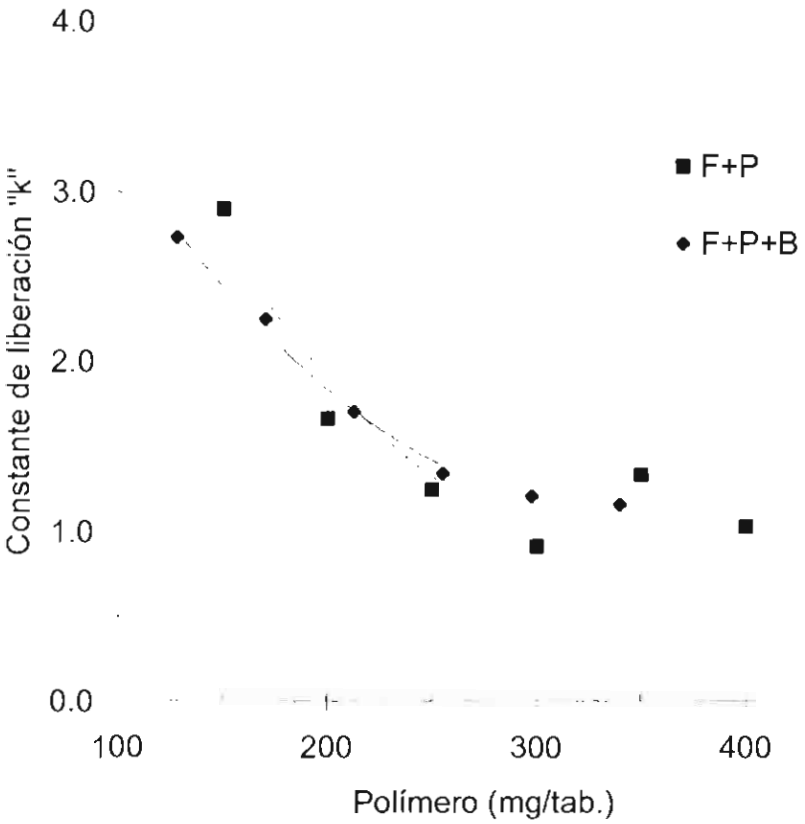


Figura 58. *Efecto de la proporción de polímero en presencia y ausencia de $NaHCO_3$, sobre la constante de liberación (k) de captopril, Pc = 55 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones. F: fármaco, P: polímero, B: $NaHCO_3$.*

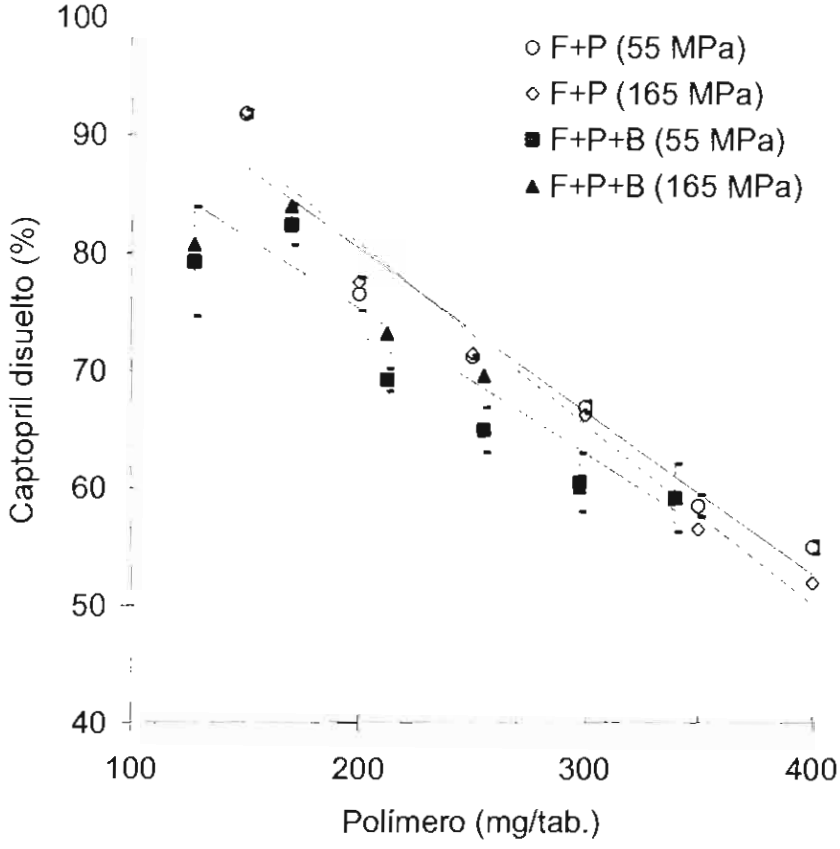


Figura 59. *Efecto de la proporción de polímero en presencia y ausencia de $NaHCO_3$ sobre la cantidad liberada de captopril a las 6 h, desde matrices de 11.0 mm. Los resultados son el promedio de tres repeticiones. F: fármaco, P: polímero, B: $NaHCO_3$.*

c) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ácido ascórbico

Las figuras 60 y 61 muestran que la presión de compactación de las tabletas no afecta el perfil de liberación del fármaco, estos datos confirman los obtenidos con las matrices poliméricas elaboradas con y sin bicarbonato.

La figura 62 muestra los datos de la liberación del fármaco a la mitad del estudio de disolución (240 min.) en matrices comprimidas a 55 y 165 MPa, al disminuir la proporción polímero/ácido ascórbico hay una tendencia hacia el aumento en la liberación del fármaco, aunque las diferencias parecen no ser significativas en la cantidad liberada por las distintas formulaciones. Las matrices comprimidas a menor presión liberan mayor cantidad de fármaco, debido quizá a que son más porosas y la cohesión es menor.

El análisis de la cinética de liberación del captopril desde las matrices, se realizó ajustando los datos obtenidos de la liberación *in vitro* a la ecuación de Korsmeyer y Peppas.[63, 64]

En la tabla 9 se presentan los parámetros que caracterizan las formulaciones elaboradas, comprimidas a dos presiones.

La cantidad de fármaco liberado se relaciona con la proporción polímero/ácido ascórbico en las matrices, atribuyéndose esto a que una mayor proporción de polímero disminuye la complejidad de la vía de difusión. Como en las formulaciones anteriores, al disminuir la proporción polímero/ácido ascórbico, aumenta el valor de la constante de liberación (k) y disminuye el del exponente indicativo del mecanismo de liberación (n). A pesar de esta clara tendencia, el error típico tanto para la constante así como para el exponente parece no mostrar una diferencia significativa entre los valores de cada formulación. Ver figuras 63 y 64. Los valores de n obtenidos en estas formulaciones van desde 0.5785 – 0.6821, para las matrices comprimidas a

55MPa y de 0.6289 – 0.7909 para las que se comprimieron a 165 MPa, lo que indica que en ambas formulaciones el mecanismo de liberación del fármaco está regido por un comportamiento anómalo de difusión-relajación/erosión.

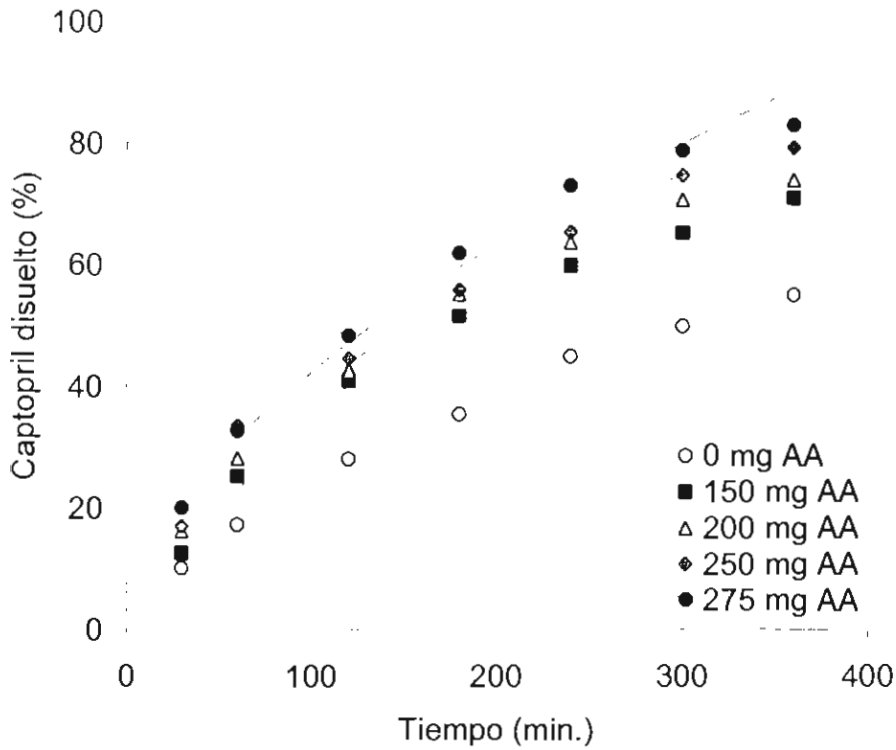


Figura 60. *Efecto de la adición de ácido ascórbico (AA) sobre el perfil de liberación de captopril desde matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero, de 12.8 mm. La matriz que no contiene ácido ascórbico es de 11.0 mm. Pc = 55 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

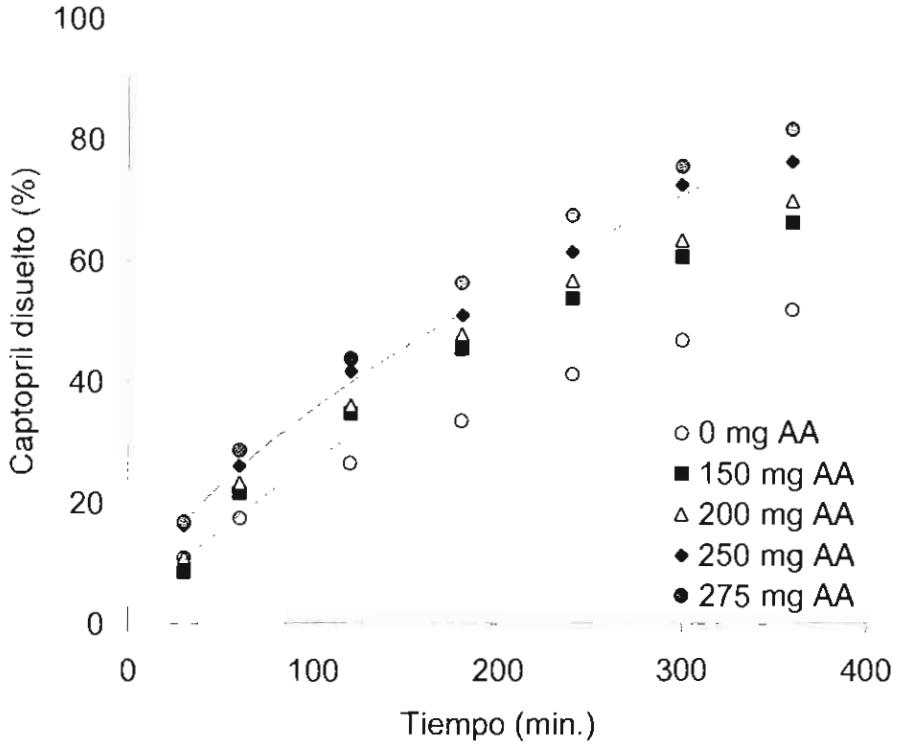


Figura 61. *Efecto de la adición de ácido ascórbico (AA) sobre el perfil de liberación de captopril desde matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero, de 12.8 mm. La matriz que no contiene ácido ascórbico es de 11.0 mm. Pc = 165 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

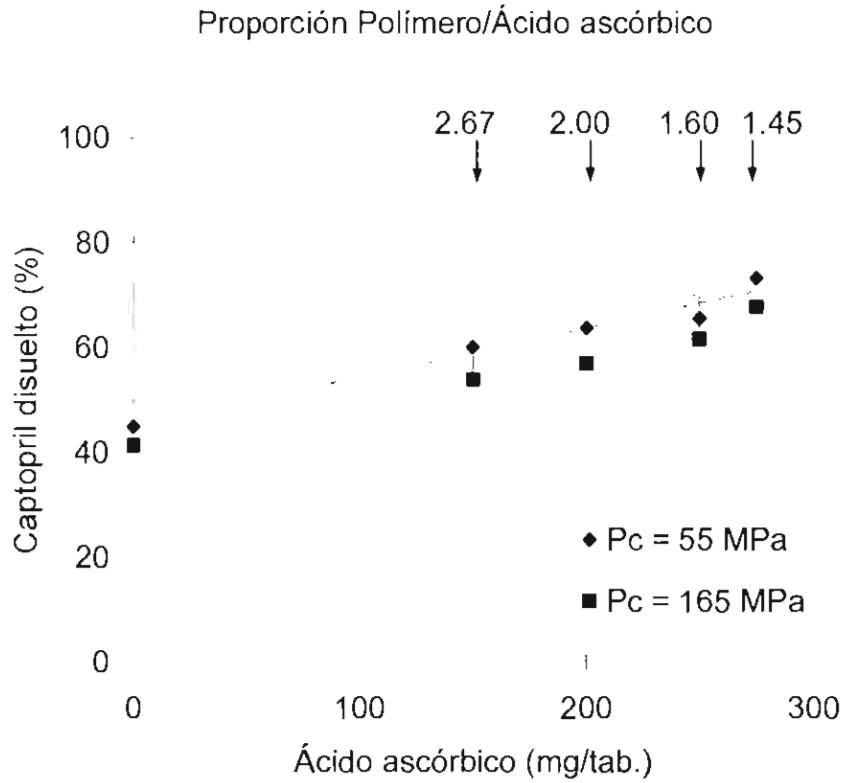


Figura 62. *Efecto de la adición de ácido ascórbico sobre el porcentaje de captopril liberado a 240 min. desde matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero, de 12.8 mm. La matriz que no contiene ácido ascórbico es de 11.0 mm. Se presentan los datos experimentales con la línea de regresión y el error típico.*

Tabla 9. *Parámetros de la regresión de tipo potencial de los perfiles de liberación de captopril desde matrices de metolose 90 SH 4000 SR con ácido ascórbico y porcentaje de fármaco disuelto a las 6 horas.*

Ácido ascórbico (mg/tab.)	Pc = 55 MPa					Pc = 165 MPa				
	n	k	r^2	Fármaco liberado a las 6h (%)	Probabllidad del modelo de regresión	n	k	r^2	Fármaco liberado a las 6h (%)	Probabilidad del modelo de regresión
0	0.6821	1.0322	0.9972	54.97	$2.736x10^{-5}$	0.627	1.3106	0.9994	51.91	$1.039x10^{-5}$
150	0.6811	1.4119	0.9779	70.93	$2.300x10^{-4}$	0.7909	0.7039	0.9671	66.36	$1.449x10^{-4}$
200	0.6129	2.1718	0.9894	73.94	$2.366x10^{-4}$	0.7233	1.0669	0.9830	69.98	$8.600x10^{-5}$
250	0.5926	2.5521	0.9774	79.21	$1.381x10^{-4}$	0.6289	1.9620	0.9973	76.25	$3.926x10^{-5}$
275	0.5785	2.9508	0.9922	82.90	$2.400x10^{-4}$	0.6358	2.0318	0.9957	81.63	$6.121x10^{-5}$

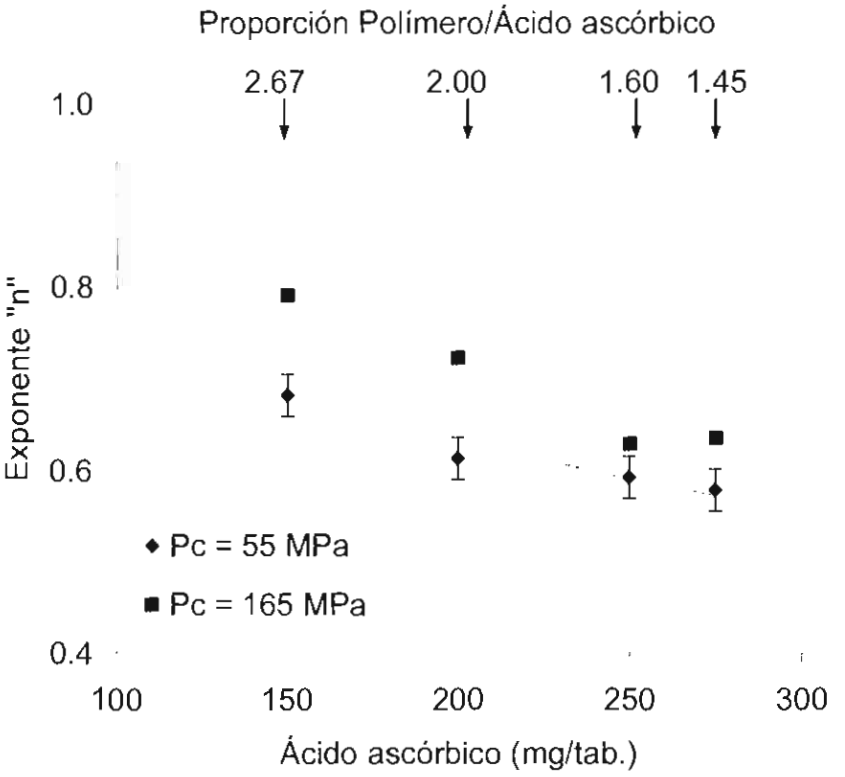


Figura 63. *Efecto de la adición de ácido ascórbico, reflejada en la proporción polímero/ácido ascórbico sobre el exponente indicativo del mecanismo de liberación (n) de captopril, en matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero. Se presentan los datos experimentales con la línea de regresión y el error típico.*

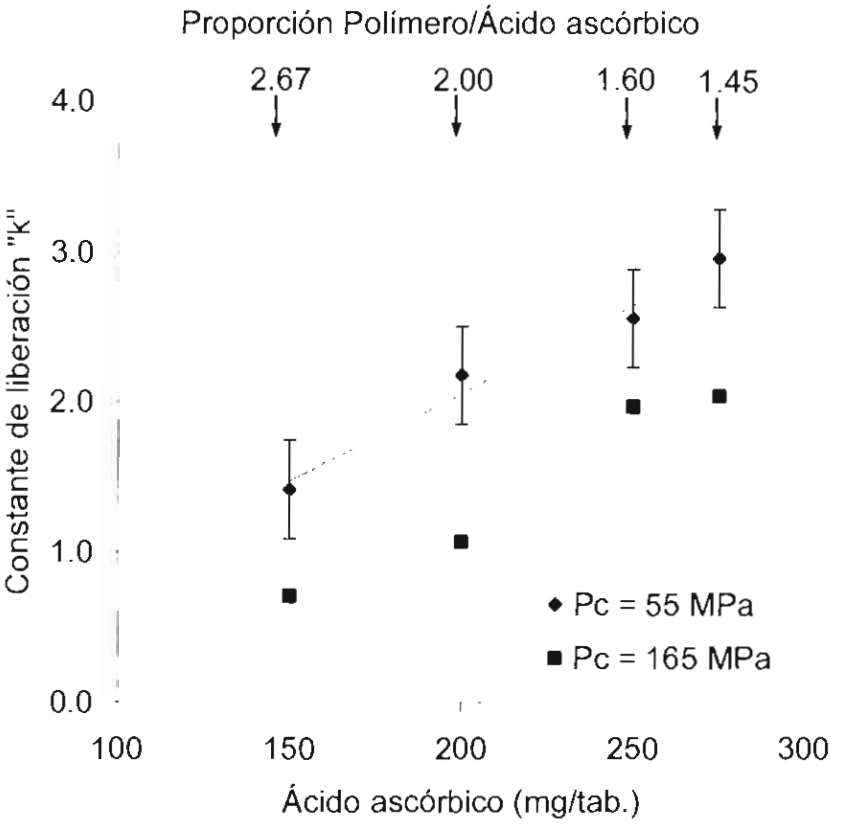


Figura 64. *Efecto de la adición de ácido ascórbico, reflejada en la proporción polímero/ácido ascórbico sobre la constante de liberación (k) de captopril, en matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero. Se presentan los datos experimentales con la línea de regresión y el error típico.*

d) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ascorbato de sodio y bicarbonato de sodio

En las figuras 65 y 66 se observa que la presión de compactación de las tabletas no afecta el perfil de liberación del fármaco, estos datos confirman los obtenidos con las matrices poliméricas elaboradas con y sin bicarbonato y con ácido ascórbico.

La figura 67 muestra los datos de la liberación del fármaco a la mitad del estudio de disolución (240 min.), en matrices comprimidas a 55 MPa, conteniendo ácido ascórbico o ascorbato de sodio y bicarbonato. En el caso de las matrices que contienen ácido ascórbico, al disminuir la proporción polímero/antioxidante aumenta la liberación del fármaco. Por el contrario, en las matrices que contienen ascorbato de sodio y bicarbonato, al disminuir dicha proporción también disminuye la liberación del fármaco, durante el experimento se observó que conforme aumentaba la cantidad del antioxidante en las tabletas aumentaba la formación de burbujas en las mismas. Estas burbujas reducen el área superficial disponible para el agua que acarrea el fármaco a través de la matriz. Aunque no se presentan los datos de las matrices comprimidas a 165 MPa se ha observado que a menor presión de compactación hay mayor liberación del fármaco pero siguiendo el mismo perfil.

El análisis de la cinética de liberación del captopril desde las matrices, se realizó ajustando los datos obtenidos de la liberación *in vitro* a la ecuación de Korsmeyer y Peppas.[63, 64]

En la tabla 10 se presentan los parámetros que caracterizan las formulaciones elaboradas, comprimidas a dos presiones.

En el experimento anterior la cantidad de fármaco liberado se relaciona con la proporción polímero/ácido ascórbico en las matrices. Cuando se incorporó ascorbato de sodio y bicarbonato en las formulaciones no se observa

claramente el mismo efecto. Al modificar la proporción polímero/ascorbato de sodio y bicarbonato no se observa una tendencia clara de aumento o disminución del valor de la constante de liberación "k", pero sí se aprecia que dichos valores son diferentes entre todas las formulaciones. Cuando se cambia dicha proporción, el valor del exponente indicativo del mecanismo de liberación (*n*) se mantiene casi constante y en este caso las diferencias entre estos valores son menos significativas. Se supone que al haber formación de burbujas de gas por la presencia del bicarbonato dichas burbujas impidan la libre difusión del fármaco hacia el medio. Figuras 68 y 69. Los valores de *n* obtenidos en estas formulaciones van desde 0.4859 – 0.6745, para las matrices comprimidas a 55MPa y de 0.4960 – 0.6672 para las que se comprimieron a 165 MPa, al igual que en todas las formulaciones mencionadas anteriormente, el mecanismo de liberación del fármaco en este caso está regido por un comportamiento anómalo de difusión-relajación/erosión.

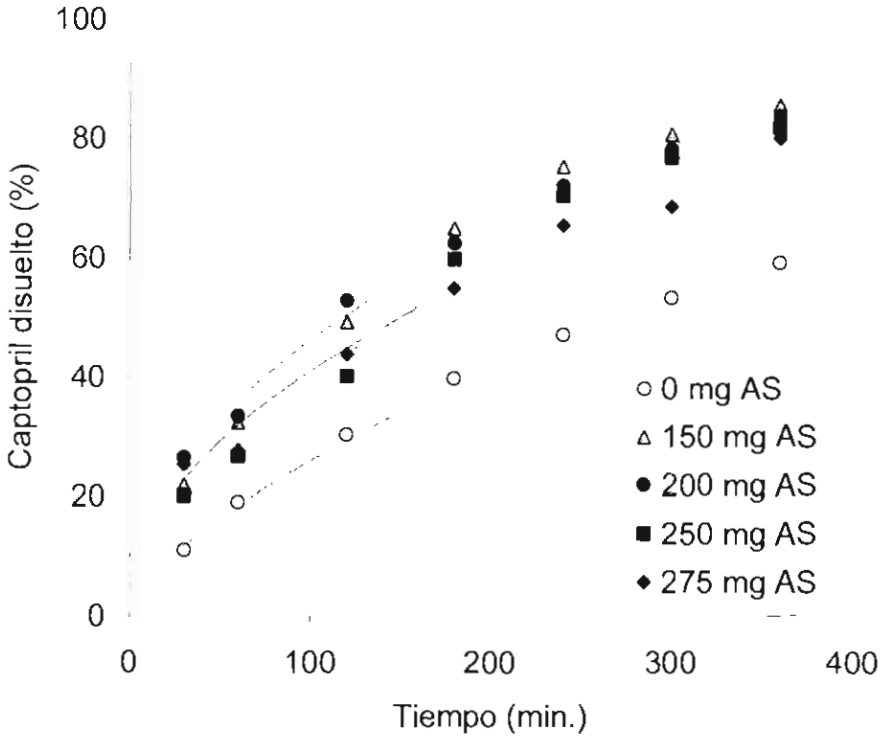


Figura 65. *Efecto de la adición de ascorbato de sodio (AS) sobre el perfil de liberación de captopril desde matrices de 50 mg de fármaco, 340 mg de polímero y 60 mg de $NaHCO_3$, de 12.8 mm. La matriz que no contiene ácido ascórbico es de 11.0 mm. Pc = 55 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

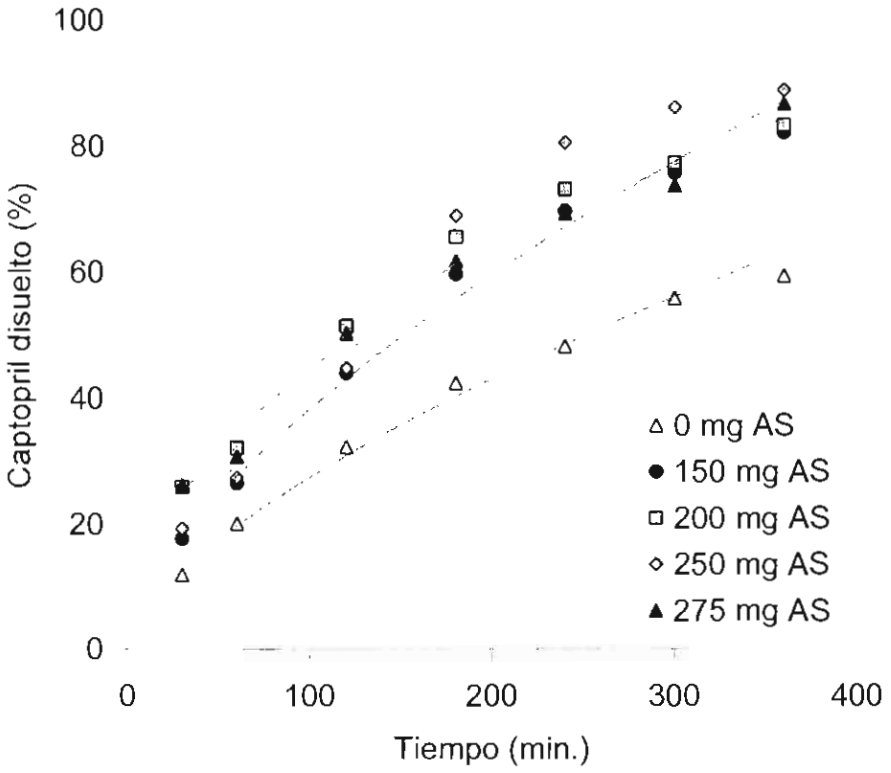


Figura 66. *Efecto de la adición de ascorbato de sodio (AS) sobre el perfil de liberación de captopril desde matrices de 50 mg de fármaco, 340 mg de polímero y 60 mg de $NaHCO_3$, de 12.8 mm. La matriz que no contiene ascorbato de sodio es de 11.0 mm. Pc = 165 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

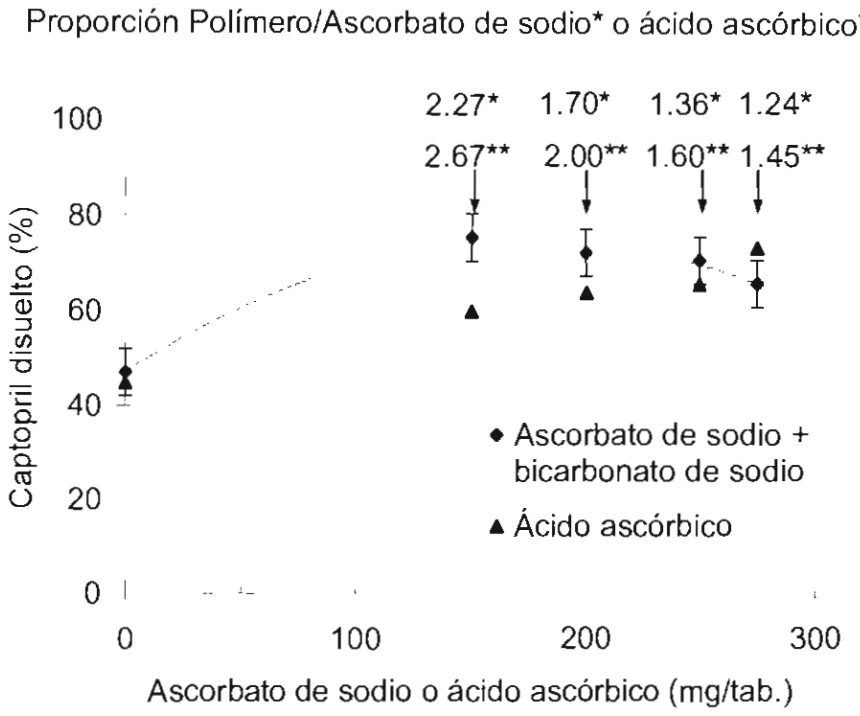


Figura 67. *Efecto de la adición de antioxidantes, reflejada en la proporción polímero/ascorbato de sodio o ácido ascórbico sobre el % de captopril liberado a 240 min. desde matrices de 50 mg de fármaco y polímero, con o sin* $NaHCO_3$, *de 12.8 mm. La matriz que no contiene ácido ascórbico es de 11.0 mm. Pc = 55 MPa. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

Tabla 10. *Parámetros de la regresión de tipo potencial de los perfiles de liberación de captopril desde matrices de metolose 90 SH 4000 SR con ascorbato de sodio y $NaHCO_3$ y porcentaje de fármaco disuelto a las 6 horas.*

Ascorbato de sodio (mg/tab.)	Pc = 55 MPa					Pc = 165 MPa				
	n	k	r^2	Fármaco liberado a las 6h (%)	Probabilidad del modelo de regresión	n	k	r^2	Fármaco liberado a las 6h (%)	Probabilidad del modelo de regresión
0	0.6745	1.1594	0.9967	59.16	$3.110x10^{-5}$	0.6525	1.3548	0.9944	59.26	$9.390x10^{-5}$
150	0.5962	3.1913	0.994	85.58	$2.335x10^{-4}$	0.6424	1.9820	0.9942	81.88	$1.328x10^{-4}$
200	0.4859	4.9234	0.9915	83.74	$1.596x10^{-4}$	0.5004	4.5495	0.9846	83.01	$3.613x10^{-4}$
250	0.6061	2.3968	0.9858	81.76	$9.997x10^{-5}$	0.6672	1.9203	0.9834	88.67	$4.049x10^{-4}$
275	0.4919	4.2500	0.9702	80.01	$2.773x10^{-5}$	0.4960	4.5390	0.9809	86.53	$7.781x10^{-5}$

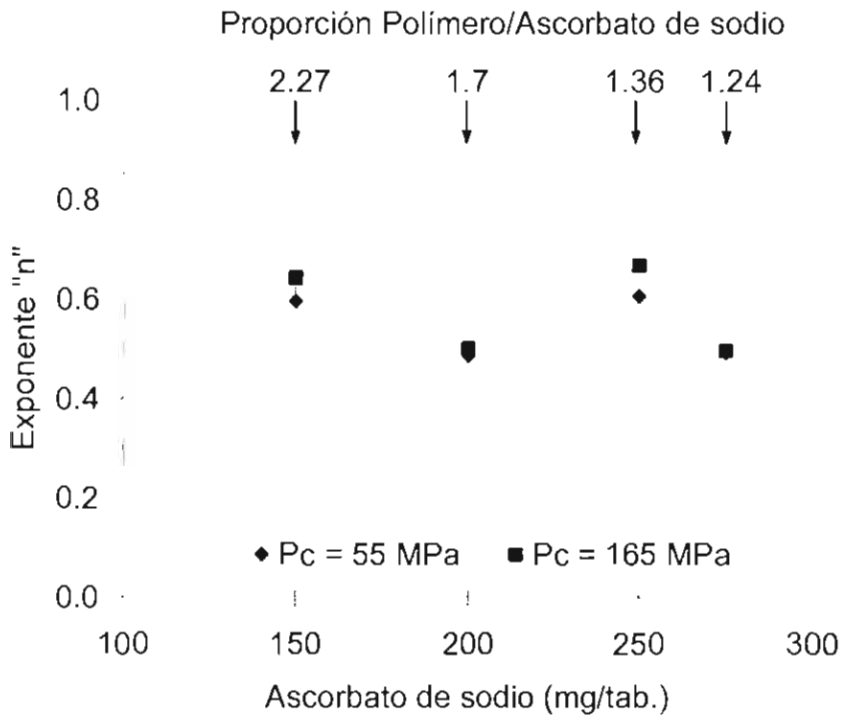


Figura 68. *Efecto de la adición de ascorbato de sodio, reflejada en la proporción polímero/ascorbato de sodio sobre el exponente indicativo del mecanismo de liberación (n) de captopril, en matrices de 50 mg de fármaco, 340 mg de polímero y 60 mg de* $NaHCO_3$. *Se presentan los datos experimentales y el error típico. Las líneas centrales representan el valor promedio de los*

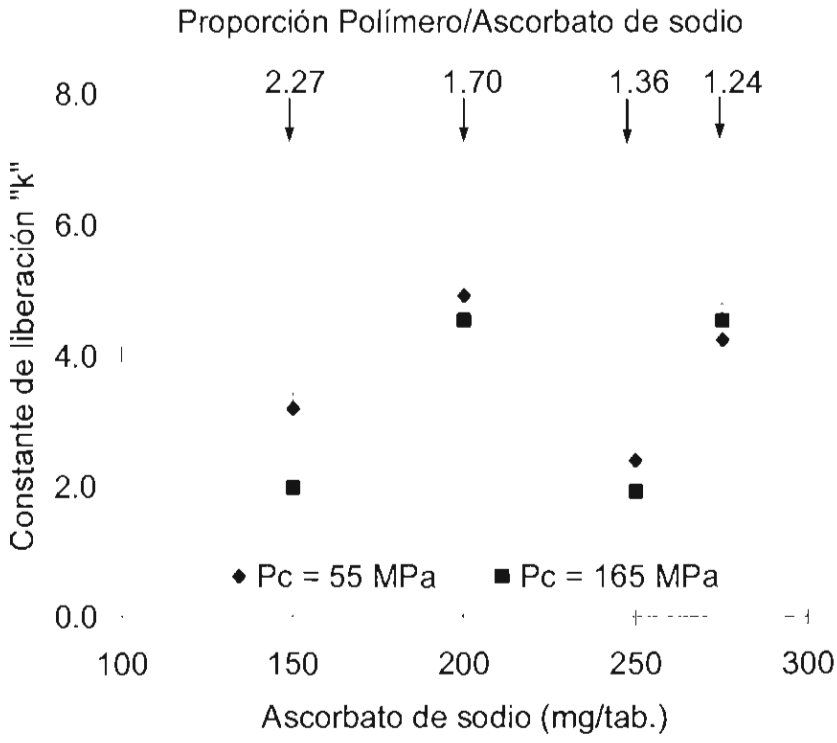


Figura 69. *Efecto de la adición de ascorbato de sodio, reflejada en la proporción polímero/ascorbato de sodio sobre la constante de liberación (k) de captopril, en matrices de 50 mg de fármaco, 340 mg de polímero y 60 mg de* $NaHCO_3$. *Se presentan los datos experimentales y el error típico. Las líneas centrales representan el valor promedio de los datos graficados.*

8.2.4. Cinética de liberación del ácido ascórbico

a) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ácido ascórbico

En las figuras 70 y 71 se observa que la presión de compactación de las tabletas no afecta el perfil de liberación del ácido ascórbico.

La figura 72 muestra los datos de la liberación del antioxidante a la mitad del estudio de disolución (240 min.) en matrices comprimidas a 55 y 165 MPa, al disminuir la proporción polímero/ácido ascórbico aumenta la liberación del ácido ascórbico, no se observan diferencias significativas en la cantidad liberada entre las formulaciones. Las matrices comprimidas a menor presión liberan mayor cantidad de ácido ascórbico, debido a que son más porosas.

La figura 73 muestra cómo es la liberación del fármaco y del antioxidante simultáneamente, se observa que al disminuir la proporción polímero/ácido ascórbico aumenta la liberación del fármaco de manera más pronunciada que la liberación del antioxidante. La presencia del antioxidante evitará la oxidación del fármaco.

El análisis de la cinética de liberación del ácido ascórbico desde las matrices, se realizó ajustando los datos obtenidos de la liberación *in vitro* a la ecuación de Korsmeyer y Peppas.[63, 64]

En la tabla 11 se presentan los parámetros que caracterizan las formulaciones elaboradas, comprimidas a dos presiones.

La cantidad de ácido ascórbico liberado se relaciona con la proporción polímero/ácido ascórbico en las matrices, atribuyéndose esto a que disminuye la complejidad de la vía de difusión. Al disminuir la proporción polímero/ácido ascórbico, aumenta el valor de la constante de liberación (k) y disminuye el del

exponente indicativo del mecanismo de liberación (*n*). Graficando el error típico tanto para la constante como para el exponente se aprecia que no hay una diferencia significativa entre los valores de cada formulación. Figuras 74 y 75. Los valores de *n* obtenidos en estas formulaciones van desde 0.5648 – 0.6302, para las matrices comprimidas a 55MPa y de 0.5971 – 0.6762 para las que se comprimieron a 165 MPa, lo que indica que en ambas formulaciones el mecanismo de liberación del ácido ascórbico está regido por un comportamiento anómalo de difusión-relajación/erosión.

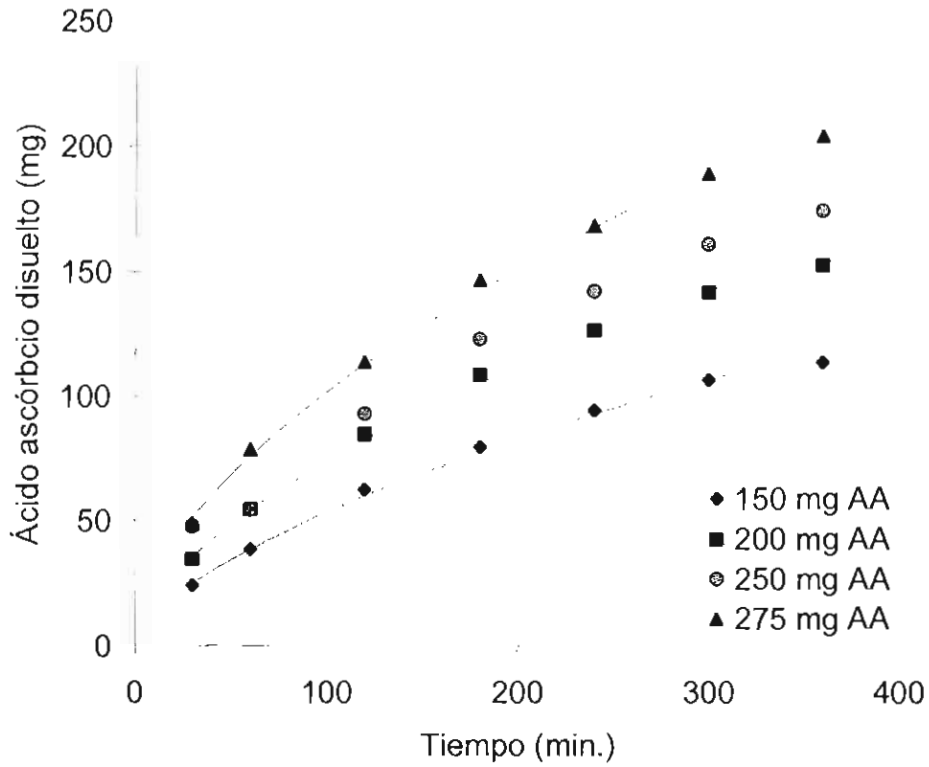


Figura 70. *Efecto de la adición de ácido ascórbico (AA) sobre su cinética de liberación desde matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero, de 12.8 mm. Pc = 55 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

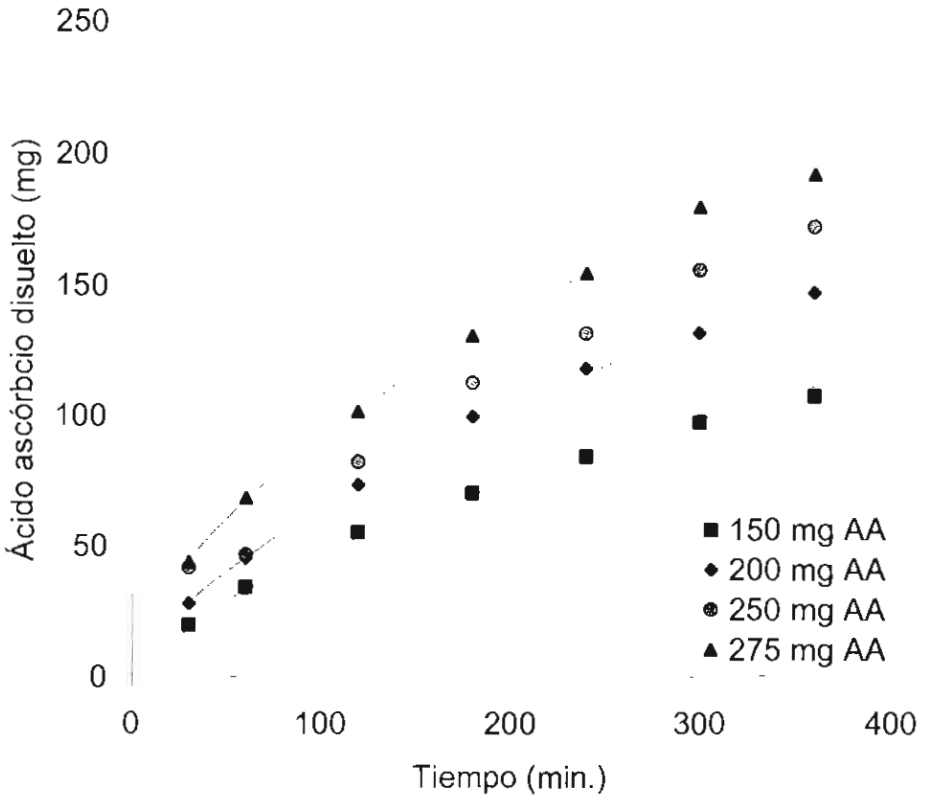


Figura 71. *Efecto de la adición de ácido ascórbico (AA) sobre su cinética de liberación desde matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero, de 12.8 mm. Pc = 165 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

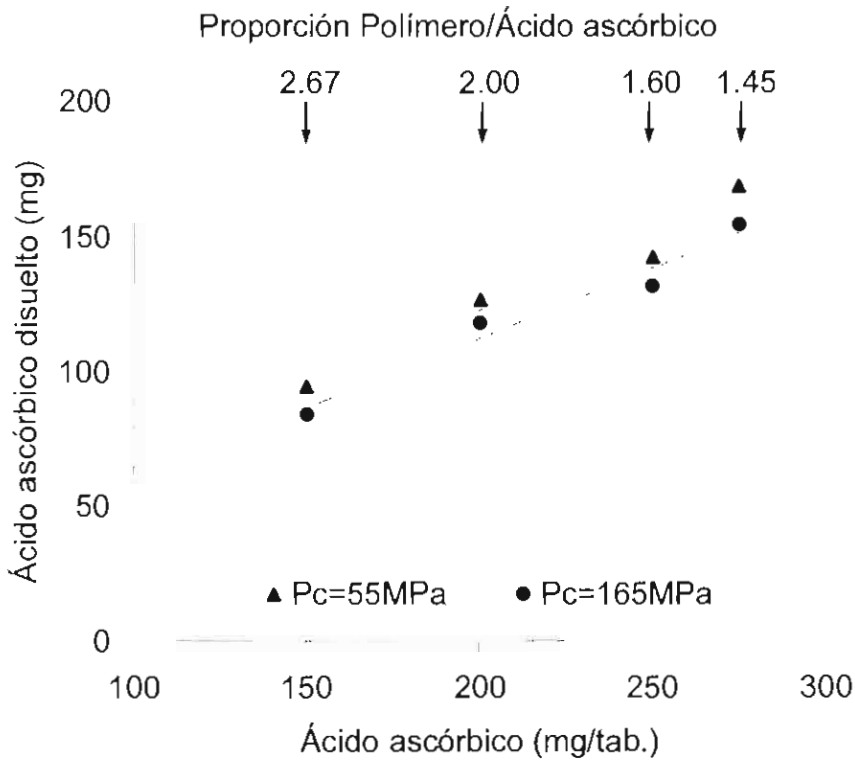


Figura 72. *Efecto de la adición de ácido ascórbico, reflejada en la proporción polímero/ácido ascórbico sobre la liberación de éste último a 240 min., desde matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero, de 12.8 mm. Se presentan los datos experimentales con la línea de regresión y el error típico.*

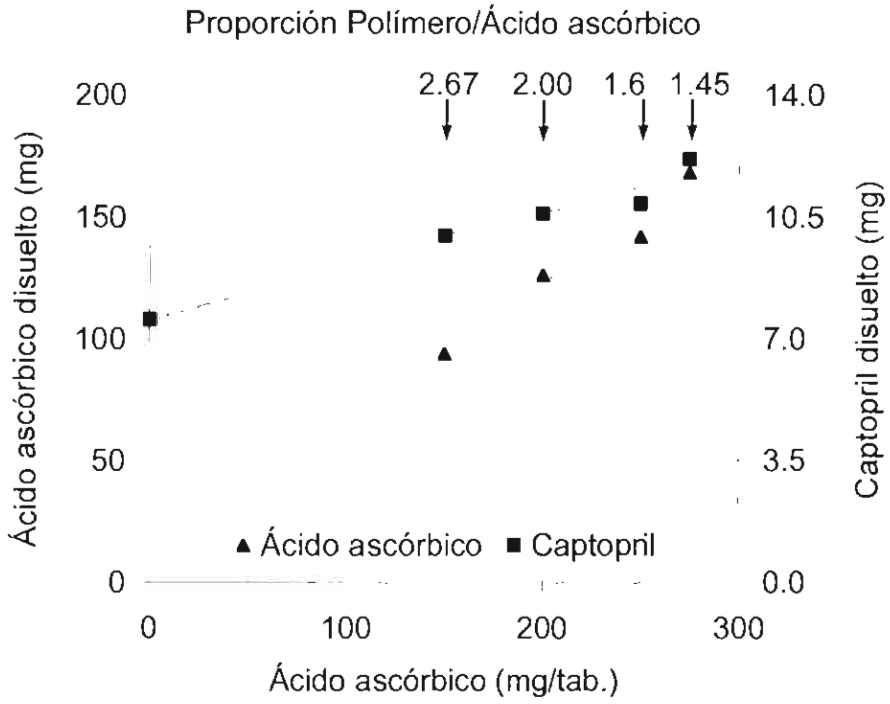


Figura 73. *Efecto de la adición de ácido ascórbico, reflejada en la proporción polímero/ácido ascórbico sobre la liberación de éste último y la del fármaco a 240 min., desde matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero, de 12.8 mm. La matriz que no contiene ácido ascórbico es de 11.0 mm. Pc = 55 MPa. Se presentan los datos experimentales con la línea de regresión.*

Tabla 11. *Parámetros de la regresión de tipo potencial de los perfiles de liberación de ácido ascórbico desde matrices de captopril y metolose 90 SH 4000 SR y cantidad de ácido ascórbico disuelto a las 6 horas.*

Ácido ascórbico (mg/tab.)	Pc = 55 MPa					Pc = 165 MPa				
	n	k	r^2	Ácido ascórbico liberado a las 6h (mg)	Probabilidad del modelo de regresión	n	k	r^2	Ácido ascórbico liberado a las 6h (mg)	Probabilidad del modelo de regresión
150	0.6302	1.9566	0.9966	113.61	$7.563x10^{-5}$	0.6762	1.3802	0.9979	107.20	$2.126x10^{-5}$
200	0.6033	2.2900	0.9972	152.63	$7.758x10^{-5}$	0.6743	1.4346	0.9981	146.79	$3.017x10^{-5}$
250	0.5648	2.5249	0.9763	174.30	$3.581x10^{-5}$	0.6165	1.7859	0.9720	171.86	$5.535x10^{-6}$
275	0.5727	2.6410	0.9967	204.10	$7.294x10^{-5}$	0.5971	2.1253	0.9992	191.82	$2.129x10^{-5}$

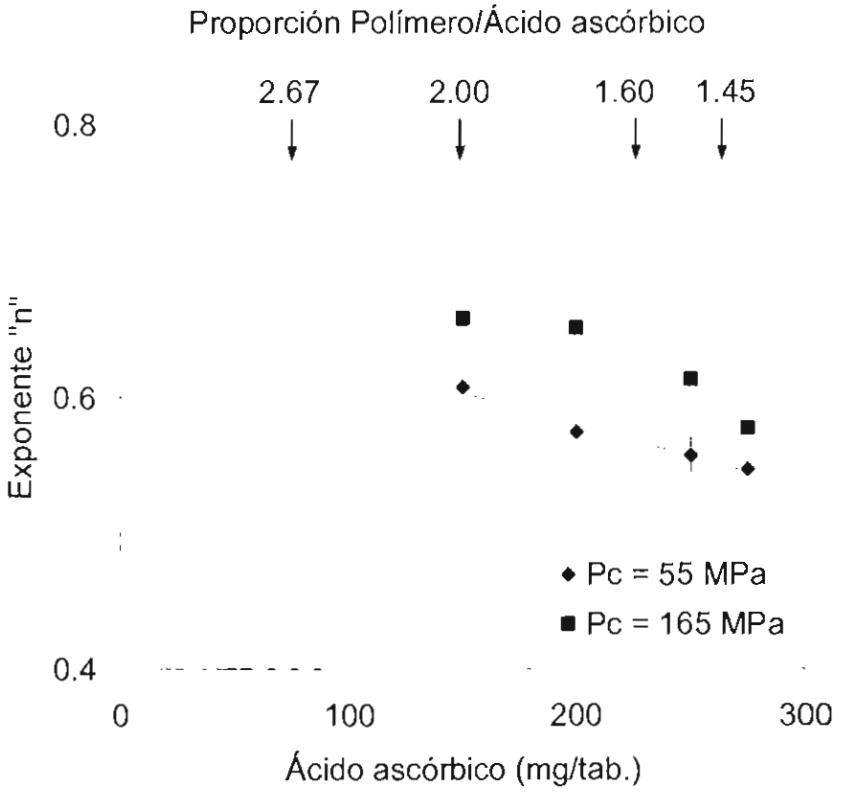


Figura 74. *Efecto de la adición de ácido ascórbico, reflejada en la proporción polímero/ácido ascórbico sobre el exponente indicativo del mecanismo de liberación (n) de este último, en matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero. Se presentan los datos experimentales con la línea de regresión y el error típico.*

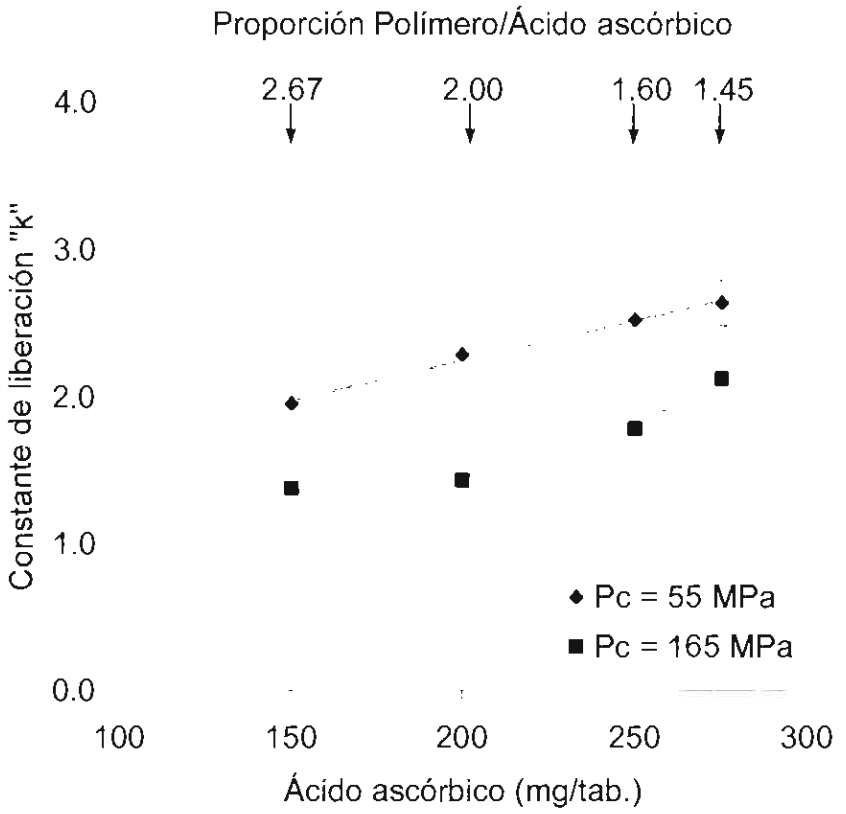


Figura 75. *Efecto de la adición de ácido ascórbico, reflejada en la proporción polímero/ácido ascórbico sobre la constante de liberación (k) de este último, en matrices de 50 mg de fármaco y 400 mg de polímero. Se presentan los datos experimentales con la línea de regresión y el error típico.*

8.2.5. Cinética de liberación del ascorbato de sodio

a) Formulaciones de captopril con diferentes proporciones de ascorbato de sodio y bicarbonato de sodio

En las figuras 76 y 77 se observa que la presión de compactación de las tabletas no afecta el perfil de liberación del ascorbato de sodio.

La figura 78 muestra los datos de la liberación del ácido ascórbico y ascorbato de sodio a la mitad del estudio de disolución (240 min.), en matrices comprimidas a 55 MPa, al disminuir la proporción polímero/antioxidante aumenta la liberación de éste último, no se observan diferencias significativas en la cantidad liberada entre las formulaciones. La cantidad de ascorbato de sodio liberada se determina como ácido ascórbico, siendo esta la posible razón de que se cuantifique menor cantidad de este antioxidante. La cantidad de ascorbato de sodio ($C_6H_7NaO_6$, PM 198.12) en las matrices se adicionó a la formulación sin hacer ajustes en el peso para hacerla equivalente a la cantidad de ácido ascórbico ($C_6H_8O_6$, PM 176.12). Las matrices comprimidas a menor presión liberan mayor cantidad de antioxidante, debido a que son más porosas.

La figura 79 muestra cómo es la liberación del fármaco y del antioxidante simultáneamente, se observa que al disminuir la proporción polímero/ascorbato de sodio aumenta la liberación del fármaco de manera más pronunciada que la liberación del antioxidante. Durante todo el experimento se libera ascorbato de sodio, lo cual garantiza la protección del captopril.

El análisis de la cinética de liberación del ascorbato de sodio desde las matrices, se realizó ajustando los datos obtenidos de la liberación *in vitro* a la ecuación de Korsmeyer y Peppas.[63, 64]

En la tabla 12 se presentan los parámetros que caracterizan las formulaciones elaboradas, comprimidas a dos presiones.

La cantidad de ascorbato de sodio liberado se relaciona con la proporción polímero/ascorbato de sodio en las matrices, atribuyéndose esto a que disminuye la complejidad de la vía de difusión. Al disminuir la proporción polímero/ascorbato de sodio, aumenta el valor de la constante de liberación (*k*) y disminuye el del exponente indicativo del mecanismo de liberación (*n*). Graficando el error típico tanto para la constante como para el exponente se aprecia que no hay una diferencia significativa entre los valores de cada formulación. Ver figuras 80 y 81. Los valores de *n* obtenidos en estas formulaciones van desde 0.3256 – 0.3606, para las matrices comprimidas a 55MPa y de 0.3059 – 0.3581 para las que se comprimieron a 165 MPa, lo que indica que en ambas formulaciones el mecanismo de liberación del ascorbato de sodio está regido predominantemente por difusión siguiendo la ley de Fick.

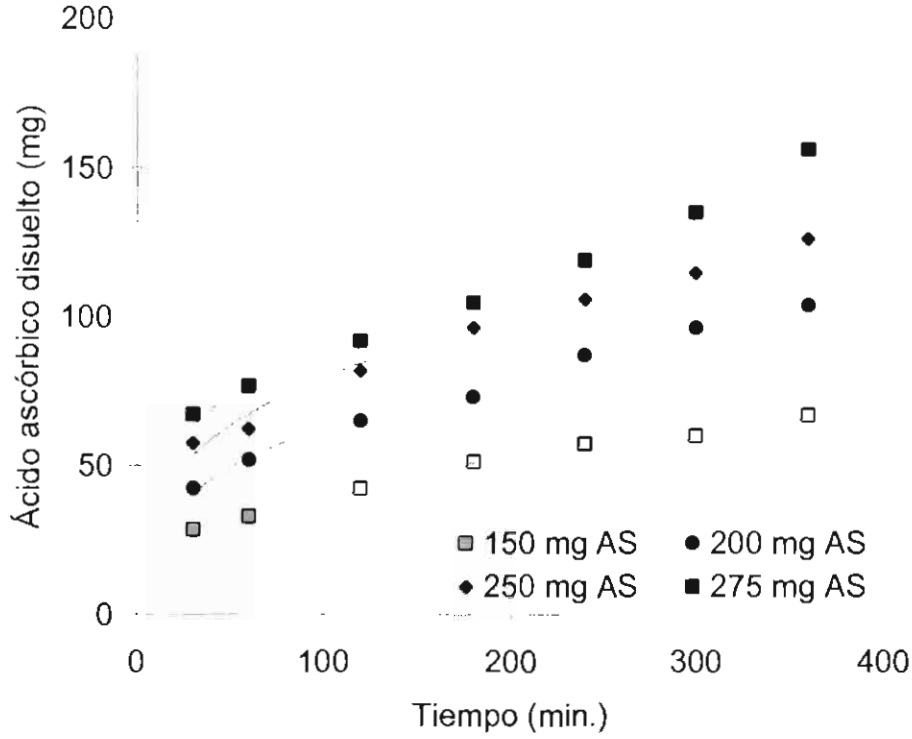


Figura 76. *Efecto de la adición de ascorbato de sodio (AS) sobre su cinética de liberación desde matrices de 50 mg de fármaco, 340 mg de polímero y 60 mg de* $NaHCO_3$, *de 12.8 mm. Pc = 55 MPa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

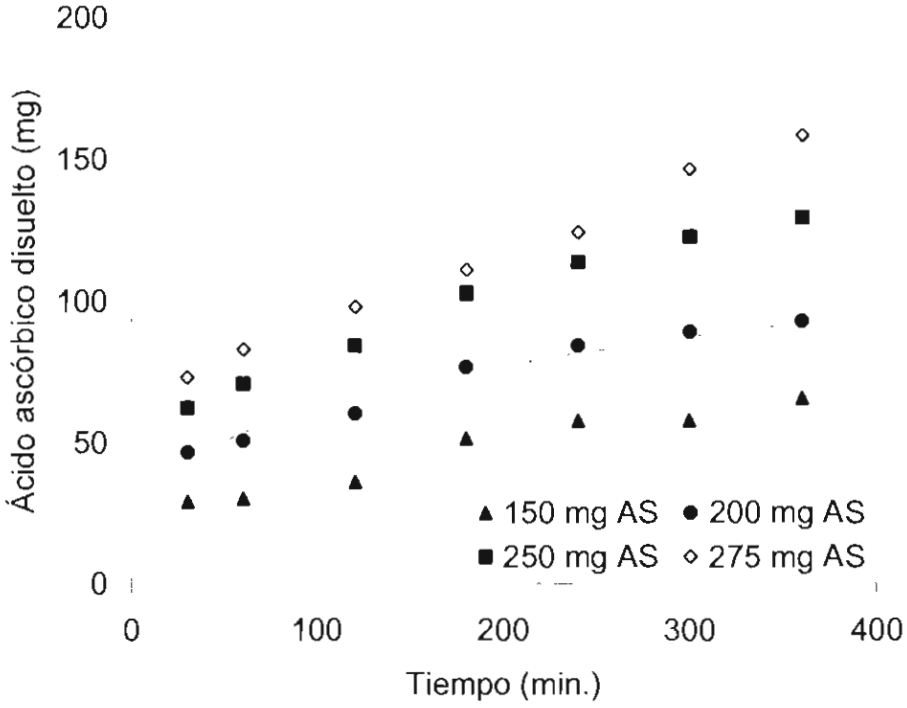


Figura 77. *Efecto de la adición de ascorbato de sodio (AS) sobre su cinética de liberación desde matrices de 50 mg de fármaco, 340 mg de polímero y 60 mg de* $NaHCO_3$, *de 12.8 mm. Pc = 165 Mpa. Los resultados son el promedio de tres repeticiones.*

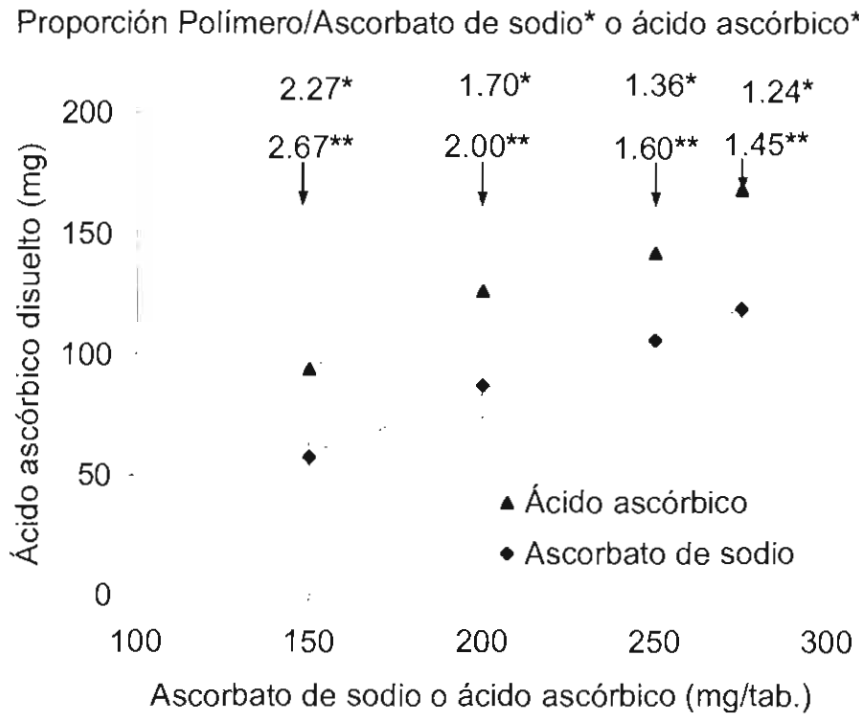


Figura 78. *Efecto de la adición de antioxidantes, reflejada en la proporción polímero/ascorbato de sodio o ácido ascórbico sobre la liberación del antioxidante a 240 min., desde matrices de 50 mg de fármaco y polímero, con o sin $NaHCO_3$, de 12.8 mm. Pc = 55 MPa. Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

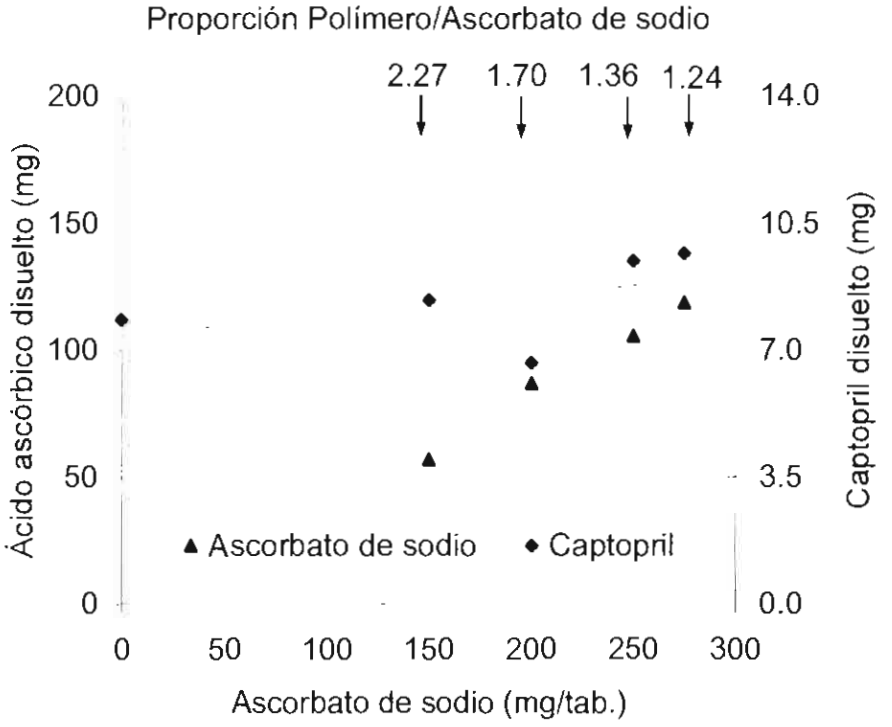


Figura 79. *Efecto de la adición de ascorbato de sodio, reflejada en la proporción polímero/ascorbato de sodio sobre la liberación de éste último y del fármaco a 240 min., desde matrices de 50 mg de fármaco, 340 mg de polímero y 60 mg de* $NaHCO_3$ *de 12.8 mm. La matriz que no contiene ácido ascórbico es de 11 mm. Pc = 55 MPa. Se presentan los datos experimentales y la línea de regresión.*

Tabla 12. *Parámetros de la regresión de tipo potencial de los perfiles de liberación de ascorbato de sodio desde matrices de captopril con metolose 90 SH 4000 SR y $NaHCO_3$ y cantidad de ascorbato de sodio disuelto a las 6 horas.*

Ascorbato de sodio (mg/tab.)	Pc = 55 MPa					Pc = 165 MPa				
	n	k	r^2	Ascorbato de sodio liberado a las 6h (mg)	Probabilidad del modelo de regresión	n	k	r^2	Ascorbato de sodio liberado a las 6h (mg)	Probabilidad del modelo de regresión
150	0.3520	5.4423	0.9882	66.65	$3.977x10^{-5}$	0.3581	5.0910	0.9158	65.87	$2.334x10^{-4}$
200	0.3606	5.9823	0.9856	103.78	$7.758x10^{-5}$	0.3059	7.6437	0.9608	92.92	$3.017x10^{-5}$
250	0.3291	6.9810	0.9744	125.95	$1.313x10^{-5}$	0.3076	8.3032	0.9800	129.20	$2.625x10^{-5}$
275	0.3256	7.5105	0.9502	155.97	$5.746x10^{-7}$	0.3064	8.7834	0.9507	158.28	$6.592x10^{-7}$

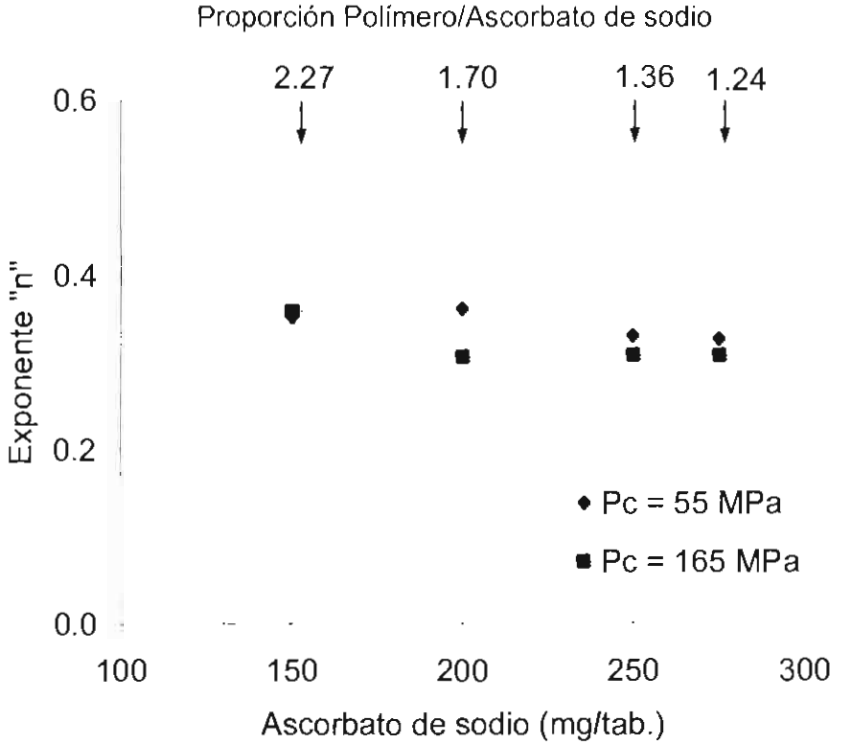


Figura 80. *Efecto de la adición de ascorbato de sodio, reflejada en la proporción polímero/ascorbato de sodio sobre el exponente indicativo del mecanismo de liberación (n) de este último en matrices de 50 mg de fármaco, 340 mg de polímero y 60 mg de* $NaHCO_3$. *Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

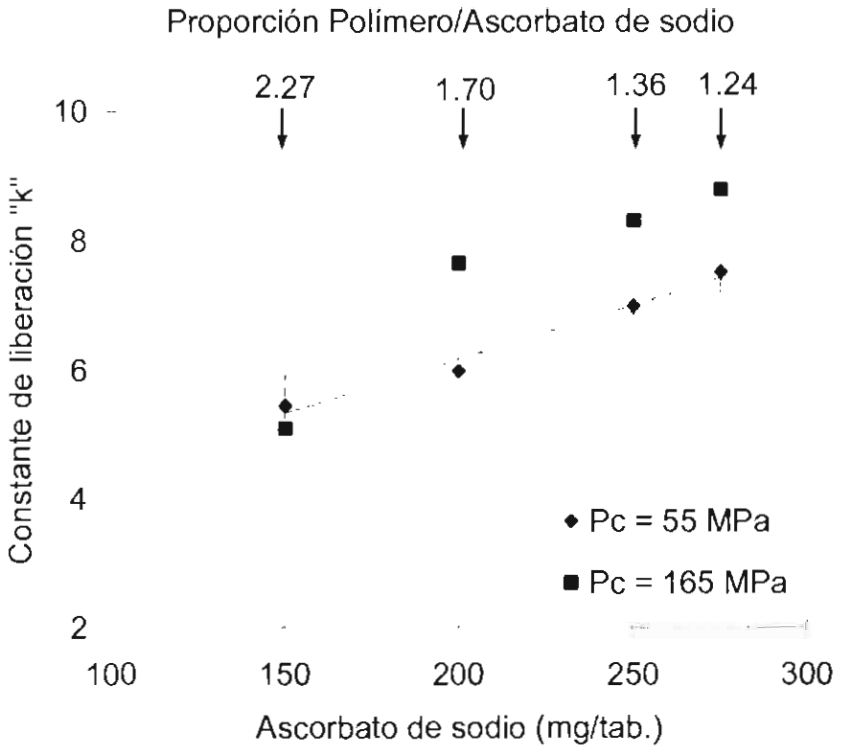


Figura 81. *Efecto de la adición de ascorbato de sodio reflejada en la proporción de polímero/ascorbato de sodio sobre la constante de liberación (k) de este último, en matrices de 50 mg de fármaco, 340 mg de polímero y 60 mg de* $NaHCO_3$. *Se presentan los datos experimentales, la línea de regresión y el error típico.*

9. CONCLUSIONES

El método analítico basado en la reacción de captopril con la 2,2'-ditiodipiridina es confiable para la cuantificación del fármaco en el medio de disolución ya que cumple con los criterios de validación, de selectividad, estabilidad, linealidad, exactitud y precisión. La determinación de bicarbonato de sodio mediante técnicas volumétricas y gravimétricas no se considera adecuada para emplearla en tabletas completas.

La presión de compactación afecta la flotabilidad de las tabletas. Las tabletas que se comprimieron a 55 MPa se mantuvieron flotando en la superficie del medio las 8 horas que duró el estudio. Las tabletas que se comprimieron a 165 MPa solamente flotaron cuando contenían bicarbonato de sodio. Por lo tanto, al estar presente este excipiente efervescente las matrices flotan a cualquiera de las dos presiones estudiadas.

La proporción de polímero en las matrices es directamente proporcional al volumen máximo de hidratación que alcanzan estas. La incorporación de bicarbonato de sodio en las formulaciones aumenta los volúmenes de hidratación pero también son más propensas a la erosión.

La presión de compactación de las matrices influye sobre la densidad de las tabletas, siendo menor la densidad en las matrices comprimidas a 55 MPa que en las comprimidas a 165 MPa.

La liberación del captopril en todas las formulaciones elaboradas esta regida por un comportamiento anómalo de difusión-relajación/erosión, de acuerdo al modelo de Korsmeyer y Peppas.

La cinética de liberación de los antioxidantes desde las matrices presenta un comportamiento anómalo de difusión-relajación/erosión para el ácido ascórbico y el ascorbato de sodio es liberado mediante difusión que sigue la ley

de Fick. Ambos antioxidantes se liberan simultáneamente junto con el captopril durante las 8 horas del experimento, además, se puede asegurar que mientras haya fármaco en la matriz también habrá una cantidad suficiente de los antioxidantes que eviten la oxidación del captopril.

Finalmente, no se tiene evidencia significativa de que la presión de compactación de las tabletas afecte los parámetros de regresión de los perfiles de liberación del captopril y de los antioxidantes, aunque se observaron diferencias consistentes durante todo el desarrollo del trabajo.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Cifková, R., Nakov, R., Novozámská, E., Hejl, Z., Petrzílková, Z., Poledne, R., Stávek, P. y Compagnone, D. Evaluation of the effects of fixed combinations of sustained-release verapamil/trandolapril versus captopril/hydrochlorothiazide on metabolic and electrolyte parameters in patients with essential hypertension. J. Human Hypertension. 14, 347 – 354 (2000).
2. Goodman, A., Hardman, J. G. y Limbird, L. E. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10ª edición. Editorial Mc Graw Hill, México. pp. 819 – 844 (2003).
3. Nur, A. y Zhang, J. Captopril floating and/or bioadhesive tablets: design and release kinetics. Drug Dev. Ind. Pharm., 26 (9), 965 – 969 (2000).
4. Nur, A. y Zhang, J. Recent progress in sustained/controlled oral delivery of captopril: an overview. Int. J. Pharm. 194, 139 – 146 (2000).
5. Guittard, G. V., Carpenter, H. A., Quan, E. S., Wong, P. S. Y Hamel, L. G. Dosage form for delivering drug in short time period. US patent 5178867, 12 Jan (1993).
6. Drost, J. D., Reier, G. E. y Jain, N. B. Controlled release formulation. US patent 4756911, 12 Jul (1988).
7. Abramowitz, R., Joshi, Y. M. y Jian, N. B. Captopril formulation providing increased duration of activity. US patent 5158777, 27 Oct (1992).
8. Thakur. A. B. y Jain, N. B. Controlled release formulation and method. US patent 4738850, 19 Apr (1988).
9. Wilding, I. R., Davis, S. S., Bakhshaee, M., Stevens, H. N. y Sparrow, R. A. gastrointestinal transit and systemic absorption of captopril from a pulsed – release formulation. Pharm. Res. 9 (5), 654 – 657 (1992).
10. Singh, J. y Robinson, D. H. Controlled release kinetics of captopril from tableted microcapsules. Drug Dev. Ind. Pharm., 14 (4), 545 – 560 (1988).
11. Seta, Y., Higuchi, F., Kawahara, Y., Nishimura, K. y Okada, R. Design and preparation of captopril sustained – release dosage forms and their biopharmaceutical properties. Int. J. Pharm. 41, 245 – 254 (1988a).

12. Seta, Y., Higuchi, F., Otsuka, T., Kawahara, Y., Nishimura, K., Okada, R. y Koike, H. Preparation and pharmacological evaluation of captopril sustained – release dosage forms using oily semisolid matrix. Int. J. Pharm. 41, 255 – 262 (1988b).
13. Seta, Y., Otsuka, T., Tokiwa, H., Naganuma, H., Kawahara, Y., Nishimura, K. y Okada, R. Design of captopril sustained – release preparation with oily semisolid matrix intended for use in human subjects. Int. J. Pharm. 41, 263 – 269 (1988c).
14. Sheth, P. R. y Tossounian, J. The hydrodynamically balanced system (HBSTM): a novel drug delivery system for oral use. Drug Dev. Ind. Pharm., 10 (2), 313 – 339 (1984).
15. Matharu, R. S. y Singhavi, N. M. Novel drug delivery system for captopril. Drug Dev. Ind. Pharm., 18 (14), 1567 – 1574 (1992).
16. DeCrosta, M. T., Jain, N. B. y Rudnic, E. M. Controlled release formulation. US patent 4666705, 19 May (1987).
17. Florey, K. Analytical profiles of drug substances. Vol. 11. Academic Press. pp. 79 – 137 (1982).
18. USP 23 NF 18. United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD-USA. pp. 263, 264 (1995).
19. PDR® Electronic Library (TM). Thomson Healthcare, Montvale, NJ 07645. (2003).
20. Timmins, P., Jackson, I. M. y Wang, Y. J. Factors affecting captopril stability in aqueous solution. Int. J. Pharm. 11, 329 – 336 (1982).
21. Cartensen, J. T. Drug stability. Principles and practices, 2ª edition. Marcel Dekker Inc. New York – USA, pp. 122 – 143 (1995).
22. Taketomo, C. K., Chu, S. A., Cheng, M. H. y Corpuz, R. P. Stability of captopril in powder papers under three storage conditions. Am. J. Hosp. Pharm. 47, 1799 – 1801 (1990).
23. Pereira, C. y Tam, Y. Stability of captopril in tap water. Am. J. Hosp. Pharm. 49, 612 – 615 (1992).
24. Anaizi, N. y Swenson, C. Instability of aqueous captopril solutions. Am. J. Hosp. Pharm. 50, 486 – 488 (1993).

25. Nahata, M. C., Morosco, R. S. y Hipple, T. F. Stability of captopril in three liquid dosage forms. Am. J. Hosp. Pharm. 51, 95 – 96 (1994).

26. Nahata, M. C., Morosco, R. S. y Hipple, T. F. Stability of captopril in liquid containing ascorbic acid or sodium ascorbate. Am. J. Hosp. Pharm. 51, 1707 – 1708 (1994).

27. Chen, D., Chen, H. y Ku, H. Degradation rates of captopril in aqueous medium through buffer – catalysis oxidation. Drug Dev. Ind. Pharm. 21 (7), 781 – 792 (1995).

28. Lye, M., Yow, K. L., Lim, L. Y., Chan, S. Y., Chan, E. y Ho, P. C. Effect of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. Am. J. Health – Syst. Pharm. 54, 2483 – 2487 (1997).

29. Askal, H. New spectrophotometric methods for determination of captopril bulk drug and tablets. Talanta. 10, 1155 – 1158 (1991).

30. Basavaiah, K. y Nagegowda, P. Argentimetric assay of captopril in bulk drug and in tablets. J. Irain Chem. Soc. 1 (2), 106 – 114 (2004).

31. Kadin, H. y Poet, R. Sequential electrochemical reduction, solvent partition, and automated thiol colorimetry for urinary captopril and its disulfides. J. Pharm. Sci. 71 (10), 1134 – 1138 (1982).

32. Worland, P. J., Drummer, O. H. y Jarrot, B. Gastric and intestinal absorption of captopril in acutely and chronically treated rats: comparison with salicylic acid. J. Pharm. Sci. 73 (12), 1755 – 1758 (1984).

33. Perlman, S. y Kirschbaum, J. High – performance liquid chromatographic analyses of the antihypertensive drug captopril. J.Chrom. 206, 311 – 317 (1981).

34. Jarrot, B., Anderson, A., Hooper, R. y Louis, W. J. High – performance liquid chromatographic analyses of captopril in plasma. J. Pharm. Sci. 70 (16), 665 – 667 (1981).

35. Valentini, S. R., Sommer, W. A. y Matioli, G. Validation of analytical methods for quantifying captopril in tablets – a comparison of methodologies for a quality control program. Acta Scientiarum. Health Sciences, Maringá. 26 (2), 357 – 364 (2004).

36. Kripalani, K. J., McKinstry, D. N., Singhvi, S. M., Willard, D. A., Vucovich, R. A. y Migdalof, B. H. Disposition of captopril in normal subjects. Clin. Pharmacol. Ther. 27 (5), 636 – 641 (1980).

37. Duchin, K. L., Singhvi, S. M., Willard, D. A., Migdalof, B. H. y McKinstry, D. N. Captopril kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 31 (4), 452 – 458 (1982).

38. Wong, K. W., Lan, S. y Migdalof, B. H. *In vitro* biotransformations of [^{14}C] captopril in the blood of rats, dogs and humans. Biochem. Pharmacol. 30 (19), 2643 – 2650 (1981).

39. Tzanavaras, P. D., Themelis, D. G., Economou, A y Theodoridis, G. Reverse flow – injection manifold for the spectrophotometric determination of captopril based on its inhibitory effect on the Co (II) – 2, 2' – dipyridil – 2 – pyridylhydrazone complex formation. Talanta 57, 575 – 581 (2002).

40. Huang, Y., Chang, J., Liu, J., Tsai, M., Tsai, Y. y Wu, P. The influence of anti – irritants on captopril hydrophilic gel. Drug Dev. Ind. Pharm., 30 (2), 163 – 169 (2004).

41. Park, E., Chang, S., Rhee, Y. y Chi, S. Effects of adhesives and permeation enhancers on the skin permeation of captopril. Drug Dev. Ind. Pharm., 27 (9), 975 – 980 (2001).

42. PLM Diccionario de especialidades farmacéuticas. Edición 51. Thomson PLM S.A. de C.V. México, D.F. pp. 751 – 758 (2005).

43. Chawla, G., Gupta, P., Koradia, V. y Bansal, A. Gastroretention a means to address regional variability in intestinal drug absorption. Pharmaceutical Technology, 50 – 68 (2003).

44. Deshpande, A., Rhodes, C., Shah, N. y Malick, A. Controlled – release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview. Drug Dev. Ind. Pharm., 22 (6), 531 – 539 (1996).

45. Welling, P. G. Oral controlled drug administration, pharmacokinetic considerations. Drug Dev. Ind. Pharm., 9 (7), 1185 – 1225 (1983).

46. Vila – Jato, J. L. Remuñan, M. C., Seijo, B. y Torres, D. Nuevas formas de administración de medicamentos. Tecnología farmacéutica II: formas farmacéuticas. Editorial Síntesis, Madrid (1997).

47. Chien, Y. W. Novel drug delivery systems. 2a edición. Marcel Dekker Inc. New York – USA, (1992).

48. Salsa, T., Veiga, F. y Pina, M. Oral controlled – release dosage forms. I. cellulose ether polymers in hydrophilic matrices. Drug Dev. Ind. Pharm., 929 – 938 (1997).

49. Talukder, R. y Fassihi, R. Gastroretentive delivery systems: a mini review. Drug Dev. Ind. Pharm., 30 (10) 1019 – 1028 (2004).

50. Meyer, J. H., Dressman, J., Fink, A. S. y Amidon, G. Gastroenterology. 88, 1502 (1985).

51. Meyer, J. H., Gu, Y. G., Dressman, J., y Amidon, G. Gastroenterology. 88, 1501 (1985).

52. Hou, S. Y. E., Cowles, V. E. y Berner, B. Gastric retentive dosage forms: a review. Critical reviews in therapeutic drug carrier systems. 20 (6), 461 – 497 (2003).

53. Li, S., Lin, S., Daggy, B. P., Mirchandani, H. L. y Chien, Y. W. Effect of formulation variables on the floating properties of gastric floating drug delivery system. Drug Dev. Ind. Pharm. 28 (7), 783 – 793 (2002).

54. Singh, B. N. y Kim, K. H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. J. Control. Release. 63, 235 – 259 (2000).

55. Timmermanas, J. y Moës, A. J. How well do floating dosage forms float?. Int. J. Pharm. 62, 207 – 216 (1990).

56. Desai, S. y Bolton, S. A floating controled – release drug delivery system: *in vitro – in vivo* evaluation. Pharm. Research. 10 (9), 1321 – 1325 (1993).

57. Jiménez, C. M. R., Zia, H. y Rhodes, C. T. Design and testing *in vitro* of a bioadhesive and floating drug delivery system for oral application. Int. J. Pharm. 105, 65 – 70 (1994).

58. Hilton, A. K. y Deasy, P. B. *In vitro* and *in vivo* evaluation of an oral sustained – release floating dosage form of amoxycillin trihydrate. Int. J. Pharm. 86, 79 – 88 (1992).

59. Cárdenas, R. H. Las ciencias farmacéuticas: algunos aspectos de actualidad. Universidad Autónoma Metropolitana, México. pp. 147 – 149 (2003).

60. De Barochez, B. H., Lapeyre, F. C. Oral sustained release dosage forms: comparison between matrices and reservoir devices. Drug Dev. Ind. Pharm. 15 (6 – 7), 1001 – 1020 (1989).

61. Vázquez, M. J, Pérez – Marcos, B., Gómez – Amoza, J. L., Martínez – Pacheco, R., Souto, C. y Concheiro, A. Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices. Drug Dev. Ind. Pharm., 18 (11&12), 1355 – 1375 (1992).

62. Melgoza, C. L. M., Contreras, Ch. L., Rodríguez, H. S., González, T. M. Sistemas matriciales de liberación controlada. Comunicación técnica. 33 (4), 58 – 67 (2002).

63. Mandal, T. K. The influence of binding solvents on drug release from hydroxypropyl methylcellulose tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 21 (12), 1389 – 1397 (1995).

64. Vigoreaux, V. y Ghaly, E. S. Fickian and relaxational contribution quantification of drug release in a swellable hydrophilic polymer matrix. Drug Dev. Ind. Pharm. 20 (16), 2519 – 2526 (1994).

65. Ranga, R. K., Padmalatha, D. K. y Buri, P. Cellulose matrices for zero – order release of soluble drugs. Drug Dev. Ind. Pharm. 14 (15 – 17), 2299 – 2320 (1988).

66. Kim, H. y Fassihi, R., Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics. J. Pharm. Sci. 86 (3), 323 – 328 (1997).

67. Veiga, F., Salsa, T. y Pina, M. E. Oral controlled release dosage forms. II. Glassy polymers in hidrophilic matrices. Drug Dev. Ind. Pharm. 24 (1), 1 – 9 (1998).

68. USP 25 NF 20. United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD-USA. pp. 2256, 2259.

69. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C. México (2000).

70. Grassetti, D. y Murray, J. Determination of sulfhydryl groups with 2, 2' – or 4, 4' – dithiodipyridine. Arch. Biochem. Biophys. 119, 41 – 49 (1967).

71. The Merck Index. Tenth edition. Published by Merck & CO., Inc. Rahway, N. J. U.S.A. pp. 120, 1230. (1983).

72. Ayres, G. Análisis químico cuantitativo. 2a edición. Editorial Harla. México. pp. 336-340. (1979).

73. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. 8ª edición. Vol. II, 1420 (2004).

74. Shott, H. Kinetics of swelling of polymers and their gels. J. Pharm. Sci. 81 (5), 467 – 470 (1992).

75. Katzhendler, I., Hoffman, A., Goldberger, A. y Friedman, M. Modeling of drug release from erodible tablets. J. Pharm. Sci. 86 (1), 110 – 115 (1997).

76. Cedillo, R. E., Hernández, L. A. y Villafuerte, R. L. Effect of added pharmatose DCL11 on metronidazole sustained release from methocel K4M and carbopol 971P NF floating matrices. Drug Dev. Ind. Pharm. 32 (8), 955 – 965 (2006).

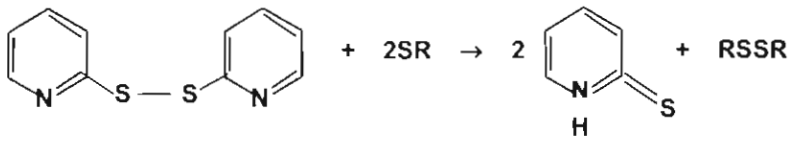
77. Rahman, Z., Ali, M. y Khar, R. Design and evaluation of bilayer floating tablets of captopril. Act. Pharm. 56 49 – 57 (2006).

78. Bettini, R., Castellani, P. L., Santi, P., Massimo, G., Peppas, N. A. y Colombo, P. Translocation of drug particles in HPMC matrix gel delayer: effect of drug solubility and influence on release rate. J. Control. Release. 70, 383-391 (2001).

11. ANEXO I. MÉTODOS ANALÍTICOS

11.1. Ensayo de captopril utilizando la reacción del fármaco con 2, 2' – ditiodipiridina y la determinación espectrofotométrica del producto resultante

El método se fundamenta en la reacción que se lleva a cabo entre el grupo tiol del captopril y el reactivo (2, 2' – ditiodipiridina) dando lugar a la formación de la 2 – ditiopiridona, la cual presenta absorción en la región ultravioleta.[70]



11.2. Determinación de $NaHCO_3$ mediante volumetría directa

Una solución de $NaHCO_3$, 0.1 M a 25 °C, tiene un pH de 8.3.[71] Si a esta solución se le añade solución indicadora de rojo de metilo, la valoración con HCl patrón produce un cambio de color del indicador de amarillo a rojo, cuando el bicarbonato ha pasado a ácido carbónico:[72]

$$NaHCO_3 + HCl \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

11.3. Determinación de $NaHCO_3$ mediante volumetría por retroceso

Cuando a una solución de $NaHCO_3$ se le añade un volumen medido de solución patrón de hidróxido de sodio (NaOH), en exceso respecto a la reacción:

$$NaHCO_3 + NaOH \rightarrow H_2O + Na_2CO_3$$

$$Na_2CO_3 + BaCl_2 \rightarrow BaCO_3$$

se forma carbonato de sodio (Na_2CO_3) y al agregar un exceso de cloruro de bario ($BaCl_2$) se precipita todo el carbonato presente en forma de carbonato de bario ($BaCO_3$). El exceso de NaOH se valora por retroceso con HCl patrón, empleando solución indicadora de fenolftaleína, para determinar la cantidad neta de NaOH que ha dado lugar a la conversión de HCO_3^- en CO_3^{--}.[72]

11.4. Determinación de $NaHCO_3$ mediante gravimetría

El fundamento de éste método es el mismo del volumétrico por retroceso, se hace reaccionar el $NaHCO_3$ hasta llegar a la formación del $BaCO_3$ pero se omite la valoración del NaOH en exceso. Se pesa el $BaCO_3$ obtenido para conocer la cantidad de bicarbonato en la muestra inicial.

11.5. Determinación de ácido ascórbico

Para medir la cinética de evolución del ácido ascórbico en las tabletas se utilizó el método farmacopeico que emplea 2, 6' – diclorofenolindofenol como indicador.[71, 73] Se toma 1 ml de muestra y se le adicionan 5 ml de solución de ácido metafosfórico en ácido acético. La mezcla anterior es valorada con solución indicadora de 2, 6' – diclorofenolindofenol hasta que aparezca una coloración rosa.

11.6. Determinación de ascorbato de sodio

Para medir la cinética de evolución del ascorbato de sodio en las tabletas se utilizó el método farmacopeico ya mencionado que emplea 2, 6' – diclorofenolindofenol como indicador. Se toma 1 ml de muestra y se le adicionan 5 ml de solución de ácido metafosfórico en ácido acético, este medio ácido favorece que el ascorbato se transforme nuevamente a ácido ascórbico pudiendo determinarlo como tal. La mezcla anterior es valorada con solución

indicadora de 2, 6' – diclorofenolindofenol hasta que aparezca una coloración rosa.