



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de Proyecto de Servicio Social:

“Desarrollo Galénico y optimización de Tabletas de Losartán Potásico
de Liberación Prolongada”

Presenta: Luis Alberto Gutiérrez Sánchez

X

Asesor: Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

Asesor: Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda

X

Febrero 2025

Contenido

1. Introducción	4
2. Marco teórico	6
2.1. Losartán Potásico	6
2.1.1. Caracterización	7
2.1.2. Mecanismo de acción	6
2.1.3. Absorción	7
2.1.4. Distribución	8
2.1.5. Metabolismo	8
2.1.6. Excreción	8
2.2. Formas farmacéuticas de liberación prolongada	8
2.3. Matrices hidrofílicas	9
2.3.1. Desarrollo de Matrices hidrofílicas a base de HPMC y función de los excipientes	11
2.4. Propiedades que afectan la liberación del fármaco del sistema de matriz hidrofílica	12
2.4.1. Tipo de polímero	12
2.4.2. Viscosidad del polímero	13
2.4.3. Tamaño de partícula del polímero	13
2.5. Caracterización de los comprimidos.	14
2.5.1. Masa	14
2.5.2. Dureza	14
2.5.3. Friabilidad	14
2.5.4. Perfil de liberación	15
2.6. Compresión directa para la fabricación de comprimidos.	15
2.6.1. Control de proceso	16
2.7. Planteamiento del problema	17
2.8. Justificación	17
2.9. Objetivos	18
2.9.1. Objetivo General	18
2.9.2. Objetivos específicos	18
3. Materiales y métodos	19
3.1. Perfil de las tabletas.	19
3.2. Lista de materiales	19
3.3. Diseño simplex de 2 ingredientes y elaboración de tabletas	20

3.4.	Peso	23
3.5.	Dureza	23
3.6.	Friabilidad	23
3.7.	Curva de calibración	23
3.8.	Disolución y cuantificación UV-Vis	24
4.	Resultados	25
4.1.	Apariencia	25
4.2.	Peso y Dureza	26
4.3.	Friabilidad	34
4.4.	Prueba de disolución y perfil de liberación	34
5.	Discusión y Conclusión	38
6.	Bibliografía	40

1. Introducción

En la industria farmacéutica se busca constante innovación y aprovechamiento de las diferentes áreas de oportunidad que pueden surgir según las necesidades de la población. La hipertensión arterial tiene una alta prevalencia a nivel mundial y por lo tanto representa una problemática para la sociedad, además de que existe una amplia variedad de tratamientos y tipos de terapias indicadas. La hipertensión es una enfermedad crónica en la cual aumenta, de manera anormal y persistente, la tensión de la sangre en las arterias ($\geq 140/90$ mm Hg). Datos de la Organización mundial de la salud (OMS) mencionan un estimado de 1,280 millones de personas adultas en el mundo sufren de esta enfermedad. Normalmente, la presión arterial aumenta y disminuye a lo largo del día en respuesta a diferentes actividades y situaciones, pero si este nivel de estrés se mantiene constantemente alto, puede dañar la salud, incrementando el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, enfermedades renales y otras complicaciones (WHO, 2023; INSP, 2020).

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y la Secretaría de Salud, aproximadamente 30 millones de la población mexicana padecen de hipertensión, es decir, uno de cada cuatro adultos en México padece hipertensión arterial (25.5% de la población) y cerca del 60% conocen el diagnóstico, sin embargo, solamente la mitad están controlados (INSP, 2020). En la Tabla 1 se presentan algunos de los niveles de presión arterial manejados por la secretaria de Salud de México.

Tabla 1. Niveles de presión arterial dependiendo la edad.

Edad	Mínima	Normal	Máxima
1-12 meses	75/50	90/60	100/75
6-13 años	90/60	105/70	115/80
20-24 años	108/75	120/79	132/83
25-29 años	109/76	121/80	133/84
35-39 años	111/78	123/82	135/86
40-44 años	112/79	125/83	137/87
45-49 años	115/80	127/84	139/88
50-54 años	116/81	129/85	142/89
55-59 años	118/82	131/86	144/90
60 años o más	121/83	134/87	147/91

Información tomada y adaptada del Blog: <https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-30-millones-de-personas-padecen-hipertension-arterial-secretaria-de-salud> (2025).

Para adultos que requieren uso de medicamentos se recomienda el uso de 3 clases de fármacos considerados como “agentes de primera línea”: Agentes de tiazida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEis)/Bloqueadores de receptores de angiotensina (ARBs) y Bloqueadores de canales de calcio (WHO, 2021).

El Losartán pertenece al grupo de ARBs y su biodisponibilidad sistémica, administrado en comprimidos recubiertos, es de 33% aproximadamente y tiene una vida media entre 1.5 a 2.5 horas. El Losartán alcanza concentraciones máximas en el plasma en una hora, y su metabolito activo lo hace en tres a cuatro horas (Gunda et al, 2021). Es por esto por lo que la administración de Losartán potásico en una formulación de comprimidos o tabletas de liberación prolongada podría ser mejor para el tratamiento de la hipertensión, controlando así la concentración en la sangre y reduciendo las dosis administradas.

Las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación prolongada son de gran utilidad para los pacientes, ya que con el uso de estas se pretende disminuir la dosis, además de aminorar los efectos adversos e interacción entre fármacos. Una de las

herramientas de mayor utilidad para desarrollar estos medicamentos han sido las matrices hidrofílicas que, en tabletas, que retardan y regulan la liberación del principio activo. Para esto también se debe de tomar en cuenta las características de los fármacos que podrán ser utilizados con estos sistemas matriciales. Estas matrices hidrofílicas tienen como base el uso de polímeros cuyo propósito es retardar la liberación del fármaco, lográndolo una vez que estos llegan a hincharse al contacto con el medio formando capas de geles que permitirán la difusión del fármaco de manera lenta (Ghori, 2015). En este trabajo se busca el desarrollo de tabletas de liberación prolongada para administrar Losartán Potásico con la ayuda de estas matrices, utilizando como polímeros la hidroxipropilmetilcelulosa y Goma xantana.

2. Marco teórico

2.1. Losartán Potásico

El Losartán potásico es un fármaco no peptídico activo por vía oral. Es antagonista del receptor de angiotensina II, y se introdujo en 1995 para uso clínico en la “hipertensión” como fármaco de nueva clase indicado para pacientes adultos y pediátricos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca e hipertensión. Una dosis de 100 mg inhibe el efecto opresor en aproximadamente un 85% en el pico con una inhibición del 25-40% que persiste durante 24 horas (Latif et al, 2018).

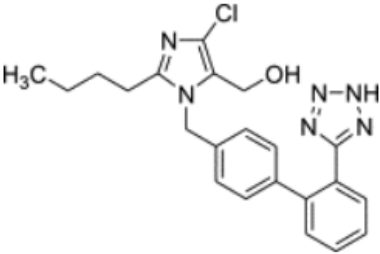
2.1.1. Mecanismo de acción

El Losartán actúa compitiendo con la angiotensina II para unirse al receptor de Angiotensina II tipo 1 (AT1) previniendo así el incremento de sodio (FDA, 1995). La competencia causa un bloqueo directo de los receptores AT1 causa vasodilatación, logrando la reducción de la resistencia arterial periférica sin aumentar la frecuencia cardíaca y un aumento de la excreción renal de sodio y agua, logrando un efecto combinado que resulta en una reducción en la presión arterial (Beltran, 2022).

2.1.2. Caracterización

En la tabla 2 se enlistan las propiedades físicas del Losartán Potásico.

Tabla 2. Caracterización Losartán Potásico. (PubChem, 2024)

Propiedad	Descripción
Estructura química	
Nomenclatura	2-Butil-4-cloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol; 2-n-butil-4-cloro-5-hidroxi metil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol; 2-butil-4-cloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)bencil]imidazol-5-metanol
Peso molecular	422.91 g/mol
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua; soluble en alcoholes; ligeramente soluble en disolventes orgánicos comunes, como Acetonitrilo y Metiletilcetona.
Punto de fusión	183.5–18.5 °C
pKa	5-6
Apariencia	Polvo cristalino de flujo libre, de color blanco a blanquecino.

2.1.3. Absorción

En ratas el Losartán se absorbe casi por completo en el intestino y sufre una glucoronización en el duodeno y el yeyuno. En humanos aún no se ha identificado con claridad la absorción en el intestino delgado. El Losartán se absorbe rápidamente en voluntarios adultos sanos, con un tiempo de 1.0 ± 0.5 horas hasta alcanzar la concentración plasmática máxima con un comprimido de 50 mg (Sica et al, 2005).

2.1.4. Distribución

El volumen de distribución de Losartán y su metabolito E 3174 es relativamente bajo: 34.4 ± 17.9 l y 10.3 ± 1.1 l, respectivamente. El Losartán administrado por vía intravenosa o en dosis orales altas puede atravesar la barrera hematoencefálica (Sica et al, 2005).

2.1.5. Metabolismo

El metabolismo se realiza básicamente por las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450, en el que se forman un metabolito ácido carboxílico activo (E-3174), y metabolitos inactivos, que incluyen a dos principales, por hidroxilación de la cadena lateral butílica y un metabolito menor, un glucurónido N-2-tetrazólico. Después de la administración oral, aproximadamente el 14% de una dosis de Losartán se convierte en E 3174, el cual es de 10 a 40 veces más potente que su compuesto original (Lo et al, 1995).

2.1.6. Excreción

El aclaramiento plasmático total de Losartán y E 3174 es de aproximadamente 600 y 50 ml/min, respectivamente, mientras que el aclaramiento renal de Losartán y E 3174 es de aproximadamente 75 ml/min y 25 ml/min, respectivamente (Lo et al, 1998).

2.2. Formas farmacéuticas de liberación prolongada

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada incluyen cualquier sistema que libere un fármaco por un periodo extenso de tiempo, y por lo general se usan matrices de polímeros hidrofílicos. La forma farmacéutica de liberación prolongada permanece en el tracto gastrointestinal y se formula de tal manera que libera el fármaco a una velocidad igual a su tasa de eliminación, manteniendo así la cantidad necesaria del fármaco en la sangre durante mucho tiempo. Este tipo de formulaciones se puede emplear para reducir la frecuencia de dosis, los efectos secundarios, superar las fluctuaciones en la concentración del fármaco en la sangre, y en caso de fármacos con ventanas terapéuticas estrechas, volverlos más seguros controlando la liberación (Khan et al, 2022).

2.3. Matrices hidrofílicas

Los sistemas matriciales forman parte de las formas farmacéuticas de liberación prolongada, son considerados actualmente como una de las formas más fáciles y menos costosas de controlar la liberación de principios activos. Son sistemas que ayudan a retardar la liberación del principio activo mediante la difusión. Se encuentran tres tipos de sistemas: Matrices inertes o plásticas, Matrices hidrofílicas (MH) y matrices lipídicas. Cada una de estas matrices tiene su forma de liberación del principio activo (Imagen 1) (Costa et al.,2004).

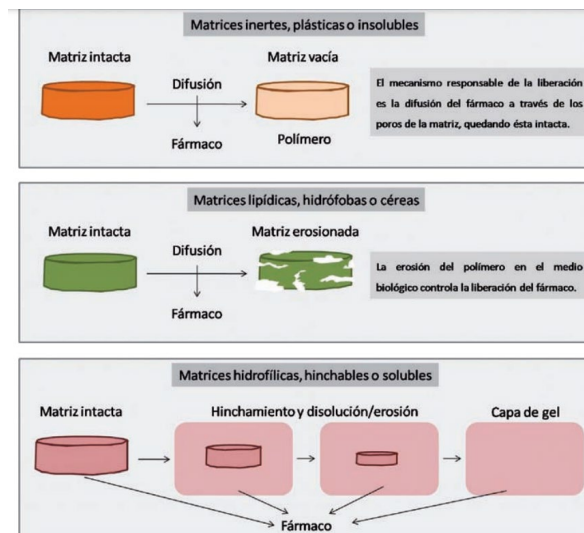


Imagen 1. Mecanismos de liberación de matrices según su sistema.

Imagen tomada de (Sanchez et al, 2010)

El sistema de matriz hidrofílica (MH) se basa en polímeros que se hinchan al contacto con una solución acuosa, formando una capa de gel que controla la liberación de medicamentos. La difusión del medicamento se ve influenciada por la hinchazón de la matriz, la disolución del polímero y en menor medida por un proceso de erosión (Nardi-Ricart et al, 2020). Las MH liberan su contenido lentamente, lo que hace que su efecto terapéutico sea prolongado. Dos fenómenos deben de suceder para que esto último suceda; el primero, que la matriz una vez hinchada se mantenga intacta; el segundo, que la difusión del fármaco a través de la matriz sea

limitada para conseguir el efecto de liberación de manera prolongada. El desarrollo de la capa de gel divide la MH en tres regiones diferentes. La región exterior llamada frente de erosión tiene la mayor cantidad de moléculas de agua, pero es mecánicamente débil. Sin embargo, actúa como una barrera de difusión evitando penetración de agua en las otras dos regiones. La región de frente de disolución está moderadamente hinchada y relativamente más fuerte que el frente de erosión y la tercera zona corresponde al núcleo de la tableta matricial que en realidad forma la región más interna llamada frente hinchado, permanece esencialmente seca (Imagen 2) (Ghori et al., 2015). Este tipo de matrices tienen como ventaja que el proceso de fabricación suele ser más barato y eficaz (a comparación de los otros dos tipos de sistemas de matrices) y tiene numerosos excipientes poliméricos que pueden usarse para su propósito. Los polímeros utilizados para este tipo de matrices son, en su mayoría, derivados celulósicos e hidrofílicos (Costa et al, 2004) Los más utilizados son Hidroxipropil celulosa (HPC), goma xantana, carbopol, alginatos e Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), este último es el polímero de mayor uso para la elaboración de matrices hidrofílicas (Madiha et al, 2021). La velocidad de disolución del fármaco a partir de matrices poliméricas se rige por las características fisicoquímicas del principio activo, y por la naturaleza y cantidad de los excipientes incluidos en la formulación.



Imagen 2. Mecanismo de hinchamiento de una MH y liberación del fármaco. (Adaptada de: Ghori et al., 2015)

2.3.1. Desarrollo de Matrices hidrofílicas a base de HPMC y función de los excipientes

Para las MH a base de HPMC la difusión, el hinchamiento y la erosión son los mecanismos de control de velocidad más importantes de los productos de liberación prolongada. La mayoría de las MH se obtiene por compresión de una mezcla homogénea de polvos, constituida por uno o más polímeros y él o los principios activos. Se utilizan las mismas estrategias y operaciones unitarias para una tableta convencional, por lo que los excipientes utilizados para desarrollar las tabletas con HPMC son los mismos y cumplen las mismas funciones (Tabla 3) (Villafuerte, 2011).

Tabla 3. Excipientes utilizados en la fabricación de tabletas y matrices hidrofílicas (Villafuerte, 2011).

Tipo de excipiente	Función	Ejemplo
Adsorbente	Captar por adsorción componentes líquidos o humedad.	<ul style="list-style-type: none"> • Celulosa microcristalina • Fosfato de calcio tribásico
Aglutinantes	Ligar partículas de polvo para formar gránulos.	<ul style="list-style-type: none"> • Polivinilpirrolidona • Metilcelulosa
Lubricantes	Reducen la fricción entre las partículas durante la compresión.	<ul style="list-style-type: none"> • Talco • Estearato de magnesio
Diluyentes	Sirven para ajustar el peso de la tableta, y en algunos casos a la liberación del fármaco.	<ul style="list-style-type: none"> • Lactosa Anhidra • Sulfato de calcio • Almidón
Desintegrantes	Los disgregantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o jugos digestivos	<ul style="list-style-type: none"> • Alginato de sodio • Avicel® PH 101, 102
Acarreador	Son los polímeros que forman el núcleo de la matriz, son los encargados de la liberación del fármaco dependiendo de la naturaleza del polímero	<ul style="list-style-type: none"> • HPMC • Goma xantana • HPC • Carbopol®

2.4. Propiedades que afectan la liberación del fármaco del sistema de matriz hidrofílica

2.4.1. Tipo de polímero

Para la elaboración de MH se han utilizado desde polímeros derivados del silicón hasta polímeros naturales. Se pueden dividir en dos tipos los polímeros solubles en agua y los insolubles en agua. Los polímeros que más comúnmente se utilizan son los insolubles en agua, tales como HPMC, CMC o Etilcelulosa. Dentro de la elección del polímero se debe de considerar el peso molecular, el cual está directamente relacionado con la viscosidad y la solubilidad del polímero. Polímeros con pesos moleculares elevados generan estructuras de gel más robustas, lo que limita la difusión aumentando el tiempo de liberación del fármaco.

El polímero más utilizado dentro del desarrollo de MH es el HPMC. Las propiedades del polímero están fuertemente influenciadas por la proporción de sustitución del grupo metoxilo e hidroxipropilo. El tipo de sustituyente y el grado de sustitución controla la hidrofiliidad del HPMC, además, el tipo de sustituyente puede influir en la hidratación del polímero, la hinchazón y el transporte de agua. El peso molecular del HPMC oscila entre los 10,000 – 1,500,000 g/mol (10,000 – 100,000 Da), dependiendo del grado que se esté utilizando. Las denominaciones comerciales usan una nomenclatura específica, que utiliza una letra inicial, que puede ser la E, F o K, para identificar el grado de viscosidad (baja, media y alta, respectivamente), de la HPMC, seguida de un número que se corresponde con la viscosidad. Por ejemplo, existen cuatro variedades comerciales de Methocel®, denominadas con las letras E, F, K y J, correspondientes a HPMC con diferentes grados de viscosidad, siendo la K y J las que proporcionan mayor viscosidad, grados K4M, K15M O K100M (Sanchez et al., 2010).

Por otro lado, también el uso de polímeros naturales se ha estado utilizando debido a sus propiedades de degradación, algunos polímeros naturales suelen utilizarse como retardantes de la liberación del fármaco y se suelen mezclar con polímeros semisintéticos para mejorar su rendimiento. La goma xantana es un biopolímero

obtenido a través de la fermentación de azúcares simples y tiene el potencial de retardar la liberación de un fármaco gracias a su capacidad de aprisionarlo debido a que, en el agua, el polímero adopta una forma de gel con una alta resistencia. El peso molecular de la goma xantana puede alcanzar los 8 MDa lo que resulta en viscosidades de gel muy elevadas (Aguirre, 2019).

2.4.2. Viscosidad del polímero

La viscosidad del polímero es considerada uno de los parámetros importantes que controlan y determinan la velocidad de liberación y formación del gel en la matriz hidrofílica. La viscosidad del polímero depende de su estructura química, su peso molecular y de la interacción con el disolvente. Polímeros con alta viscosidad, como los derivados de la metilcelulosa, forman capas de gel más densas, ralentizando la difusión del fármaco y prolongando la liberación. Sin embargo, viscosidades excesivamente altas pueden dificultar el proceso de manufactura y la dispersión homogénea del principio activo. Así mismo, el porcentaje de erosión se verá afectado dependiendo la viscosidad del polímero utilizado; generalmente, la erosión de la matriz es inversamente proporcional a la viscosidad del polímero (Varma et al, 2004; Ghorri et al, 2015).

2.4.3. Tamaño de partícula del polímero

El tamaño de las partículas afecta la superficie específica y, por ende, la tasa de hinchamiento y formación del gel. Polímeros con partículas más pequeñas presentan una liberación más rápida, mientras que tamaños mayores permiten una liberación prolongada debido a un hinchamiento más lento. Se ha observado que dependiendo el tamaño de la partícula del polímero será el comportamiento de la liberación del fármaco, partículas grandes muestran que favorecen el mecanismo de desintegración, partículas de un tamaño mediano muestra una mayor difusión y partículas finas muestran un comportamiento balanceado entre la difusión y la erosión de la matriz. Por otro lado, el tamaño de partícula también afecta la microestructura de la tableta después de la compresión, lo que afecta la porosidad y tortuosidad de la tableta modificando el ingreso de agua a la matriz. Por lo tanto, la homogeneidad del tamaño de las partículas es esencial para garantizar una

liberación uniforme del principio activo (Skelbæk-Pedersen, et al., 2020; Skelbæk-Pedersen, et al., 2020; Varma et al., 2004).

2.5. Caracterización de los comprimidos.

2.5.1. Masa

Este ensayo está indicado para determinar la masa de cada comprimido de manera individual, la masa media de los comprimidos de cada formulación y principio activo, así como para comprobar que el peso individual no se desvía de la media más de lo permitido por la normativa (Llédo, 2019). La FEUM 13.0 contiene una MGA donde se describe la prueba de variación de masa para las tabletas, MGA 0299 (Secretaría de Salud, 2021).

2.5.2. Dureza

Las tabletas deben estar en condiciones de resistir todos esos efectos y llegar a manos del paciente sin desgaste o rupturas. Por esas razones, la resistencia mecánica de las tabletas es importante, siendo un factor que se mide en forma rutinaria. Una medida de la integridad mecánica de las tabletas es la resistencia a la ruptura, que es la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. La FEUM 13.0 cuenta con una MGA que describe el proceso de la prueba, el MGA 1051 (Secretaría de salud, 2021).

2.5.3. Friabilidad

El MGA 1041 de la FEUM 13.0 describe la prueba de friabilidad; siendo un método que proporciona el Índice de abrasión o friabilidad de los comprimidos. En sí, es una forma de medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir la abrasión o el desgaste por fricción, que son condiciones que ocurren durante la manipulación, el envasado y el transporte de los comprimidos. La prueba considera aceptable la pérdida de no más del 1% del peso promedio de 10 tabletas. (Secretaría de salud, 2021).

2.5.4. Perfil de liberación

La prueba de velocidad de disolución es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de aquel en el medio de prueba. En la prueba de disolución se emplean diferentes aparatos de acuerdo con las características de la forma farmacéutica a evaluar, entre los aparatos más utilizados se encuentra el aparato 1 o de “canastilla” y el aparato 2 de “paleta o propela”. El aparato 2 consta de un baño de agua y de seis unidades de prueba, en donde cada una está constituida por: un vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa, un eje transmisor, un regulador de velocidad de rotación y unas paletas o propelas. Esta prueba se encuentra descrita en el MGA 0291 de la FEUM 13.0.

También la FEUM presenta una MGA para los medicamentos de liberación controlada; el MGA 0521, que se aplica junto con el MGA 0291 “Disolución” para la evaluación de la liberación de los principios activos en formas farmacéuticas sólidas no convencionales. Esta prueba requiere la reposición del volumen de la alícuota tomada del medio de disolución en cada tiempo de muestreo, utilizando un volumen igual de medio recientemente preparado y conservado a 37 °C o a la temperatura especificada. Durante el tiempo que dure la prueba, el vaso con el medio de disolución deberá mantenerse cubierto, verificándose asimismo la temperatura de la mezcla a intervalos adecuados (Secretaría de salud, 2021).

2.6. Compresión directa para la fabricación de comprimidos.

La compresión directa es un proceso empleado en la fabricación de tabletas, mediante el cual se obtiene un comprimido farmacéutico mezclando uno o varios principios activos con uno o varios excipientes en un mezclador y posteriormente se compacta esta mezcla. Dentro del proceso se ven involucradas las operaciones unitarias de tamizaje, mezclado y compactación. En el diagrama 1 se resume de una manera general el proceso de compactación o compresión directa (Durán, 2005).

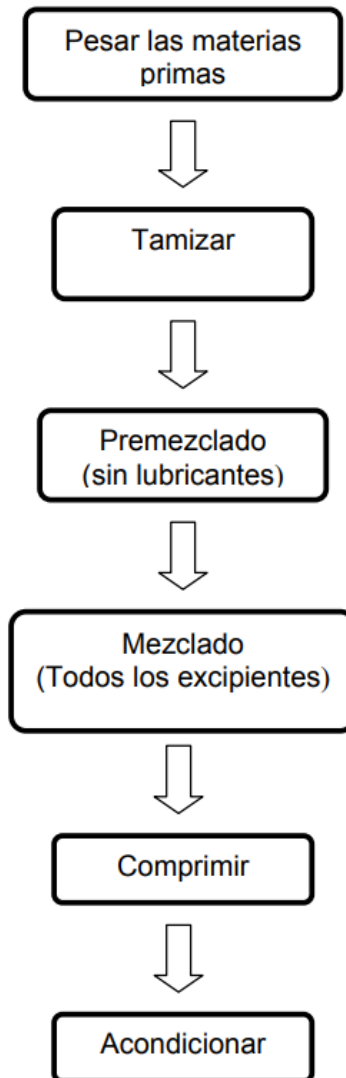


Diagrama 1. Diagrama de flujo de fabricación de tabletas por compactación directa

2.6.1. Control de proceso

El peso de un comprimido determina la correcta dosificación de un medicamento. Además, la dureza de la tableta se ve condicionada por la consistencia en el llenado de las matrices durante el proceso de tableteo. Debido a que las máquinas de comprimir pueden sufrir pequeños desajustes a lo largo del proceso de producción de un lote, debemos asegurar que el peso y la resistencia a la fractura se mantienen dentro de especificaciones durante todo el proceso de producción, por lo que se recurre al llamado control estadístico de procesos, mediante la elaboración de las llamadas cartas de control (Lozano, 2012).

2.7. Planteamiento del problema

Como se mencionó antes, la hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares que representan una de las principales causas de mortalidad en México. El control de la presión arterial es fundamental para reducir el riesgo de complicaciones graves, como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. El Losartán potásico es uno de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, sin embargo, los regímenes de dosificación convencionales de Losartán potásico suelen requerir la administración diaria en dosis múltiples, lo que puede comprometer la adherencia terapéutica de los pacientes. Por lo tanto, es necesario desarrollar estrategias farmacéuticas que mejoren la adherencia y proporcionen un control más sostenido de la presión arterial (INSP, 2020).

Una de las alternativas prometedoras es el uso de matrices hidrofílicas de liberación prolongada para administración oral como comprimidos, las cuales permiten liberar el fármaco de manera controlada y sostenida, reduciendo la frecuencia de administración y mejorando la estabilidad de los niveles plasmáticos del medicamento. Sin embargo, la optimización de estas formulaciones requiere un entendimiento integral de los parámetros que influyen en la liberación del Losartán potásico, así como de las propiedades fisicoquímicas y reológicas de las matrices hidrofílicas empleadas.

2.8. Justificación

El desarrollo de matrices hidrofílicas de liberación prolongada para la administración de Losartán potásico ofrece importantes beneficios tanto para los pacientes como para los sistemas de salud. En primer lugar, ayudan a reducir la frecuencia de dosificación, lo que puede mejorar la adherencia del paciente. En segundo lugar, estas formulaciones potencialmente proporcionan una liberación más uniforme del medicamento.

Además, el diseño de estas matrices contribuye al avance científico-tecnológico en la formulación de sistemas de liberación controlada, un área de investigación clave

en la industria farmacéutica debido a su impacto en la eficacia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes. La investigación y el desarrollo de estas tecnologías también fomentan la innovación en el diseño de medicamentos, promoviendo el uso de materiales poliméricos y estrategias de ingeniería farmacéutica que abordan problemáticas concretas en el tratamiento de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial (Alhalimi et al., 2018; Siepmann & Peppas, 2012).

2.9. Objetivos

2.9.1. Objetivo General

Desarrollar una tableta de liberación prolongada con Losartán potásico mediante el uso de matrices hidrofílicas de HPMC para alcanzar una liberación *in vitro* de 24 horas.

2.9.2. Objetivos específicos

- Determinar mediante la revisión de estudios de preformulación existentes, que las características fisicoquímicas de los componentes de las tabletas permiten una liberación prolongada de 24 horas.
- Determinar la influencia de la composición de las matrices de HPMC en las propiedades de los sistemas evaluados.
- Evaluar los parámetros de proceso que afectan las características físicas de las tabletas, mediante la dureza, friabilidad y el control de masa.
- Analizar los perfiles de liberación del fármaco *in vitro* a partir de las formulaciones propuestas.
- Identificar las formulaciones que satisfacen los criterios de calidad deseada

3. Materiales y métodos

3.1. Perfil de las tabletas

Las características que se esperan de las tabletas obtenidas después del proceso de compresión se encuentran en la tabla 4.

Tabla 4. Perfil esperado de las tabletas

Característica	Descripción
Forma	Comprimidos circulares planos.
Color	Color blanco sin presencia de partículas extrañas
Dureza	7 Kp \pm 2
Textura	Lisas, sin sensación porosa al tacto
Diámetro	10 mm
Peso	300 mg

3.2. Lista de materiales

Los materiales utilizados fueron proporcionados por la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Los excipientes utilizados para el desarrollo de las tabletas de Losartán se encuentran enlistados en la tabla 5.

Tabla 5. Lista de materias primas utilizadas.

Nombre	Función
Losartán Potásico	Principio Activo
Lactosa	Diluyente
Celulosa microcristalina PH 101	Diluyente
HPMC	Matriz de retención
Goma Xantana	Matriz de retención
Estearato de magnesio	Lubricante

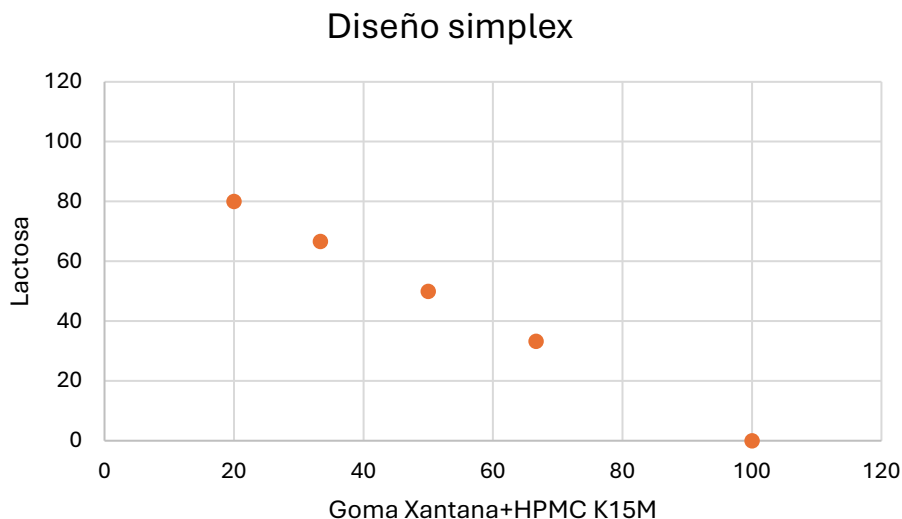
3.3. Diseño simplex de 2 ingredientes y elaboración de tabletas

Para la elaboración de las tabletas de liberación prolongada se tomó como base una formulación inicial (Tabla 6), con la cual se propuso un diseño experimental SIMPLEX de dos ingredientes, este diseño contempla dos variables para una mezcla, las cuales arrojarían una respuesta en función de las proporciones relativas de cada componente. Por lo general, dichas variables deben de sumar un 100%. El diseño utilizó una mezcla de Goma Xantana+HPMC K15M como primer ingrediente. Al ser ambos los excipientes que conforman la matriz polimérica y que retardan la liberación del API, se decidió usar esta combinación de excipientes como si fuera un sólo ingrediente, ya la proporción de uno con respecto a otro es del 50% y esto se debía de mantener constante, lo que facilita el manejo del diseño de formulación. Como segundo ingrediente se consideró a la lactosa anhidra, puesto que por su solubilidad acuosa, es la que ayudaría a la permeación del principio activo a través de la matriz y a su vez, permite el efecto Burst.

El diseño simplex de dos ingredientes se realizó en el programa de hojas de datos de EXCEL. En el gráfico 1 se muestra el diseño y se resume en la tabla 7. El diseño muestra 5 puntos con las diferentes proporciones de los dos ingredientes. Una de las condiciones que debía cumplir el diseño experimental es que el ingrediente uno no debía de ser nunca 0, esto debido a que es el que forma la matriz polimérica.

Tabla 6. Formulación inicial.

Nombre	Porcentaje %	Peso
Losartán Potásico	16	50 mg
Lactosa	25	75 mg
Celulosa microcristalina PH 101	18	54 mg
HPMC K15M	20	60
Goma Xantana	20	60
Estearato de magnesio	1	3



Gráfica 1. Diseño Simplex de dos ingredientes (Mezcla de Goma Xantana+HPMC K15M y Lactosa).

Tabla 7. Concentración de polímeros para las 5 formulaciones obtenidas.

Formula	HPMC+Goma Xantana (%)	Lactosa (%)	Total (%)
F1	100	0	100
F2	66.67	33.33	100
F3	50	50	100
F4	33.33	66.67	100
F5	20	80	100

Se utilizó el método de compresión directa para la elaboración de las tabletas de liberación prolongada de Losartán potásico. El procedimiento se llevó a cabo en la Planta Piloto de Tecnología de Formas Farmacéuticas Sólidas, ubicado en el edificio N de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Cada uno de los ingredientes fue correctamente pesado. Todos los excipientes y el Losartán potásico, excepto el Estearato de magnesio, fueron pasados a través de un tamiz de número 35 y mezclados durante 5 minutos en una bolsa nueva de polietileno en sustitución de un mezclador. El Estearato de magnesio se pasó por un tamiz de número 60 y una vez terminado el primer mezclado, se agregó éste, para llevar a cabo un segundo mezclado durante 4 minutos más. La mezcla se llevó a comprimir

en una tableteadora rotativa Piccola, modelo B10 de 10 módulos (Imagen 3) y se utilizaron matrices circulares de 10 mm.



Imagen 3. Tableteadora Rotativa Piccola modelo B10 utilizada para obtener las tabletas de Losartán potásico por compresión directa.

3.4. Peso

El peso individual y promedio de las tabletas se midió utilizando una balanza analítica de la marca OHAUS®; siendo el parámetro de 300 ± 15 mg. Se utilizaron 15 muestras de 10 tabletas; cada grupo de comprimidos fue tomado durante todo el proceso del tableteado para poder evaluar el control del proceso.



Imagen 4. Balanza OHAUS® utilizada para determinar peso promedio y variación de peso de las tabletas obtenidas de Losartán potásico.

3.5. Dureza

La dureza de las tabletas fue evaluada utilizando un durómetro de la marca Erweka tomando como medida la ruptura por diámetro. La dureza deseada fue de $7 \pm 2\text{Kp}$. Se utilizaron las mismas muestras de tabletas usadas para la medición del peso.



Imagen 5. Durómetro Erweka utilizado para determinar dureza promedio de las tabletas obtenidas de Losartán potásico.

3.6. Friabilidad

La friabilidad se midió utilizando un Fragilizador de la marca ELECSA, se tomaron 3 muestras de 20 tabletas, al inicio, a la mitad y al final del proceso. Se pesaron y se llevaron al tambor del fragilizador a 25 rpm durante 4 minutos. La pérdida de peso no debía ser mayor a 1%.



Imagen 6. Fragilizador utilizado para determinar dureza promedio de las tabletas obtenidas de Losartán potásico. (Imagen de referencia).

3.7. Curva de calibración

Se preparó una solución madre de Losartán Potásico disolviendo 25 mg en 100 mL de agua destilada llegando a una concentración de 0.25 mg/mL. Para preparar la

curva de calibración se tomaron con micropipeta 6 volúmenes: 50, 100, 200, 300, 400 y 500 μL de la solución madre y se llevaron, por separado, a matraces aforados de 5 mL. Para cada uno de éstos, se llevó al aforo con agua y se obtuvieron 6 concentraciones diferentes: 2.5, 5, 10, 15, 20 y 25 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Este proceso se hizo por triplicado. Las soluciones se llevaron a leer en un Espectrofotómetro UV (Imagen 7), de la marca Perkin Elmer a 256 nm, usando agua como blanco. Las lecturas se procesaron usando Microsoft Excel.



Imagen 7. Espectrofotómetro UV-Vis Perkin Elmer, utilizado para obtener la curva de calibración y cuantificar el contenido de activo y la disolución de las tabletas obtenidas de Losartán potásico.

3.8. Disolución y cuantificación UV-Vis

Para realizar los perfiles de disolución se utilizó un disolutor Vankel (Imagen 8), teniendo como medio, agua desionizada a 37° C, realizándose la prueba durante 24 horas. Se utilizaron 7 vasos, uno de ellos contenía el medio de reposición, los 6 restantes se usaron para tomar las muestras, se usaban 2 formulaciones diferentes usando 3 vasos para cada una, el aparato utilizado fue el de paletas, y se fijaron las rpm a 50. Se inició la prueba a las 8:00 am y se terminó a las 8:00 de la mañana siguiente. El muestreo se hizo cada hora y media, tomándose 5 mL de alícuota de cada muestra y se hizo reposición de medio durante cada toma. Las muestras se filtraron con un filtro de 0.45 μm y se hizo una dilución 1:5 con el medio. Las diluciones se llevaron a leer a 256 nm usando un espectrofotómetro de UV visible.



Imagen 8. Disolutor utilizado para realizar los perfiles de disolución de las tabletas obtenidas de Losartán potásico.

4. Resultados

4.1. Apariencia

El producto final obtenido de las cinco formulaciones mostró el aspecto esperado: tabletas lisas de forma circular plana, de color blanco. Si bien la apariencia no determina la eficacia de la tableta si puede afectar la aceptación por el paciente (Silva, 2012). Las cinco formulaciones se obtuvieron a partir de un lote de 300 g, la masa para las tabletas se determinó para 300 mg y el punzón utilizado fue de 10 mm circular plano. El aspecto de las tabletas obtenidas con las formulaciones lo podemos observar en la imagen 10. No se aprecia en todos los casos, ningún defecto físico o alguna alteración en el comprimido que fuera provocada por el proceso de tableteado.

Tabla 8. Características organolépticas de producto terminado de las tabletas obtenidas de Losartán.

Característica	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5
Color	Blancas	Blancas	Blancas	Blancas	Blancas
Forma	Circulares, planas de 10 mm de diámetro	Circulares, planas de 10 mm de diámetro	Circulares planas de 10 mm de diámetro	Circulares, planas de 10 mm de diámetro	Circulares, planas de 10 mm de diámetro
Textura	Lisas sin presencia de poros	Lisas sin presencia de poros	Lisas sin presencia de poros	Lisas sin presencia de poros	Lisas sin presencia de poros



Imagen 9. Apariencia de producto terminado de las tabletas obtenidas de Losartán potásico, después del proceso de compresión. Formulaciones: A) F1, B) F2, C) F3, D) F4.

4.2. Peso y Dureza

Los datos de peso de producto terminado se evaluaron en el programa de Excel®, se evaluaron los parámetros de peso promedio, peso mínimo promedio, peso máximo promedio y la variación de peso mínima y máxima. Todos los parámetros se encuentran en la tabla 9. Además, se realizaron Cartas de Control con el programa de STATGRAPHICS® con el fin de observar el comportamiento (variación) del peso con las diferentes muestras tomadas.

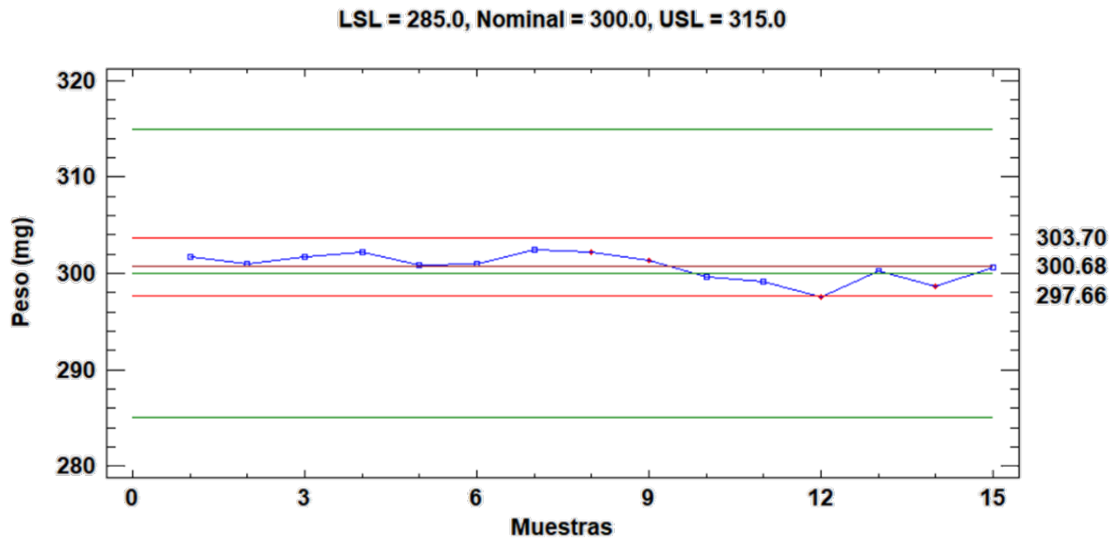
Durante el trabajo se realizó la búsqueda bibliográfica de los componentes que conforman una matriz polimérica hidrofílica. Con la ayuda de esa búsqueda se propuso una formulación con un núcleo hidrofílico conformado principalmente por Goma Xantana y HPMC K15M y con los excipientes complementarios para lograr una liberación prolongada. Se decidió realizar un modelo simplex de dos ingredientes para obtener cinco formulaciones que nos permitieran evaluar el comportamiento de las mezclas durante los procesos de evaluación que incluyen los parámetros de peso, dureza y friabilidad.

Con el apoyo de los gráficos 2 a 6 se puede observar que todas las formulaciones cumplen con los límites de control. Durante el proceso, las cinco formulaciones

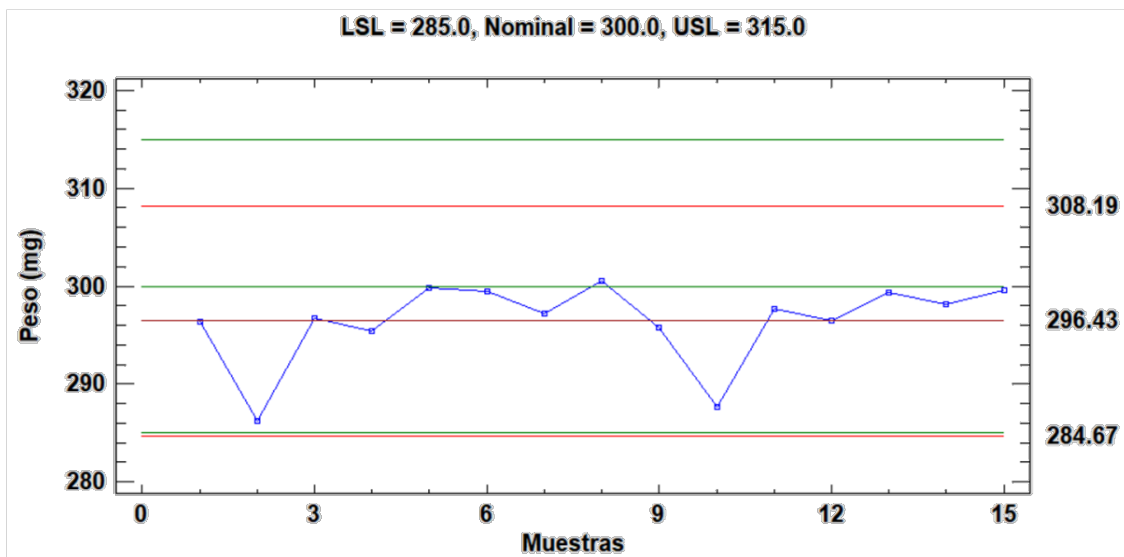
mostraron tener un comportamiento cercano a su promedio calculado. La F1 es la que muestra tener menos variaciones durante todo su tiempo de proceso. En la gráfica 2 se puede observar que todos sus puntos oscilan alrededor de los 300 mg y no se nota algún inconveniente. Caso contrario sucede con la F2, que es la que muestra dos puntos más alejados de su promedio calculado. Las tres formulaciones restantes (F3, F4 y F5) se encuentran dentro de los límites, F5 es la que se encuentra más cerca del valor nominal de 300 mg y la que muestra una menor dispersión, lo que nos indica un proceso más controlado. F3 muestra una mayor variabilidad y a pesar de que hay algunas fluctuaciones no hay una tendencia muy marcada a algún problema en el proceso.

Tabla 9. *Peso promedio, peso máximo, peso mínimo y variación de peso de las tabletas obtenidas de Losartán potásico, después del proceso de compresión.*

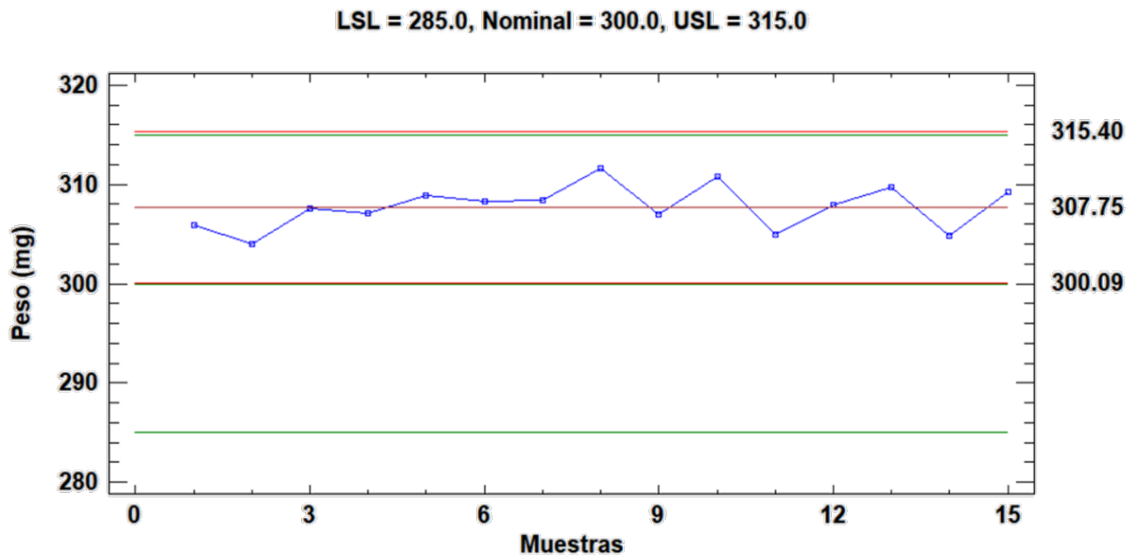
Formulación (F)	Peso promedio	\bar{x} Mínimo	\bar{x} Máximo
1	300.680	299.320	303.140
2	296.430	293.066	302.540
3	307.750	303.713	309.640
4	305.730	301.6	309.366
5	302.730	299.066	305.920



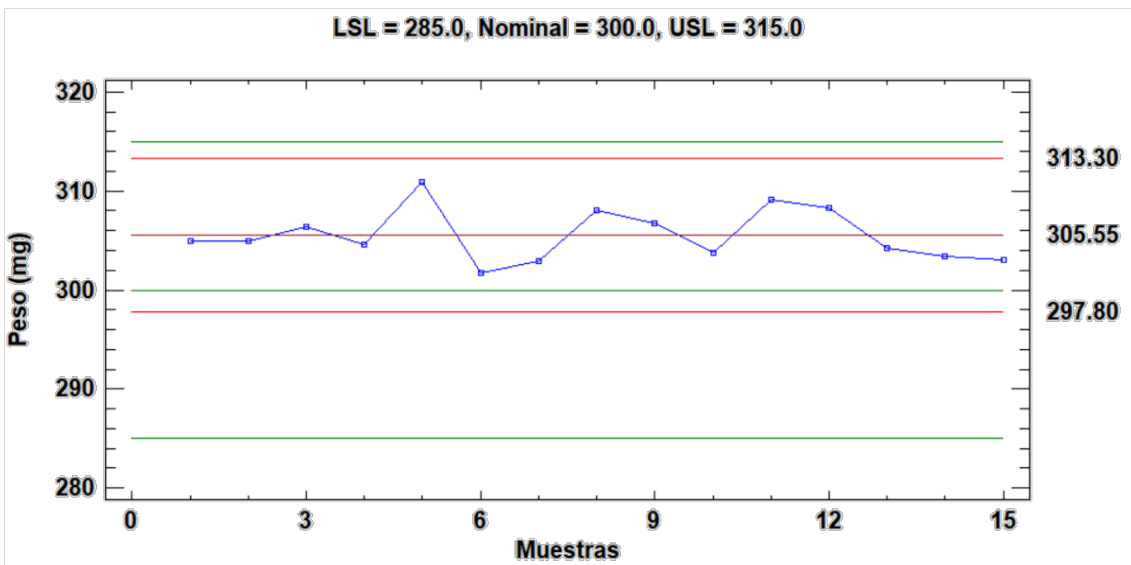
Gráfica 2. Control de proceso de peso de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F1, durante el proceso de compresión.



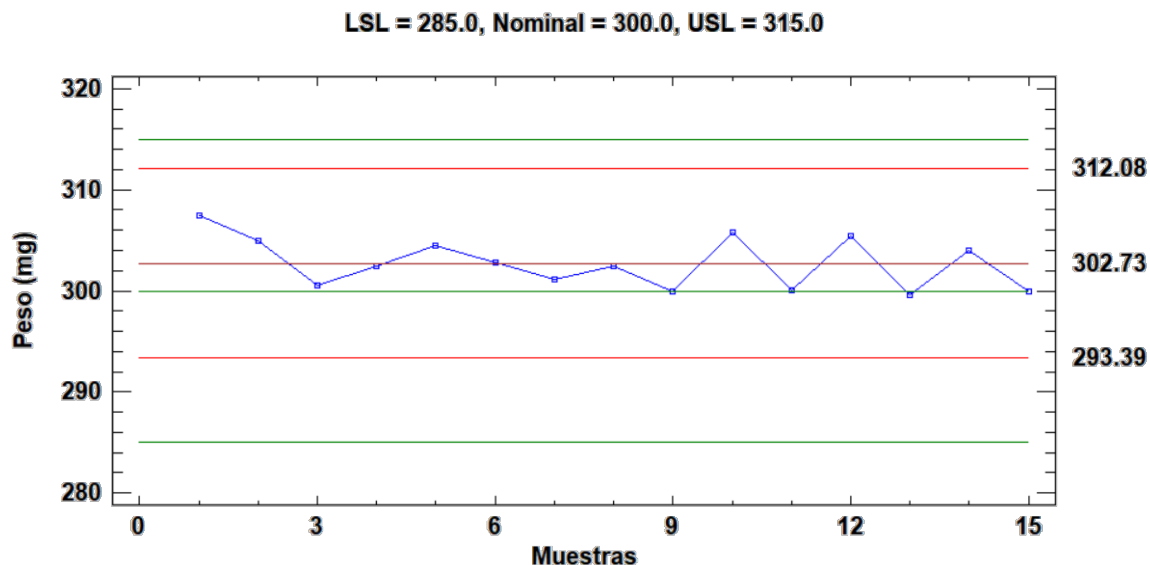
Gráfica 3. Control de proceso de peso de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F2, durante el proceso de compresión.



Grafica 4. Control de proceso de peso de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F3, durante el proceso de compresión.



Gráfica 5. Control de proceso de peso de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F4, durante el proceso de compresión.



Gráfica 6. Control de proceso de peso de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F5, durante el proceso de compresión.

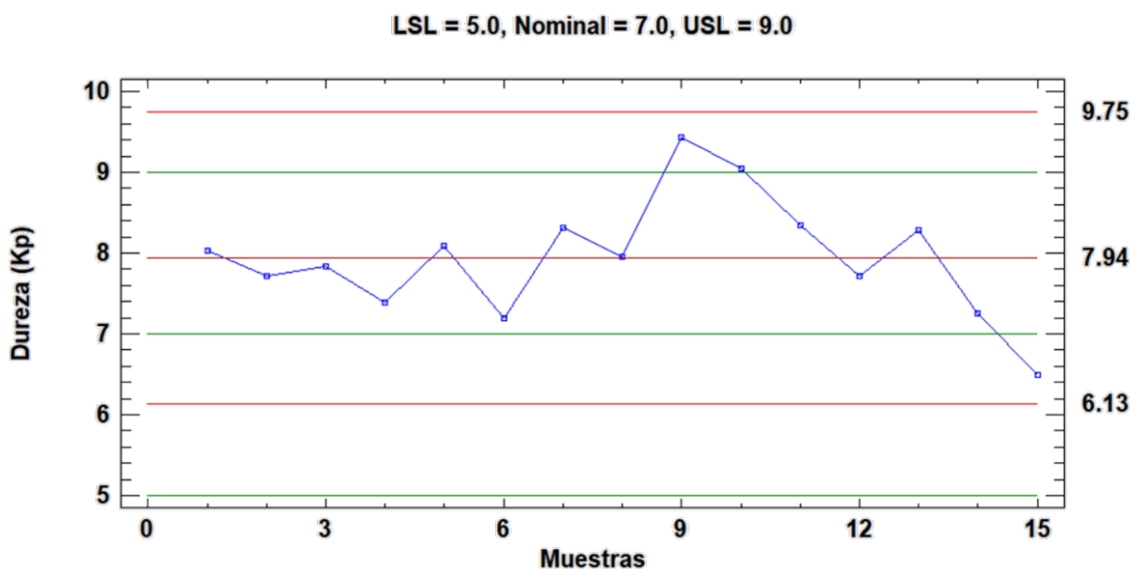
Para la prueba de dureza, las cinco formulaciones se mantuvieron dentro del intervalo de aceptación, es decir, entre 5 y 9 Kp. Al igual que el peso, se realizaron gráficos de control en el programa de STATGRAPHICS®.

Las gráficas de control 7 a 11 muestran que existe un control parcial para cada una de las formulaciones: F1, F2 y F5 muestran que existe un descontrol durante cierto periodo del proceso, pues se pueden notar puntos que sobrepasan los límites superiores e inferiores; las tres formulaciones se encuentran cerca del valor nominal, pero F1 y F2 muestran una mayor variabilidad con relación a las otras tres formulaciones restantes. Por la complejidad de la respuesta en los gráficos, no se puede atribuir las causas de esta variación a un solo factor en concreto, pues las máquinas de compresión pueden sufrir algunos desajustes dentro del proceso o bien puede ser atribuido a la reología de la mezcla durante el llenado de la matriz durante la compresión; donde entra en juego el atributo de tamaño de partícula que tiene el material sólido en polvo. La distribución del tamaño de las partículas de los sólidos en polvo pudiera tener efectos importantes sobre los atributos de calidad de los productos farmacéuticos terminados; características como la uniformidad de

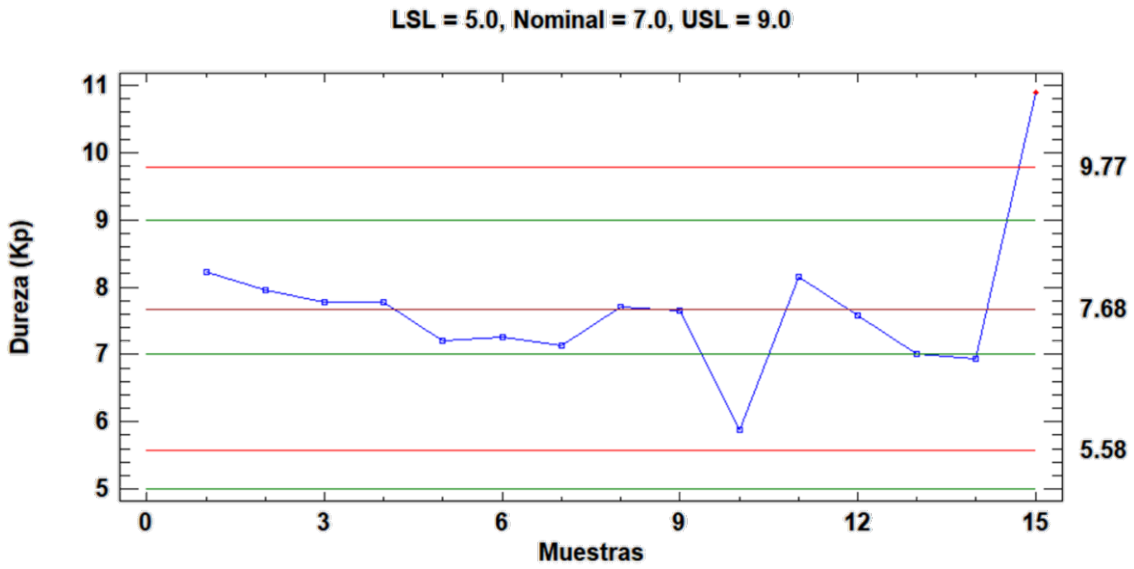
dosis o la variación de peso y dureza (Villafuerte, 2011). Las formulaciones F3 y F4 que se ilustran en las gráficas 9 y 10, muestran un comportamiento más idóneo y con mayor control durante el proceso de tableado, si bien se observa un comportamiento variable en comparación con las demás formulaciones, F3 y F4 son las que presentan la menor variación.

Tabla 10. Dureza promedio y desviación estándar (D.E.) de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con las cinco formulaciones en estudio.

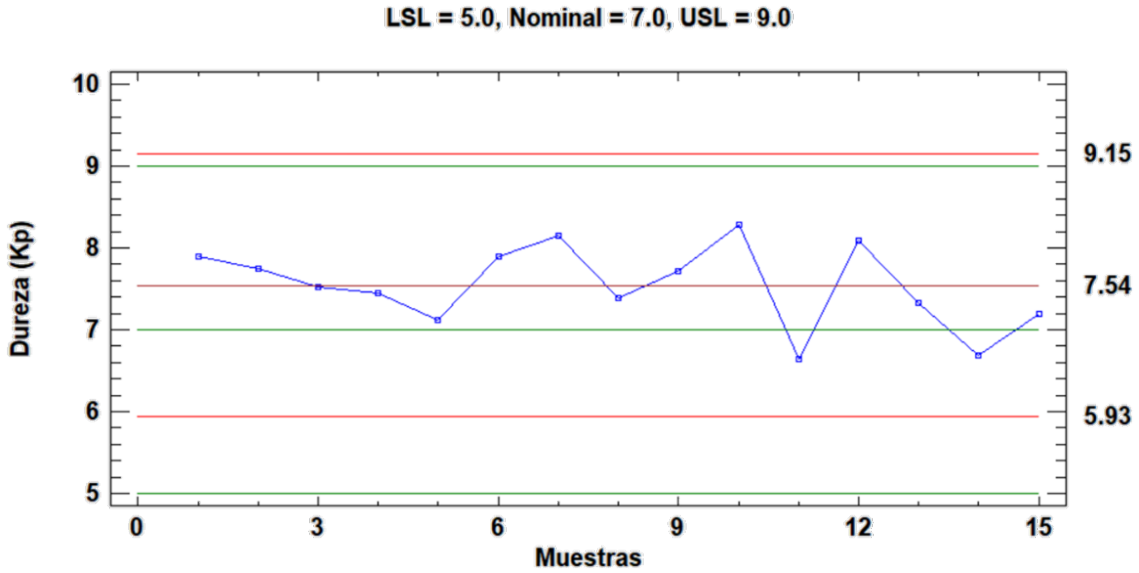
Formulaciones (F)	Dureza promedio (Kp)	D.E.
1	7.94	0.69
2	7.68	0.71
3	7.54	0.39
4	6.95	0.46
5	8.03	0.61



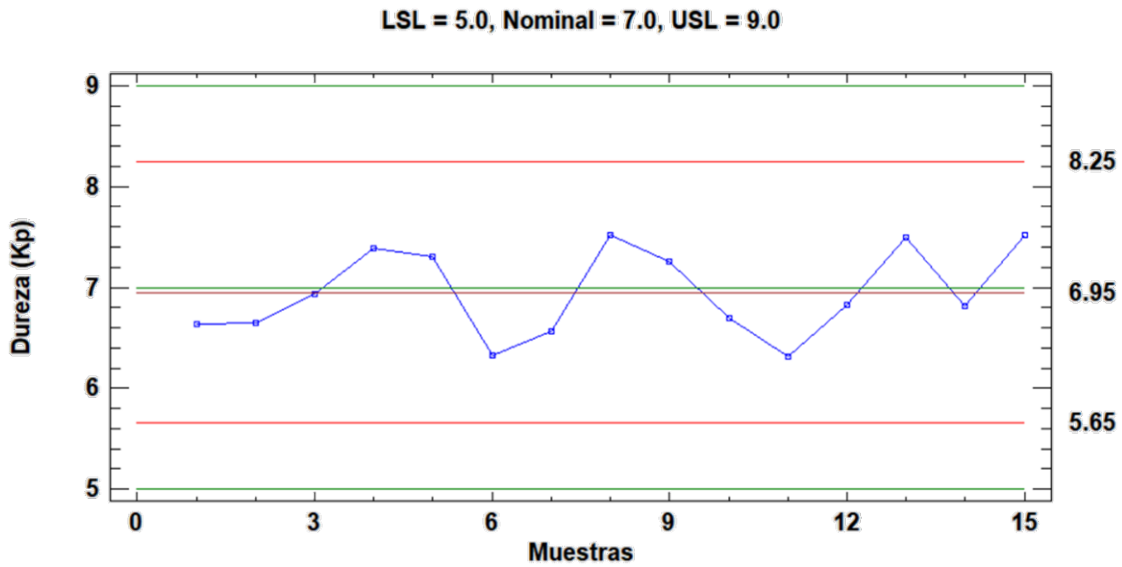
Gráfica 7. Control de proceso de dureza de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F1, durante el proceso de compresión.



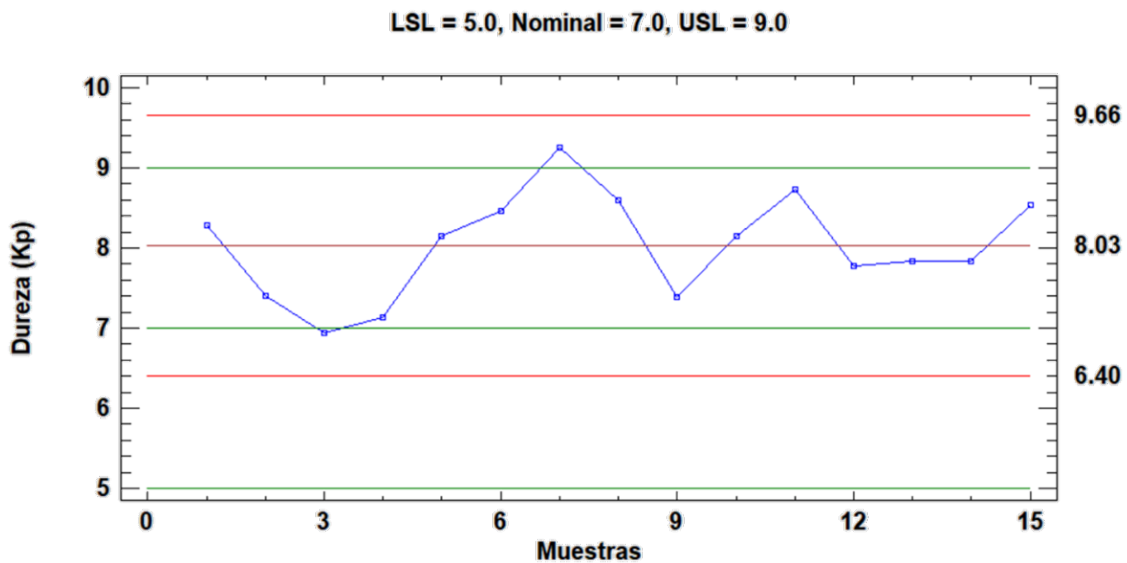
Gráfica 8. Control de proceso de dureza de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F2, durante el proceso de compresión.



Gráfica 9. Control de proceso de dureza de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F3, durante el proceso de compresión.



Gráfica 10. Control de proceso de dureza de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F4, durante el proceso de compresión.



Gráfica 11. Control de proceso de dureza de las tabletas de Losartán potásico obtenidas con la formulación F5, durante el proceso de compresión.

Los resultados obtenidos durante el proceso de pesado y dureza fueron favorables para cada una de las formulaciones. Los pesos promedios de cada formulación caen dentro de los parámetros propuestos, así como la dureza promedio de cada formulación. Es importante aclarar que para las formulaciones F1, F2 y F3 el control

del proceso de dureza parece tener momentos en los que se ve un desfase en un punto de medición de dureza, si bien la mayoría de los puntos muestran valores cercanos a los límites estos puntos fuera del rango podría significar que en algún momento hay una variación inusual del proceso. Se recomienda observar el proceso a mayor detalle por si pudiera ser un fallo en el equipo o bien algún problema con la formulación.

4.3. Friabilidad

La prueba de friabilidad indica que todas las formulaciones cumplen con el parámetro de pérdida de peso menor al 1%. F5 es la que presenta el mayor porcentaje de pérdida de peso en comparación con las otras 4 fórmulas en las que su pérdida es menor al 0.3%. No se observó ningún indicio de fragmentación ni despostillamiento durante todo el proceso, se cumple con el criterio de la FEUM de pérdida de masa menor al 1%.

Tabla 11. Friabilidad de las tabletas de Losartán potásico obtenidas por compresión directa con las formulaciones (F1 a F5).

Fórmula (F)	Friabilidad
1	0.2381%
2	0.2231%
3	0.2428%
4	0.2630%
5	0.3260%

4.4. Prueba de disolución y perfil de liberación

Para realizar los perfiles de disolución con 24 horas de duración, se tomó la decisión de tomar sólo dos de las formulaciones propuestas. Las fórmulas elegidas fueron F3 y F4, ya que proporcionaron los mejores resultados de desempeño durante los análisis de peso, dureza y friabilidad. Otro parámetro que se tomó en cuenta fue lo descrito por Ghori y Conway (2015) en su trabajo de revisión, ellos documentan que concentraciones por arriba de los 20% a 40% de concentración de polímeros podría suponer un desperdicio de polímero, pues no pareciera haber un cambio

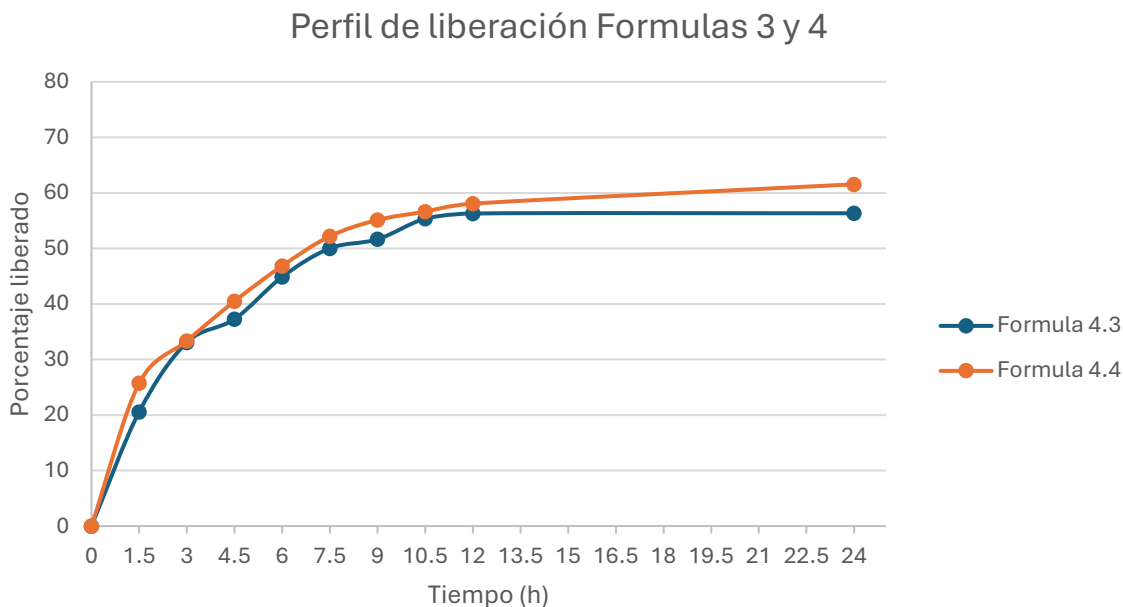
significativo en la retención de la liberación del fármaco, por lo que se determinó que estas formulaciones tenían una concentración adecuada de polímeros. Es necesario aclarar por otra parte, que no se debe descartar el análisis de los perfiles de disolución de las 3 formulaciones restantes para poder obtener una mejor evaluación del comportamiento de los comprimidos de las cinco formulaciones.

Así mismo, no debería de existir problema alguno con la solubilidad del Losartán Potásico, pues éste es fácilmente soluble en agua, lo que ayudaría a la liberación en medio acuoso. Las dos fórmulas seleccionadas fueron la F3 y F4. Los perfiles se hicieron en medio acuoso a 37 °C y 50 rpm. Se tomaron alícuotas cada hora y media.

Como parte de los resultados se puede mencionar que las tabletas de ambas formulaciones al entrar en contacto con el medio comenzaron con el proceso de hinchamiento de la matriz sin presentar señales de desgaste por erosión o desintegración. Al llegar a las 24 horas, mostraron que se había liberado aproximadamente un 62% del fármaco para la formulación F4 y un 56% para la formulación F3.

Los resultados obtenidos del perfil de liberación se encuentran en la gráfica 12, la cual se realizó con el programa de EXCEL®. En este gráfico se muestra el porcentaje de liberación contra el tiempo que ha pasado del análisis.

Podemos observar que ambas formulaciones alcanzaron un 65% de la liberación del fármaco pasadas las 24 horas. En el caso de la F3 fue aquella que presenta un 50% de la combinación de polímeros, es decir, HPMC y Goma xantana. Sobre ella se puede notar que la liberación está por debajo del 60%, lo que es un porcentaje menor al que esperaríamos para las 24 horas, que es de 80% mínimo liberado. En el caso de la F4, la liberación, aunque no de manera significativa, mejoró, pues se alcanzó una liberación del Losartán Potásico de ≈65%. Si bien este porcentaje no es el esperado, se puede notar una mejora con relación a la F3 del 10%. Así, la combinación HPMC+Goma xantana representa aproximadamente el 40% del peso total de la tableta para ambas formulaciones.



Gráfica 12. Perfiles de liberación de las tabletas de Losartán potásico obtenidas por compresión directa con las formulaciones F3 y F4.

Los resultados de liberación contrastan con los obtenidos por Gunda et al (2018) al utilizar la misma mezcla de polímeros sólo difiriendo con el grado de HPMC utilizado, HPMC K100M, entre un intervalo de 2 a 3 horas del proceso se ha liberado ya un 50% del Losartán Potásico utilizando una combinación de 50-50 en la combinación de HPMC y Goma xantana, la cual es la proporción utilizada para la formulación de las matrices dentro de este trabajo. Devi et al (2022) logran obtener una matriz de liberación prolongada utilizando HPMC K100M y Affinisol™ como núcleos de la matriz la proporción utilizada fue de más del 50% del peso de la tableta logrando una liberación superior al 80% de Losartán Potásico a las 12 horas. En ambos trabajos se menciona que al disminuir la cantidad de HPMC la liberación del Losartán Potásico es mayor difiriendo con los resultados que se obtuvieron dentro de este trabajo, pues como se mencionó antes, el porcentaje de la matriz polimérica es menor a los propuestos en los trabajos revisados. Esto podría deberse al grado de HPMC utilizado y a la vez la mezcla de este con la goma xantana.

La viscosidad, el tamaño de partícula, peso molecular y la concentración de HPMC en la matriz son factores que afectan al desempeño del HPMC. Una concentración

alta de este polímero en la matriz podría generar un gel aún más fuerte, lo que puede afectar la difusión y erosión de la tableta. En el caso de la viscosidad, tamaño de partícula y peso molecular, las diferencias se encuentran en el grado de viscosidad de HPMC utilizado. En este caso se utilizó el grado K15M, que tiene una viscosidad y peso molecular bajos en comparación con el K100M utilizado por los artículos revisados, la viscosidad más elevada indica que al momento de entrar en contacto con el medio forma un gel más denso, lo que dificulta la liberación del principio activo, lo mismo pasa con el peso molecular (Nkodich et al, 2012). Otra diferencia entre estos dos grados es en la energía plástica y la fuerza tensil, el grado K15M presenta una energía plástica y una fuerza tensil alta en comparación al del grado K100M (Nkodich et al, 1995). Estas características pueden generar una matriz más compacta y densa lo que puede reducir la entrada de agua, retrasar el hinchamiento y por ende reducir la difusión del fármaco (Skelbæk-Pedersen et al, 2020). Por otra parte, la goma xantana presenta un peso molecular y una viscosidad mayor al HPMC, lo que hace de este polímero una buena opción para obtener matrices hidrofílicas pues puede formar un gel de mayor densidad capaz de retardar la liberación del principio activo (Rodrigues, 2020). Además, muestra propiedades de resistencia física (dureza) satisfactorias (Patel et al, 2009). La combinación de estas propiedades de estos dos polímeros para la matriz hidrofílica podría justificar el por qué se ve muy retardada la liberación del Losartán Potásico. Con esto surge la siguiente hipótesis: las formulaciones F1 y F2, que son aquellas con la mayor concentración de polímeros, deberán de tener una acción de retención de Losartán Potásico mayor en comparación con la F3 y F4; por lo que se sugiere realizar el perfil de disolución de estas formulaciones para comprobar o desmentir esta hipótesis.

La buena formulación de matrices hidrofílicas para sistemas de liberación prolongada puede arrojar resultados favorables para este tipo de sistemas. Como menciona Costa et al (2004), gran parte de los avances en sistemas de liberación prolongada se debe a la investigación que deriva en la obtención de nuevos polímeros para este tipo de sistemas, así como el conocimiento de los factores y procesos que afectan el comportamiento de los polímeros, propiedades como la

viscosidad de la matriz resultante, el hinchamiento de la matriz, la elección de los excipientes complementarios tienen un papel importante dentro de la formulación (Siepmann et al, 2012). Para Siepmann et al. (2012), la geometría del comprimido afecta a la liberación y difusión del medicamento a través de la matriz polimérica; mencionan la implementación de modelos matemáticos para poder describir la liberación del fármaco. El análisis e implementación de estos modelos podría ser una buena herramienta para entender y mejorar la liberación prolongada para este tipo de matrices.

5. Discusión y Conclusión

Las matrices hidrofílicas de HPMC son cruciales en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos, especialmente en tabletas. Este excipiente permite la liberación sostenida del principio activo al interactuar con el agua, formando un gel que controla la liberación. Además, el HPMC es fácilmente procesable, y ofrece estabilidad a las formulaciones, lo que las hace ideales para medicamentos de acción prolongada, reduciendo la frecuencia de administración, siendo más cómodo para el paciente. Las propiedades de este polímero le permiten ser una de las principales elecciones a la hora de desarrollar o diseñar este tipo de matrices, si bien el uso de éste proporcionó buenos resultados, utilizar otro polímero como la Goma xantana, pudo darle un desempeño más favorable al retraso de la liberación del fármaco. Las propiedades, como viscosidad, tamaño de partícula, y peso molecular de estos polímeros son las que determinaron cómo se desempeñaron durante todo el proceso de liberación. También ayudaron a las características del producto final del tableteado.

Es bueno agregar que no se debe limitar el desarrollo de matrices hidrofílicas a sólo un polímero como el HPMC, pues a pesar de que es el más usado y el que da buenos resultados, también existen diferentes estudios en donde se ha implementado el uso de otros polímeros para el control de la liberación de un medicamento y se han obtenido resultados favorables.

En el trabajo desarrollado se buscó el desarrollo de una matriz polimérica a base de HPMC que permitiera prolongar la liberación de Losartán Potásico hasta las 24

horas. El proceso de compresión juega un papel importante en las propiedades de dureza y de uniformidad de peso, si no se cuenta con un control de este proceso podría verse comprometida la dosificación del principio activo. Si bien no se logró alcanzar el objetivo de la liberación con las formulaciones propuestas, pues se obtuvo una liberación de apenas el 60% de Losartán Potásico pasado apenas las 24 horas, los resultados de este estudio dejan información con la cual se puede diseñar una matriz que permita la liberación de Losartán Potásico.

Se recomienda para futuros trabajos, que se lleve a cabo la prueba de disolución a las formulaciones restantes y así corroborar el efecto de la concentración de la mezcla HPMC+Goma Xantana y su relación con la liberación del fármaco. Así mismo, se recomienda evaluar el control de proceso de la compresión a manera más detallada para descartar problemas de la maquinaria.

6. Bibliografía

1. Alhalmi, A., Altowairi, M., Saeed, O., Alzubaidi, N., Almoiliqy, M., & Abdulmalik, W. (2018). Sustained release matrix system: an overview. *World J Pharm Pharm Sci*, 7(6), 1470-86.
2. Arndt, O., Baggio, R., Adam, A. K., Harting, J., Franceschinis, E., & Kleinebudde, P. (2018). Impact of different dry and wet granulation techniques on granule and tablet properties: A comparative study. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(12), 3143–3152. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.09.006>
3. Beltrán Bravo, L. G. (2022). Farmacología del Losartán y otros antihipertensivos. *RECIAMUC*, 6(1), 332–340. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.\(1\).enero.2022.332-340](https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.(1).enero.2022.332-340)
4. Costa, E., Arancibia, A., & Aïache, J. (2004). *Sistemas matriciales*. Recuperado de <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/121068>
5. Cubas, J. M., Pimentel, R. G. C., Merlín, I. E. M., & Martínez, E. S. M. (2018). La espectroscopia UV-Vis en la evaluación de la viabilidad de células de cáncer de mama. *Dialnet*. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6556408>
6. Devi, D., Ghosh, A., & Mandal, U. K. (2022). Sustained release matrix tablet of 100 mg losartan potassium: Formulation development and in vitro characterization. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20079>
7. Durán, D. (2005). *Diseño de formulaciones de compresión directa de tabletas de metronidazol* (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México. Recuperado de <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000602421/3/0602421.pdf>
8. Ghorri, M., & Conway, B. (2015). Hydrophilic matrices for oral control drug delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 3(5), 103–109. Recuperado de

<https://eprints.hud.ac.uk/id/eprint/25980/1/Ghori%20and%20Conway%202015.pdf>

9. Gunda, R. K., & Manchineni, P. R. (2021). Development and evaluation of losartan potassium sustained release tablet formulations. *World Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*, 1(1), 25–31. <https://wjcmpr.com/index.php/journal/article/view/6>
10. Instituto Nacional de Salud Pública. (2020). Hipertensión arterial: Un problema de salud pública en México. Recuperado el 9 de noviembre de 2023, de <https://www.insp.mx/avisos/5398-hipertension-arterial-problema-salud-publica.html>
11. Khan, N. A., Khan, A., Ullah, R., Ullah, M., Alotaibi, A., Ullah, R., & Haider, A. (2022). Preparation and characterization of hydrophilic polymer-based sustained-release matrix tablets of a high-dose hydrophobic drug. *Polymers*, 14(10), 1985. <https://doi.org/10.3390/polym14101985>
12. Khan, K. A., Khan, G. M., Muzammal, M., Mohaini, M. A., Alsalman, A. J., Hawaj, M. A., Ahmad, A., Niazi, Z. R., Shah, K. U., & Farid, A. (2022). Preparation of losartan potassium controlled release matrices and in-vitro investigation using rate controlling agents. *Molecules*, 27(3), 864. <https://doi.org/10.3390/molecules27030864>
13. Latif, A., Akbar, F., Aj, K., Shafi, H. S. N., & Mazhar, M. S. (2018). Development and validation of analytical method for quantification of losartan potassium in solid dosage form. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 9(7). <https://doi.org/10.4172/2153-2435.1000592>
14. Llédó, M. (2019). *Control de calidad de comprimidos genéricos* (Tesis de grado). Facultad de Farmacia, Decanato. Recuperado de <https://dspace.umh.es/bitstream/11000/7987/1/TFG%20Maria%20Lled%C3%B3.pdf>
15. Lo, M.-W., Goldberg, M. R., McCrea, J. B., et al. (1995). Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite, EXP3174 in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 58(6), 641–649. [https://doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90020-9](https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90020-9)

16. Lo, M.-W., Toh, J., Emmert, S. E., Ritter, M. A., Furtek, C. I., Lu, H., & MD, E. R. (1998). Pharmacokinetics of intravenous and oral losartan in patients with heart failure. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 38(6), 525–532. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb05790.x>
17. Lozano, M., Córdoba, D., & Córdoba, M. (2012). *Manual de tecnología farmacéutica* (pp. 156-159). Elsevier.
18. Yahoum, M. M., Lefnaoui, S., & Moulai-Mostefa, N. (2021). Design and evaluation of sustained-release hydrophilic matrix tablets of piroxicam based on carboxymethyl xanthan derivatives. *Soft Materials*, 19(2), 178-191. <https://doi.org/10.1080/1539445X.2020.1789994>
19. Mondal, N. (2018). The role of matrix tablet in drug delivery system. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(1), 1-6.
20. Nardi-Ricart, A., Nofrerias-Roig, I., Suñé-Pou, M., Pérez-Lozano, P., Carmona, M. M., García-Montoya, E., Grau, J. R. T., Boronat, R. I., & Suñé-Negre, J. M. (2020). Formulation of sustained-release hydrophilic matrix tablets of tolcapone with the application of SEDEM diagram: Influence of tolcapone's particle size on sustained release. *Pharmaceutics*, 12(7), 674. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070674>
21. Nokhodchi, A., Raja, S., Patel, P., & Asare-Addo, K. (2012). The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BioImpacts*, 2(4), 175. <https://doi.org/10.5681/bi.2012.027>
22. Nokhodchi, A., Rubenstein, M. H., & Ford, J. H. (1995). The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *International Journal of Pharmaceutics*, 126, 189-197.
23. Organización Mundial de la Salud. (2021). *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*. Organización Mundial de la Salud. <https://iris.who.int/handle/10665/344424>
24. Patel, V. M., Prajapati, B. G., & Patel, A. K. (2009). Controlled release gastroretentive dosage form of verapamil hydrochloride. *International Journal of PharmTech Research*, 2, 215-221.

25. Quispe, D. (2022). *Validación de un método analítico para la determinación de clorofila-A en muestras naturales de agua por espectroscopía UV-VIS* [Tesis de licenciatura]. Universidad Mayor de San Andrés. <http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/35506>
26. Rodrigues, C. B. (2020). *Estudio bibliográfico do uso da goma xantana na área farmacêutica* [Tesis de maestría]. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. <https://repositorio.ifrj.edu.br/xmlui/handle/20.500.12083/905>
27. Sánchez, R., Damas, R., Domínguez, P., Cerezo, P., Salcedo, I., Aguzzi, C., & Viseras, C. (2010). Uso de la hidroxipropilMetilCelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. *Farmaespaña Industrial*, 10, 48-51.
28. Secretaría de Salud. (2021). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* 13.0. Vol. I. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México. ISBN: 978-607-460-605-8.
29. Sica, D. A., Gehr, T. W. B., & Ghosh, S. (2005). Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clinical Pharmacokinetics*, 44, 797–814. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544080-00003>
30. Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2012). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(Suppl.), 163–174. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.028>
31. Silva Flores, P. G. (2012). *Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica* [Tesis de maestría]. Universidad Autónoma de Nuevo León. <http://eprints.uanl.mx/3298/>
32. Skelbæk-Pedersen, A. L., Al-Sharabi, M., Vilhelmsen, T. K., Rantanen, J., & Zeitler, J. A. (2020). Effect of particle size and deformation behaviour on water ingress into tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 587, 119645. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119645>
33. Skelbæk-Pedersen, A., Vilhelmsen, T. K., Wallaert, V., & Rantanen, J. (2020). Investigation of the effects of particle size on fragmentation during tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 576, 118985. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118985>

34. Varma, M. V. S., Kaushal, A. M., Garg, A., & Garg, S. (2004). Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems. *American Journal of Drug Delivery*, 2(1), 43–57. <https://doi.org/10.2165/00137696-200402010-00003>
35. Villafuerte, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42(1), 18-36. <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a3.pdf>
36. World Health Organization. (2023). Hypertension. Pan American Health Organization. Retrieved November 9, 2023, from <https://www.paho.org/en/topics/hypertension>
37. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *FDA approved drug products: Losartan oral tablets*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020386s062lbl.pdf