

*UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA*

*UNAN-LEON*

*FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS*

*CARRERA DE FARMACIA*



***MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO-FARMACÉUTICO***

***“ELABORACION Y CARACTERIZACION DE UN SISTEMA  
FLOTANTE DE ENALAPRIL UTILIZANDO EL DISEÑO  
EXPERIMENTAL PARA SU OPTIMIZACION”***

**AUTORES:**

***FERNANDO DAVID GONZALEZ***

***JUAN CARLOS SOZA RIOS***

***EDGARD ANTONJO ESTRADA***

***TUTOR: Dr. JOSE CALERO MONTOYA***

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS**

**Nuestro Señor por ser la guía espiritual y la luz de nuestro camino.**

### **A NUESTROS PADRES Y FAMILIARES**

**Que con gran esfuerzo y dedicación nos han brindado su apoyo incondicional desde el inicio**

### **A NUESTRO TUTOR**

**Dr. José Calero Montoya, por que nos sirvió de guía y de ejemplo en la realización del presente trabajo.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS por darnos la fortaleza, perseverancia y salud para coronar nuestra carrera.**

**A NUESTROS PADRES Y FAMILIARES por ser ellos los pilares y ejemplos de nuestra formación continua e integral.**

**A NUESTRO TUTOR Dr. José Calero Montoya por su dedicación y el tiempo brindado para la presente investigación.**

**Al Laboratorio Mauricio Díaz Muller, en especial al Lic. Ronald Canales por su apoyo y su colaboración incondicional.**

**A todo el Departamento de Tecnología Farmacéutica por el apoyo recibido, en especial a Isabel del Socorro Figueroa.**

## INDICE

INTRODUCCION	5
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACION	7
TEMA	8
OBJETIVOS	9
MARCO TEORICO	11
DISEÑO METODOLOGICO	29
RESULTADOS	35
ANALISIS DE LOS RESULTADOS	39
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	41
BIBLIOGRAFIA	42
ANEXOS	43

## INTRODUCCION

**En nuestra Universidad se han llevado a cabo pocos trabajos monográficos dirigidos a investigar y desarrollar mejores y novedosos Sistemas de Liberación de Fármacos. Este trabajo es un esfuerzo para ir cambiando esta realidad con el objetivo de incentivar investigaciones en esta área de estudio, tan compleja pero a la vez tan útil e imprescindible para el desarrollo de la Industria Farmacéutica Nacional, que esta realmente atrasada con respecto a la industria internacional.**

**En este trabajo se desarrollo un Sistema Flotante, el cual es una nueva forma de liberación de fármacos, para esto se aplico el Diseño Experimental con la finalidad de reducir el número de formulaciones posibles, con lo que se ahorra tiempo, recursos y dinero, ya que por nuestra situación se cuentan con recursos limitados, tanto en la Industria Farmacéutica Nacional como para el estudiante de la carrera de Farmacia que quiera desarrollar nuevas formas de liberación de fármacos.**

**Al momento de formular tomamos en cuenta que fuera de mucha utilidad, seleccionando por este motivo la Enalapril, ya que es uno de los antihipertensivos de mayor prescripción por los médicos nacionales, y consideramos que al formularlo bajo este Sistema traería consigo mejores ventajas y resultados terapéuticos con respecto a las tabletas convencionales que se comercializan actualmente en nuestro país.**

## **ANTECEDENTES**

**En la Industria Farmacéutica Nicaragüense a fechas actuales no se ha llevado a cabo ningún estudio sobre Sistemas Flotantes de ningún principio activo.**

**Como Egresados de la Carrera de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNAN-León, concientes de esta situación y dotados de un espíritu emprendedor adquirido en los años de la carrera decidimos ser los pioneros en la realización de un estudio de este tipo, para sentar un importante precedente en esta nueva línea de investigación, el cual puede llegar a ser la base del estudio y desarrollo posterior de estos Sistemas tanto de los estudiantes de la Carrera de Farmacia como de la misma Industria Farmacéutica nacional.**

## JUSTIFICACION

El presente estudio esta siendo realizado con la finalidad de abrir esta novedosa línea de investigación para el estudio y desarrollo de este tipo de Sistemas, los cuales proporcionan mayores ventajas farmacocinéticas y terapéuticas con respecto a las tabletas convencionales, que contienen el mismo principio activo, como son: mayor tiempo de permanencia en el estomago y la primera porción del intestino, menor perdida de droga debido a la variabilidad de un individuo a otro del vaciamiento gástrico, lo que conllevara a una mejor biodisponibilidad del fármaco, en este caso Enalapril, con esto se mejorara la eficacia terapéutica de los diferentes fármacos que se puedan formular bajo esta innovación farmacéutica.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la realización y estudio de estos nuevos Sistema es de suma importancia ya que vendrán a revolucionar la forma farmacéutica de tabletas, la que ya proporciona buenas ventajas terapéuticas en comparación a otras formas farmacéuticas, y que al ser formuladas en Sistemas Flotantes brindaran aun mayores y mejores ventajas

# **TEMA**

**“ELABORACION Y CARACTERIZACION DE UN SISTEMA FLOTANTE DE ENALAPRIL UTILIZANDO EL DISEÑO EXPERIMENTAL PARA SU OPTIMIZACION”**

---

---

## OBJETIVOS

### GENERAL

- ✓ **Diseñar un Sistema Flotante de Enalapril utilizando el Diseño Experimental para su optimización.**

### ESPECIFICOS

- ✓ **Aplicar el Diseño Experimental que sirva de base para la realización de este estudio.**
- ✓ **Producir las formulas pilotos plasmadas en el Diseño Experimental.**
- ✓ **Analizar cada una de las formulas pilotos para su respectiva caracterización.**
- ✓ **Identificar en base a los resultados de los análisis la formula óptima para la elaboración del Sistema Flotante de Enalapril.**

# MARCO TEORICO

## *Diseño experimental*

En la planificación de experimentos requiere de tiempo y esfuerzos y, en aquellos casos en donde pueda aparecer el factor interacciones, por lo que el camino más eficaz para intensificar el resultado que buscamos y reducir el tiempo en el proceso de obtención de resultados es a través del diseño experimental.

*Diseño experimental:* es la estrategia para establecer el menor número de experimentos de tal manera que la información requerida se obtenga del modo más eficaz y preciso posible, llevando a cabo eficazmente la experimentación necesaria.

El diseño experimental es un método que aplica las matemáticas y la estadística para:

- a. Obtener la máxima información a través de datos experimentales. En aquellos casos en donde los objetivos no sean cuantificables, es decir, que no puedan ser expresados por un número, se trata de predecirlos suponiendo que exista relación con alguna observación experimental que si se pueda medir y cuantificar.
- b. Encontrar las condiciones más óptimas para la ejecución de un determinado proceso experimental, es decir, optimizar, que significa encontrar el mejor valor posible de una variable dependiente, mediante la variación de diversas variables independientes.

De este modo se puede afirmar que el objetivo del diseño experimental es obtener un resultado establecido previa la optimización del proceso y la consecución del menor número de experiencias posibles. Se cuenta para ello con un plan detallado de una serie de experimentos convenientemente organizados de modo que el resultado observado en estas experiencias proporcione la información deseada; dicho de otro modo, el diseño experimental permite encontrar de la manera más eficaz posible la respuesta a la cuestión previamente planteada.

Algunas de sus aplicaciones:

- Caracterización y optimización de formulaciones, sobre todo cuando existen limitaciones en la cantidad del material a utilizar se pretende reducir el número de experiencias.
- Estudio de compatibilidad de excipientes en trabajo de preformulación analizando los productos de degradación del principio activo en estudio en varias formulaciones elaboradas con los excipientes que se están evaluando para comprobar la existencia o no de interacciones.
- A través de perfiles de disolución observar la influencia de distintos recubrimientos en gránulos variando los componentes de dichos recubrimientos. Los porcentajes en peso y la cantidad de laca aplicada en la superficie de los gránulos.

- Estimación de porcentaje de liberación de principios activos a partir de comprimidos elaborados con excipientes modificados.
- Puesta a punto de una formulación. Estas son por definición mezclas de distintos

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \beta_5 x_5 + \beta_6 x_6 + \beta_7 x_7 + e$$

componentes, por lo que el diseño experimental permite estudiar la influencia de, las diferentes proporciones de los componentes, distintas composición en la mezcla de excipientes, diferentes fracciones granulométricas o en el caso de las formas farmacéuticas comprimidos, distintas fuerzas de compresión.

- Optimización de una formulación de liposomas con problemas de inestabilidad a causa de diferentes factores, donde las respuestas elegidas son el grado de estabilidad y el porcentaje de atrapamiento en los liposomas.
- Mejorar las características reológicas y farmacotécnicas de una formulación estudiando la influencia de unos determinados excipientes en diversos test de formulación.
- Validación de un ensayo de disolución evaluando posibles factores influyentes “in vitro” de cualquier sustancia.

La aplicación del diseño experimental se ve facilitada gracias a la informática y a diferentes programas de ordenadores. Los más utilizados en el diseño experimental son NEMROD, STATGRAPHICS, MATLAB, STAT-EASE, MSFTT JMP.

### *Modelos matemáticos*

Para poder llevar a cabo la aplicación del diseño experimental es necesario hacer uso de modelos matemáticos. Con estos se pretenden encontrar una función que relacione de la mejor manera posible, las diferentes variables aplicada en un proceso ( $x_i$ ) con una respuesta deseada ( $y$ ), e incluso determinar las posibles interacciones. Esta función debe ser hipotetizada por el investigador antes de poner en práctica un diseño. Una expresión general de esta función debe ser:

$$Y = f(x_1, x_2, \dots, x_i)$$

### *Elección del modelo matemático.*

Existen distintos tipos de modelos matemáticos los cuales dependen de:

- La naturaleza de la planificación experimental
- El tipo y el número de experimentos a realizar.
- La clase de información obtenida.

Estos modelos son capaces de explicar la relación entre variables de respuestas, son polinomios de variables codificadas, normalizadas, representando factores que están transformados en la misma escala y con coeficientes constantes. Pueden ser:

- Modelo lineal sin interacción:

$\beta$ : coeficiente del modelo

$\varepsilon$ : error experimental.

$x_j$ : nivel codificado de las variables independientes.

- Modelo lineal con interacciones:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \dots + \beta_ix_i + \beta_{12}x_1x_2 + \beta_{1i}x_1x_i + \beta_{23}x_2x_3 + \dots + \beta_{2i}x_2x_i + \dots + \beta_{ji}x_jx_i + \varepsilon$$

- Modelo lineal con términos cuadráticos:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \beta_{12}x_1x_2 + \beta_{13}x_1x_3 + \beta_{23}x_2x_3 + \beta_{123}x_1x_2x_3 + \varepsilon$$

### *Planificación de las experiencias:*

La planificación de experimentos se vera limitada y definida por tres factores.

- a. Número de coeficientes  $\beta$ .
- b. Número de variable en estudio ( $x$ ).
- c. Complicación del modelo matemático.

Teniendo en cuenta estas premisas se pueden plantear como estrategia experimental optima aquella con la que se consiga:

1. Obtener una respuesta buscada y deseada mediante los coeficientes  $b$  del modelo.
2. Que cada coeficiente represente una variable ( $b_i$  representa  $x_i$ ) con la mejor calidad posible.
3. Efectuar el menor número posible de experimentos.

### *Matrices*

Se trata de una tabla constituida por  $m$  filas y  $n$  columnas donde están representados los datos. Al ser una ordenación de elementos puede, sin ningún problema, representar un diseño experimental. Se diferencia la matriz experimental de la matriz del modelo en lo siguiente:

- En la matriz experimental los datos que se representan son los que corresponden a las experiencias que se van a realizar. Siendo  $m$  ( $n^\circ$  filas) el numero de experimentos y  $n$  ( $n^\circ$  columnas) el numero de variables. Es un representación

codificada de las condiciones bajo las cuales se deben llevar a cabo los experimentos.

- En la matriz del modelo, las filas siguen representando los experimentos, pero las columnas representan los términos presentes en la ecuación del modelo. Los pasos a seguir para diseñar la matriz experimental de un estudio son:
  - Buscar y hacer uso de toda la información disponible referente al tema a tratar: Bibliografía, conocimientos anteriores.
  - Definición del problema planteado en el estudio.
  - Naturaleza y número de variables o factores implicados.
  - Dominio experimental.
  - Naturaleza y número de las respuestas experimentales.
  - Elección del modelo de la matriz: Matriz de información, Matriz de dispersión.
  - Elección de la matriz experimental: Realización de los experimentos, Resultados experimentales.

### *Experimentos factoriales*

Un experimento factorial permite investigar todas las combinaciones posibles de los niveles de los factores o condiciones en cada prueba completa. El objetivo es investigar los resultados experimentales en casos donde interesa estudiar el efecto de diversas condiciones de experimentación y sus interacciones.

#### *Diseño factorial $2_k$ con $k = 3$*

Consideremos un experimento en el cual se consideran tres factores, cada uno de ellos a dos niveles: esto es lo que se llama un diseño factorial  $2^3$ . Contiene ocho combinaciones de niveles de factores, tres efectos principales (A, B, y C), tres interacciones de dos factores (AB, AC, y BC), y una interacción de tres factores (ABC).

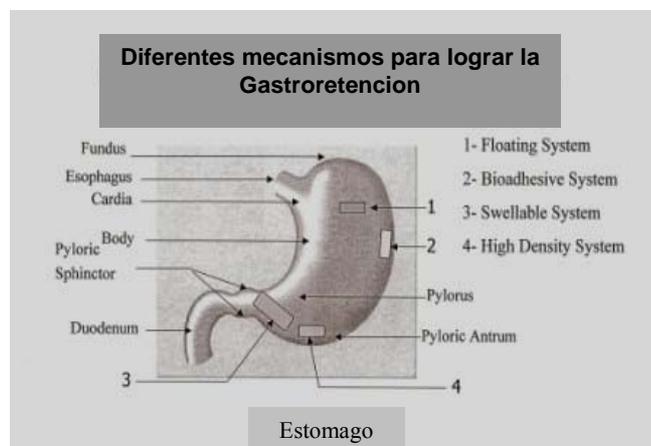
## **SISTEMAS FLOTANTES**

El vaciado gástrico de formas de dosificación es un proceso extremadamente variable y la capacidad de controlar y prolongar el tiempo de vaciado es una valiosa ventaja para las formas de dosificación que se encuentran en el estómago por un período más largo de tiempo que las formas de dosificación convencionales. Varias dificultades se enfrentan en el diseño de sistemas de liberación controlada para una mejor absorción y una mayor biodisponibilidad. Una de esas dificultades es la imposibilidad de limitar la forma farmacéutica en el área deseada del tracto gastrointestinal. La absorción de drogas en el tracto gastrointestinal es un procedimiento complejo y está sujeto a muchas variables. Es ampliamente reconocido que el grado de absorción del tracto gastrointestinal de drogas está relacionado con el tiempo de contacto con la mucosa del intestino delgado. Así, el tiempo

de tránsito del intestino delgado es un parámetro importante para los medicamentos que son absorbidos incompletamente.

Los Sistemas de Gastrorretención pueden permanecer en la región gástrica durante varias horas y, por lo tanto, prolongar de forma significativa el tiempo de residencia gástrica de las drogas, una prolongada retención gástrica mejora la biodisponibilidad de la droga, reduce la pérdida de drogas, y mejora la solubilidad de las drogas que son menos solubles en un pH alto. Tiene también aplicaciones locales para la entrega de drogas en el estómago y el intestino delgado proximal. La Gastrorretención ayuda a proporcionar una mejor disponibilidad de nuevos productos con nuevas posibilidades terapéuticas y sustanciales beneficios para los pacientes.

La retención gástrica controlada de formas farmacéuticas sólidas puede ser alcanzada por los mecanismos de: *Mucoadhesion*, *Flotación*, *Sedimentación* (*Sistemas de Alta Densidad*), *Expansión* (*Sistemas Hinchables*), *Sistemas de forma modificada o por la administración simultánea de agentes farmacológicos que demoran el vaciado gástrico*. Sobre la base de estos criterios, la clasificación de los sistemas de administración de fármacos flotante (FDDS) se ha descrito en detalle. Hay varios ejemplos recientes en los que se ha informado la eficiencia de tales sistemas para drogas con problemas de biodisponibilidad. ▼



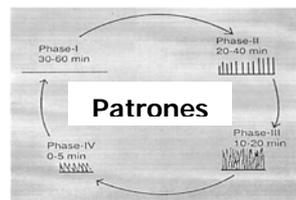
### Fisiología básica del Tracto Gastrointestinal

Anatómicamente el estómago se divide en 3 regiones: fondo, el cuerpo y el antro (píloro). La parte proximal del fondo y el cuerpo actúan como un reservorio de material sin digerir, mientras que el antro es el sitio principal para los movimientos de mezcla y actúa como una bomba para el vaciado gástrico.

El vaciado gástrico se produce durante el ayuno, así como en los estados alimentados. El patrón de la motilidad es, sin embargo, distinto en los 2 estados. Durante el

ayuno tienen lugar una serie de eventos eléctricos interdigestivos, este ciclo se da tanto en el estómago y el intestino cada 2 a 3 horas. Esto se llama el ciclo mioeléctrico interdigestivo o ciclo de la migración de mioeléctrica (CMM), que se divide en 4 fases siguientes. Según lo descrito por Wilson y Washington:

1. Fase I (fase basal) dura de 40 a 60 minutos con raras contracciones.
2. Fase II (fase preexplosión) dura de 40 a 60 minutos, con intervalos entre las contracciones y potencial de acción. A medida que avanza la fase la intensidad y la frecuencia también aumenta gradualmente.
3. Fase III (fase de explosión) dura de 4 a 6 minutos. Incluye intensas y regulares contracciones en un período corto. Es debido a esta ola que todo el material sin digerir es barrido por el estómago hasta el intestino delgado. También es conocido como onda de “ama de llaves”.
4. Fase IV dura de 0 a 5 minutos y se produce entre las etapas III y I, de 2 ciclos consecutivos. ▼



Después de la ingestión de una mezcla de alimentos, el patrón de las contracciones cambia del estado en ayuno al estado alimentado. Esto también se conoce como patrón de la motilidad digestiva y comprende continuas contracciones como en la fase II de ayunas. Estas contracciones dan como resultado la reducción del tamaño de las partículas de alimentos (a menos de 1 mm), que son impulsados hacia el píloro, en una forma de suspensión. Durante el estado alimentado se retrasa el inicio del CMM por lo que la tasa del vaciado gástrico disminuye.

Estudios de la determinación de las tasas de vaciado gástrico reveló que formas de dosificación de liberación controlada administradas por vía oral son sometidas a dos complicaciones básicas: el corto tiempo de residencia gástrica y la velocidad impredecible del vaciamiento gástrico.

## PRINCIPALES CARACTERISTICAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL SUPERIOR

Sección	Longitud (m)	Tiempo de transito (h)	pH	Conteo microbiológico	Área superficial de absorción (m <sup>2</sup> )	Mecanismo de absorción
Estomago	0.2	Variable	1-4	<10 <sup>3</sup>	0.1	P, C, A
Intestino Delgado	6-10	3 ± 1	5-7.5	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>10</sup>	120-200	P, C, A, F, I, E, CM

P – Difusión Pasiva

C – Transporte por canal de agua

A – Transporte activo

F– Transporte facilitado

I – Transporte par-iónico

E – Pinocitosis

CM – Transporte cargador mediado

### Factores que afectan la Retención Gástrica

El tiempo de residencia Gástrico (TRG) de una forma de dosificación oral se ve afectada por varios factores. Para pasar a través de la válvula pilórica en el intestino delgado, el tamaño de las partículas debe ser en el rango de 1 a 2 mm. El pH del estómago en ayunas es ~ 1,5 a 2,0 y en el estado alimentado es de 2,0 a 6,0. Un gran volumen de agua administrado con una forma de dosificación oral aumenta el pH del contenido gástrico de 6,0 a 9,0, el estómago no tiene suficiente tiempo para producir ácido cuando el líquido se vacía del estómago, por lo general, medicamentos básicos tienen una mejor oportunidad de disolverse en el estado alimentado que en un estado de ayuno.

La tasa de vaciado gástrico depende principalmente de la viscosidad, volumen y contenido calórico de las comidas. La densidad nutritiva de las comidas ayuda a determinar el tiempo de vaciado gástrico. No hace ninguna diferencia si la comida tiene alto contenido de proteína, grasa, hidratos de carbono o de los contenidos siempre y cuando el contenido calórico sea el mismo. Sin embargo, el aumento de la acidez y el valor calórico dilata el vaciado gástrico. Los factores biológicos como la edad, índice de masa corporal (IMC), el género, la postura, y enfermedades asociadas (diabetes, enfermedad crónicas) pueden influir en el vaciado gástrico. En el caso de personas de edad, el vaciado gástrico es más lento. En general las mujeres tienen tasas de vaciamiento gástrico menores que en los hombres. El estrés aumenta el vaciado gástrico mientras que la depresión la disminuye.

. El volumen de descanso del estómago es de 25 a 50 mL. El volumen de los líquidos administrados afecta el tiempo de vaciado gástrico. Cuando el volumen es grande, el vaciado es más rápido. Los líquidos tomados a la temperatura corporal abandonan el estómago más rápido que los líquidos fríos o cálidos. Varios estudios han revelado que el vaciado gástrico de una forma de dosificación en el estado alimentado también puede verse influida por el tamaño de esta. Comprimidos pequeños abandonan el estómago durante la fase digestiva mientras que los comprimidos de gran tamaño son expulsados durante las ondas “ama de llaves”.

Timmermans y Andre estudiaron el efecto del tamaño de formas de dosificación flotantes y no flotantes en el vaciado gástrico y llegaron a la conclusión de que las unidades de las primeras se mantienen flotando en los fluidos gástricos. Estas tienen menos probabilidades de ser expulsadas del estómago en comparación con las unidades no-flotantes, que se encuentran en la región del antro y son impulsados por las ondas peristálticas.

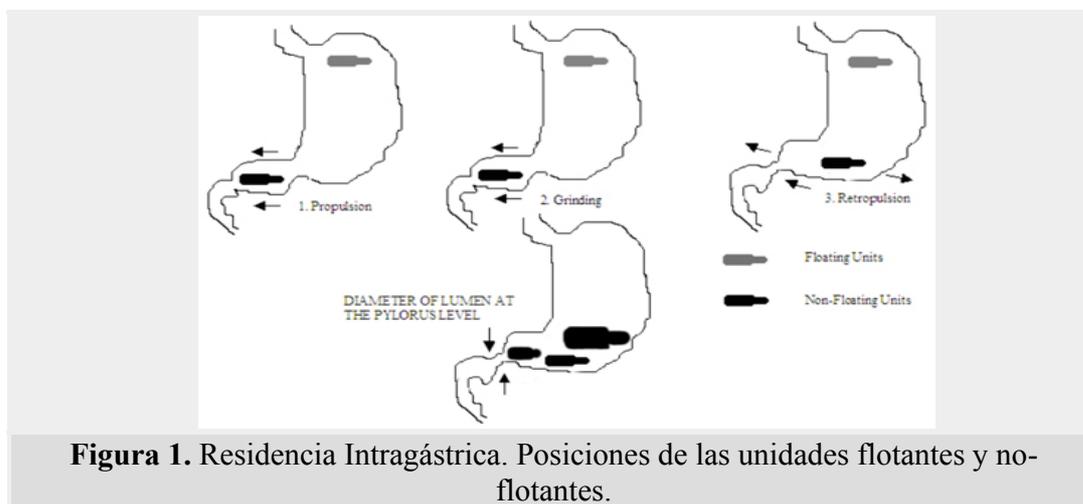
Varios parámetros de formulación pueden afectar el tiempo de residencia gástrico. Se observan pautas más fiables del vaciado gástrico para formulaciones multiparticulares, en comparación con las formulaciones de una sola unidad, que sufren del "concepto todo o nada ". A medida que las unidades de sistemas multiparticulares se distribuyen libremente por todo el tracto gastrointestinal, su transporte se ve afectado en menor medida por el tiempo de tránsito de los alimentos en comparación con la formulación de una sola unidad.

El tamaño y la forma de la unidad de dosificación también afectan el vaciado gástrico. Según estudios de Garg y Sharma, informaron de que las formas tetraédricas y las de forma anular, los dispositivos tienen un mejor tiempo de residencia gástrica, en comparación con otras formas. El diámetro de la unidad de dosis también es igualmente importante como un parámetro de formulación. Diámetros de 7 mm demostraron un mejor tiempo de residencia gástrico en comparación con uno que tiene más de 9,9 mm.

La densidad de una forma de dosificación también afecta a la tasa de vaciado gástrico. Una forma de dosificación flotante con una densidad menor que la de los fluidos gástricos se mantendrá flotando. Dado que se mantiene lejos del esfínter pilórico, la unidad de dosis se mantiene en el estómago durante un período prolongado.

Timmermans et al estudiaron el efecto de flotabilidad, la postura, y la naturaleza de las comidas en el proceso de vaciado gástrico en vivo usando gammagrafía. Para llevar a cabo estos estudios, se formularon cápsulas flotantes y no-flotantes de 3 diferentes tamaños de un diámetro de 4,8 mm (unidades pequeñas), 7,5 mm (unidades medianas), y de 9,9 mm (unidades grandes). En la comparación de las flotantes y las no-flotantes, se concluyó que, independientemente de su tamaño las unidades flotantes se mantuvieron flotando en el contenido gástrico a lo largo de su residencia en el tracto gastrointestinal, mientras que las unidades no-flotantes se hundieron y quedaron en la parte baja del estómago. Las Unidades Flotantes lejos de la unión gastro-duodenal fueron protegidas de las ondas peristálticas durante la fase digestiva mientras que las formas no-flotantes se mantuvieron próximas al píloro y fueron objeto de ondas de propulsión y

retropulsión de la fase digestiva. También se observó que de las unidades flotantes y no-flotantes, las unidades flotantes tuvieron un largo tiempo de residencia gástrico para las unidades pequeñas y medianas, mientras que no se observaron diferencias significativas entre los dos tipos de formas farmacéuticas de mayor tamaño. ▼



**Figura 1.** Residencia Intragástrica. Posiciones de las unidades flotantes y no-flotantes.

### Aproximaciones al Diseño Flotante de Formas Farmacéuticas

Los siguientes criterios se han utilizado para el diseño de formas farmacéuticas flotante de Unidad Sencilla y sistemas de Unidades Múltiples (multiparticulares).

#### Formas Farmacéuticas de Unidad Sencilla

En criterio de baja densidad las conchas globulares aparentemente tienen menor densidad que la de líquido gástrico y pueden ser utilizadas como portador de la droga para su liberación controlada. Una forma de dosificación flotante también se puede obtener mediante el uso de un sistema lleno de líquido que flota en el estómago. Las conchas recubiertas de popcorn, poprice, y poliestirol han sido explotados como portadores de drogas, así como materiales poliméricos de azúcar como polímero metacrílico y acetato ftalato de celulosa se han utilizado para recubrir estas conchas. Estos pueden ser recubiertos de una mezcla de droga-polímeros. El polímero de elección puede ser tanto etilcelulosa o hidroxipropil celulosa, dependiendo del tipo de liberación deseada. Por último, el producto flota en el líquido gástrico mientras libera la droga gradualmente con una duración prolongada.

Sistemas Hidrodinámicamente Balanceados (SHB) están diseñados para prolongar la estancia de la forma farmacéutica en el tracto gastrointestinal y ayudar en el aumento de la absorción. Estos sistemas son los más adecuados para los medicamentos que tengan una mejor solubilidad en el ambiente ácido, y también para los medicamentos que tengan lugar específico de la absorción en la parte superior del intestino delgado. Para

permanecer en el estómago durante un periodo largo de tiempo, la forma farmacéutica debe tener una densidad menor de 1. Debe permanecer en el estómago, manteniendo su integridad estructural, y mantener constantemente la liberación de droga de la forma de dosificación. El éxito de la cápsula SHB como un mejor sistema es ejemplificado con el caso de Clorhidrato de Clodeazepoxido. La droga es un ejemplo clásico de un problema de la solubilidad en el que exhibe a 4000 veces la diferencia en la solubilidad de pH va de 3 a 6 (la solubilidad de clorhidrato de clordiazepóxido es de 150 mg / mL y es ~ 0,1 mg / mL a pH neutro.

Un SHB de Clorhidrato de Clordiazepoxido tiene perfiles de tiempo y niveles de sangre comparables con tres cápsulas comerciales de 10 mg del mismo principio activo. El SHB puede ser formulado como una tableta o cápsula flotante.

Varios tipos de comprimidos (bicapa y matriciales) han demostrado poseer características flotantes. Algunos de los polímeros utilizados son hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), crospovidon, carboximetilcelulosa sódica<sup>1</sup> y etilcelulosa.

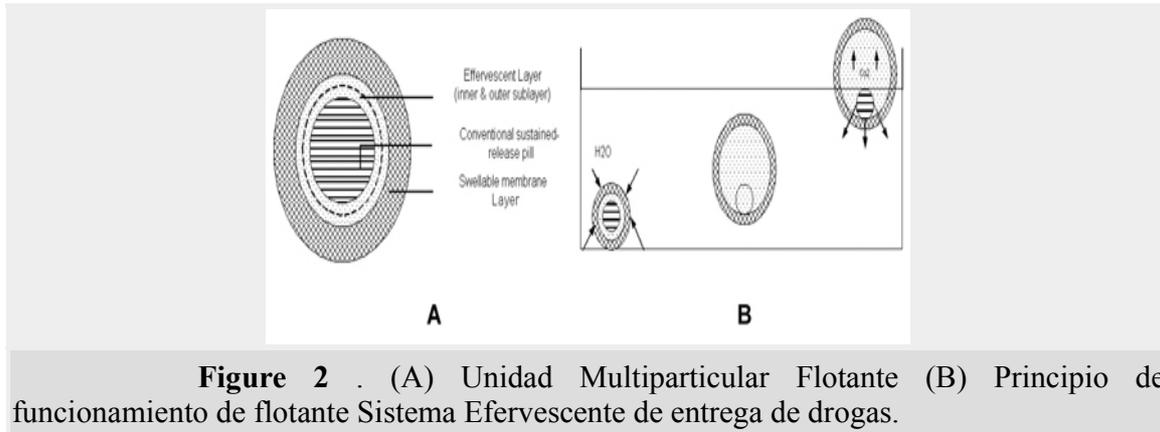
### **Clasificación de los Sistemas de Distribución de Drogas Flotantes (FDDS)**

Los Sistemas de administración de fármacos Flotantes se clasifican en función de la utilización de 2 variables de la formulación, estos pueden ser: **Sistemas Efervescentes y No Efervescentes.**

#### **Formas Farmacéuticas Flotantes Efervescentes.**

Estos son los tipos de sistemas de matriz preparada con la ayuda de polímeros hinchables como metilcelulosa y quitosán y diversos compuestos efervescentes, por ejemplo, bicarbonato de sodio, ácido tartárico y ácido cítrico. Están formulados de tal manera que al entrar en contacto con el contenido ácido gástrico, el CO<sub>2</sub> es liberado y queda atrapado en los hidrocoloides que se hinchan, que proporciona flotabilidad a las formas de dosificación.

Se ha desarrollado un nuevo tipo de sistema flotante múltiple compuesto de capas efervescentes, capas de membrana hinchables y capas de membrana de revestimiento de pastillas de liberación sostenida. La capa interna de los agentes efervescente contiene bicarbonato de sodio y ácido tartárico se dividió en dos subcapas para evitar el contacto directo entre los dos agentes. Estas subcapas fueron cubiertas por una capa de un polímero hinchable que contiene acetato de polivinilo y goma laca purificada. Cuando este sistema fue inmerso en el buffer a 37° C, se fue abajo y la solución se permeó hacia la capa efervescente a través de la capa hinchable externa. El CO<sub>2</sub> fue generado por la reacción de neutralización entre los 2 agentes efervescentes, que produce pastillas hinchadas (como los globos), con una densidad de menos de 1,0 g / ml. Se encontró que el sistema tuvo una buena capacidad de flotación independiente del pH y la viscosidad; y la droga (para-amino ácido benzoico) se libero de una manera sostenida. ▼



Recientemente Ozdemir y colaboradores desarrollaron comprimidos flotantes bicapa de liberación controlada de furosemida. La baja solubilidad de la droga se podría mejorar utilizando el método de amasado, la preparación de una dispersión sólida con  $\beta$  ciclodextrina mezclado en una proporción de 1:1. Una capa contenía los polímeros: HPMC 4000, HPMC 100, y de la CMC (para el control de la liberación) y de droga. La segunda capa contenía la mezcla efervescente de bicarbonato de sodio y ácido cítrico.

Los estudios flotantes *in vitro* revelaron que a menor fuerza de compresión el tiempo que la tableta tarda en flotar es menor, cuando los comprimidos fueron comprimidos de 15 MPa, estas podían comenzar a flotar a los 20 minutos mientras que con una fuerza de 32 MPa el momento se prolongó a 45 minutos.

Estudios radiográficos, en 6 varones voluntarios sanos revelaron que los comprimidos se mantienen flotando en el estómago durante 6 horas y nuevos análisis de sangre demostraron que la biodisponibilidad de estos comprimidos es 1,8 veces mayor que la de los comprimidos convencionales. En la medición del volumen de orina, el pico de efecto diurético visto en los comprimidos convencionales se redujo y se prolongó en el caso de los comprimidos flotantes.

También se han preparado perlas flotantes de alginato utilizando agentes para la formación de gas (carbonato de calcio y bicarbonato de sodio) y se estudió el efecto de la generación de  $\text{CO}_2$  sobre las propiedades físicas, morfológicas, y las tasas de liberación.

El estudio reveló que el tipo y la cantidad de agente formador de gas tiene un profundo efecto en el tamaño, la capacidad de flotación, la estructura del poro, la morfología, la tasa de liberación, y la resistencia mecánica de las perlas flotantes. Se llegó a la conclusión de que el carbonato de calcio formaba perlas más pequeñas, pero más fuerte que el bicarbonato de sodio. El carbonato de calcio se mostró menos eficaz como agente formador de gas que el bicarbonato de sodio, pero produjo perlas flotantes superiores con un incremento en el control de las tasas de liberación de drogas. Estudios *in vitro* de flotabilidad revelaron que las perlas libres de agentes formadores de gas se hundían

uniformemente en el medio mientras que las perlas que contenían agentes formadores de gas en el rango de 5:1 a 1:1 demostraron excelente flotabilidad (100%).

Un grupo de científicos japoneses evaluó la contribución de las variables de la formulación sobre las propiedades de flotabilidad de un Sistema Flotante de liberación de drogas mediante un dispositivo de sistema de vigilancia continua de la flotabilidad y un diseño estadístico experimental. La formulación fue concebida usando el diseño de Taguchi. El HPMC se utilizó como polímero de baja densidad y se incorporó el ácido cítrico para la generación de gas. La prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) de los resultados de estos diseños experimentales demostró que el agente hidrofóbico Estearato de Magnesio podrían mejorar significativamente la capacidad de flotación de los Sistemas Flotantes. Polímeros de alta viscosidad han tenido buen efecto sobre las propiedades flotantes. Los valores de la fuerza residual flotante de los diferentes grados de HPMC fueron en el orden  $K4 M \sim E4 M LV K100 > E5 LV$  pero diferentes polímeros con la misma viscosidad, es decir, HPMC K4M, HPMC E4M no mostraron ningún efecto significativo en la propiedad flotante. Mejor flotabilidad se logró con un mayor radio HPMC / Carbopol y este resultado demuestra que el Carbopol que tiene un efecto negativo sobre el comportamiento flotante.

Atyabi y compañeros de trabajo desarrollaron un sistema flotante utilizando resina de intercambio iónico que fue llenado con bicarbonato mezclando las perlas con una solución de bicarbonato de sodio 1 M.. Las perlas llenas fueron luego recubiertas por una membrana semipermeable para evitar la pérdida repentina de  $CO_2$ . Una vez entran en contacto con el contenido gástrico se da un intercambio de iones de cloruro y bicarbonato que resulta en la generación de  $CO_2$  por lo tanto las perlas se mantienen en la parte superior de contenido gástrico y se da la producción de perlas de una capa de resina flotante (Figura 4. El comportamiento in vivo de las perlas revestidas y no revestidas se vigiló por medio de un solo canal de análisis de estudio en 12 voluntarios sanos por radio gammagrafía.. Los estudios mostraron que el tiempo de residencia gástrica se prolongó considerablemente (24 horas) en comparación con las perlas sin revestir (1 a 3 horas). ▼



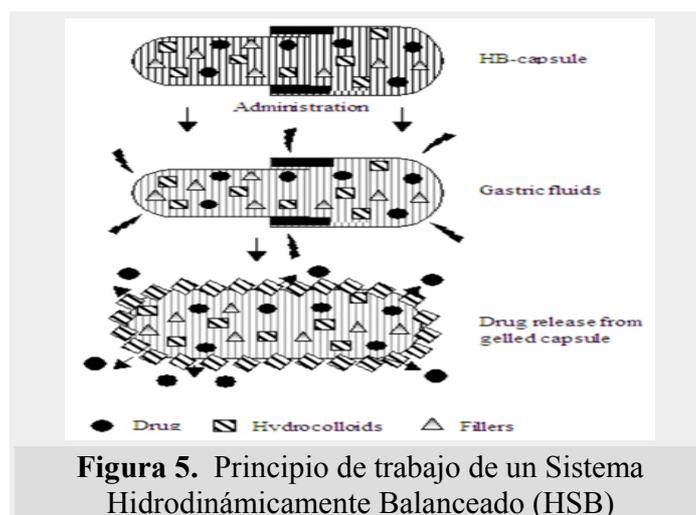
**Figura 4.** Representación grafica del trabajo de sistema de entrega de drogas efervescente flotantes basados en una resina de intercambio iónico.

## Formas de Dosificación Flotantes No Efervescentes

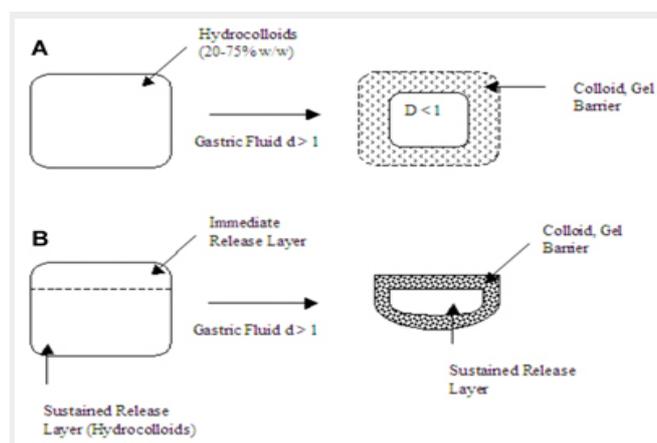
Las formas de dosis flotantes no efervescentes usan un formador de gel o el tipo celuloso hinchable de hidrocoloides, polisacáridos, y polímeros formadores de matriz como policarbonato, poliacrilato, polimetacrilato y poliestireno. El método de formulación incluye un acercamiento simplemente en mezclar la droga y el hidrocoloide formador de gel. Después de la administración oral esta se hincha al entrar en contacto con los fluidos gástricos y logra una densidad  $< 1$ . El aire entrampado dentro de la matriz hinchada imparte flotabilidad a la forma de dosificación. La estructura hinchada gelatinosa formada actúa como un depósito y permite la liberación mantenida de la droga a través de la masa gelatinosa.

Nur y Zhang desarrollaron tabletas flotantes de captopril usando HPMC ( 4000 y 15 000 cp) y Carbopol 934P. Los estudios de flotabilidad in vitro revelaron que las tabletas de 2 Kg/ cm<sup>2</sup> de dureza después de la inmersión en el medio flotaron inmediatamente y las tabletas con dureza 4 kg/cm<sup>2</sup> se hundían por 3 ó 4 minutos y después flotaban. Las tabletas en ambos casos permanecieron flotantes durante 24 horas. Las tabletas con 8 kg/cm<sup>2</sup> de dureza no mostraron ninguna capacidad flotante. Se concluyó que la flotabilidad de la tableta es gobernada por la hinchazón de las partículas de hidrocoloides en la superficie de la tableta cuando estos entran en contacto con los fluidos gástricos y la presencia de los vacíos internos en el centro de la tableta (porosidad). Una liberación prolongada de estas tabletas flotantes fue observada con respecto a las tabletas convencionales y se consiguió una liberación controlada de 24 horas de la forma de dosificación de Captopril.

Sheth y Tossounian desarrollaron un SHB conteniendo una mezcla homogénea de droga y el hidrocoloide en una cápsula, la cual al ser puesta en contacto con los fluidos gástricos adquiría y mantenía una densidad menor de 1, de ese modo se mantenía flotante en el contenido gástrico del estómago hasta que toda la droga era liberada. ▼



Sheth y Tossounian desarrollaron SHB de liberación sostenida en tabletas conteniendo droga e hidrocoloides hidrofílicos, los cuales en contacto con los fluidos gástricos a la temperatura corporal formaban una superficie suave gelatinosa en la superficie de la tableta y le proveían una barrera de gel impermeable al agua sobre la superficie de las tabletas. La droga se liberaba lentamente desde la superficie de la masa gelatinosa que se mantenía flotando en el contenido gástrico. ▼



### Evaluación de los Sistemas Flotantes

Son varios los parámetros que se necesitan evaluar en las formulaciones de Sistemas Flotantes, estas incluyen:

- ❑ Tiempo Total de Flotado (TTF)
- ❑ Lapso de Flotación (LF)
- ❑ Perfil de disolución
- ❑ Uniformidad de contenido
- ❑ Dureza
- ❑ Friabilidad

### Aplicaciones de los Sistemas Flotantes

Estos sistemas ofrecen varias aplicaciones para drogas que tienen una pobre biodisponibilidad debido a su estrecha ventana de absorción en la parte superior del tracto gastrointestinal. Estos se mantienen en el sitio de absorción y de este modo se incrementa la biodisponibilidad.

#### Liberación Sostenida de Drogas

Los SHB pueden permanecer en el estomago por largos periodos y por lo tanto pueden liberar la droga sobre ese periodo de tiempo prolongado. Con estos sistemas el problema del corto tiempo de residencia gástrico que se enfrenta con una forma

convencional puede ser superado. Estos sistemas tienen una densidad menor de 1, como resultado de esto ellos pueden flotar en los contenidos gástricos. Además estos sistemas son relativamente grandes en tamaño y el paso por el esfínter pilórico esta prohibido para ellos.

Recientemente han sido desarrolladas y evaluadas in vivo cápsulas flotantes de liberación sostenida de Nicarpidina HCl. La formulación fue comparada con una comercialmente disponible usando conejos. Las curvas de concentración-tiempo mostraron una mayor duración para la administración (16 h) de las cápsulas flotantes de liberación sostenida en comparación con las cápsulas convencionales (8 h).

### **Liberación de la Droga en un Sitio Especifico**

Esta ventaja es especialmente útil para aquellas drogas usadas para tratar problemas localizados en el estomago y la porción proximal del intestino delgado, ya que por medio de estos sistemas se logra una acción focalizada en el sitio especifico del problema, como por ejemplo, en el caso de la erradicación de la infección por *H. pylori* con la triple terapia antibiótica.

### **Incremento de la Absorción**

Estos sistemas son particularmente ventajosos para drogas que son específicamente absorbidas en el estomago y la parte proximal del intestino delgado, Ej. : Riboflavina, Enalapril y Furosemida.

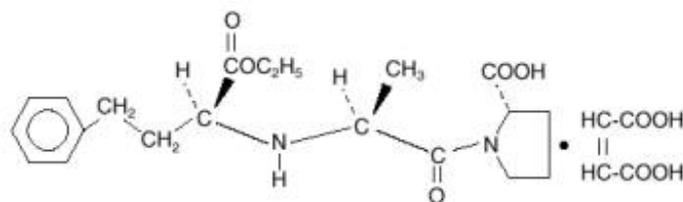
La furosemida es absorbida principalmente en el estomago y en parte en el duodeno. Ha sido reportado que una forma flotante con un tiempo de residencia gástrico prolongado fue desarrollada y la biodisponibilidad fue incrementada. Las concentraciones obtenidas con las tabletas flotantes fueron aproximadamente 1.8 veces mas que las tabletas convencionales de Furosemida.

Las drogas que tienen pobre biodisponibilidad debido a que tienen un sitio de absorción especifico en la parte superior del tracto gastrointestinal son candidatos potenciales para ser formulados como Sistemas Flotantes, de ese modo maximizan su absorción.

## FARMACOFICHA

**Nombre del Principio Activo:** Maleato de Enalapril

**Estructura Química:**



**Peso Molecular:** 492.53

**Nombre Genérico:** Enalapril Maleato

**Nombre Químico:** (Z)-2- butenedioato (1:1) de (S)-1-[N-1 (etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-analil]-L-prolina

**Formas de Presentación disponibles:** Tabletas: 5 mg, 10 mg, 20 mg.

**Formula Empírica:**  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

**Propiedades Organolépticas:** Polvo cristalino blanco o casi blanco, olor característico, insípido.

**Propiedades Físico-químicas:** Polvo estable en aire seco, escasamente soluble en agua, soluble en etanol y muy soluble en metanol y en dimetilformamida, se hidroliza gradualmente en condiciones de humedad a Enaprilato.

**pKa:** 3.0

**pH:** 2.6

**Punto de Fusión:** 144 °C

**Perdida por secado:** No mayor del 1% de su peso.

**Almacenamiento:** Envases herméticos protegidos de la humedad.

---

---

### **Grupos Funcionales:**

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (Anillo aromático)  
COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Ester)  
N-H (Amina)  
C=O (Cetona)  
COOH (Carboxilo)

El maleato de Enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina, es un profarmaco altamente potente, pero a su vez inestable en lugares húmedos dando lugar a la hidrólisis. La reacción de degradación puede ser ácida o básica y ocurre en un intervalo de pH de 6.5 a 7.5. El alcohol etílico y el ácido carboxílico son formados durante la hidrólisis. La inestabilidad de la molécula se minimiza al evitar contacto con el agua. La cinética y mecanismo de hidrólisis son afectados por la ionización del grupo Ester.

### **Mecanismo de acción:**

Maleato de enalapril: La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es una peptidildipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia presora angiotensina II. Una vez absorbido, el enalapril se transforma por hidrólisis en enalaprilat, sustancia que inhibe la ECA.

Esta inhibición da por resultado una disminución de la angiotensina II en el plasma, lo cual ocasiona un aumento de la actividad de la renina plasmática (al suprimir el mecanismo de retroacción negativa para la liberación de renina) y una disminución de la secreción de la aldosterona.

La ECA es idéntica a la cininasa II, por lo que el enalapril también puede bloquear la degradación de la bradicinina, un potente péptido vasopresor. Sin embargo, aún no se ha determinado la participación de esa acción en los efectos terapéuticos del enalapril.

Aunque se cree que el mecanismo por el que éste disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-angiotensina aldosterona, que tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial, el enalapril tiene acción antihipertensiva aun en los casos de hipertensión con renina baja.

### **Farmacocinética y metabolismo:**

Maleato de enalapril: El maleato de enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y produce concentraciones séricas máximas de enalapril en un término de una hora.

---

Basándose en su recuperación de la orina, la fracción que se absorbe del enalapril administrado por vía oral es de 60% aproximadamente.

Tras su absorción, el enalapril se convierte rápida y extensamente por hidrólisis en enalaprilat, que es un potente inhibidor de la ECA. El enalaprilat alcanza concentraciones máximas en el suero tres a cuatro horas después de la administración de una dosis de maleato de enalapril por vía oral.

El enalapril es excretado principalmente por vía renal. Los componentes principales en la orina son enalaprilat, que representa aproximadamente 40% de la dosis administrada, y enalapril intacto.

Excepto por su conversión en enalaprilat, no hay indicios de ninguna otra transformación metabólica significativa del enalapril. La curva de concentración sérica del enalaprilat muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer con su unión con la ECA.

En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilat alcanzaron su estado de equilibrio al cuarto día de administración de maleato de enalapril. La semivida efectiva para la acumulación de enalaprilat tras la administración de dosis repetidas de maleato de enalapril por vía oral es de 11 horas. La absorción del maleato de enalapril no es modificada por la presencia de alimentos en el conducto digestivo. Los porcentajes de absorción y de hidrólisis del enalapril son similares con las diversas dosis comprendidas dentro de los límites terapéuticos recomendados.

---

---

## DISEÑO METODOLOGICO

**TIPO DE ESTUDIO:** Experimental de Desarrollo Tecnológico.

**UNIVERSO:** Son las ocho formulaciones presentadas en el Diseño Experimental.

**MUESTRA:** Se trabaja con el universo debido a que el número de formulaciones son pocas.

### **Selección del método de preparación**

*Diseño factorial  $2^k$  con  $k = 3$*

Consideremos un experimento en el cual se consideran tres factores, cada uno de ellos a dos niveles: esto es lo que se llama un diseño factorial  $2^3$ . Contiene ocho combinaciones de niveles de factores, tres efectos principales (A, B, y C), tres interacciones de dos factores (AB, AC, y BC), y una interacción de tres factores (ABC).

### **Programa Estadístico Utilizado**

*STAT-EASE V 6.0*

### FORMULA CUALITATIVA

<b>COMPONENTES</b>	<b>FUNCION</b>
❖ Enalapril	Principio activo
❖ HPMC	Polímero de baja densidad
❖ Acido Cítrico	Agente formador de gas
❖ Bicarbonato de Sodio	Agente formador de gas
❖ Estearato de Magnesio	Lubricante
❖ Celulosa Microcristalina	Diluyente

---

---

### **METODO DE ELABORACION**

- ◆ Pesar todos los componentes de la formula.
- ◆ Mezclar la celulosa microcristalina y el principio activo y humectar con alcohol asta masa granulable.
- ◆ Secar en el horno a 60 °C hasta secado completo.
- ◆ Pasar por malla # 1.
- ◆ Mezclar el granulado, el acido cítrico y el bicarbonato de sodio por 7 min.
- ◆ Adicionar el estearato de magnesio y agitar nuevamente por 3 min.
- ◆ Comprimir en punzones N° 7

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	METODO	INDICADOR
UNIFORMIDAD DE PESO	Se especifica como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos, el cual debe ajustarse a los límites de tolerancia según la Farmacopea.	Se pesan 10 tabletas y se obtiene la media y deben ajustarse a los límites de tolerancia establecidos	+ - 7.5 %
FRIABILIDAD	Es el desgaste de las partículas que se desprenden de una tableta por el efecto de sobrecarga mecánica que representa este ensayo.	Colocar las 10 tabletas previamente en el disco del friabulador, seleccionar la velocidad de 25 rpm por 5 minutos, limpiarlas y luego pesar las tabletas.	< del 1%
DUREZA	Es la resistencia que presentan las tabletas frente a la presión, la tracción, la rotura, agitación y abrasión para permanecer indemnes.	Colocar una tableta en la matriz del durómetro, regular hasta que la tableta quede entre el punzón y la matriz, encender el equipo hasta rotura de la tableta. Hacer 10 ensayos.	40-70 N
LAPSO DE FLOTACION	Es el lapso que tardaron los comprimidos en emerger a la superficie	Agregar una tableta a un beaker con 500 ml de HCL 0.1 N, y medir el tiempo en que emerge a la superficie desde el fondo.	< 45 seg.
FLOTABILIDAD	Es el tiempo que los comprimidos se mantuvieron flotando constantemente en la superficie	Consiste en medir el tiempo en que los comprimidos flotaron constantemente en la superficie del medio.	t > 6 h

## EQUIPOS Y MATERIALES

### ◆ **Tableteadora**

- a. Marca: STOCKES
- b. Modelo: FKJ596S
- c. Serie: 554RBD
- d. Voltaje: 110 V
- e. Ubicación: Departamento de tecnología Farmacéutica. 3er piso. |  
Campus Medico.
- f. Utilización: Compresión de polvos
- g. Fabricación: Acero inoxidable y metal
- h. Requerimiento: Energía eléctrica.

### ◆ **Balanza Analítica**

- a. Marca: Ohaus
- b. Modelo: 5457
- c. Voltaje: 110 V
- d. Ciclaje: 60 Hz
- e. Ubicación: Departamento de Tecnología Farmacéutica. 3er piso.  
Campus Medico.
- f. Utilización: pesar cantidades pequeñas de materiales
- g. Requerimiento: Energía eléctrica

---

◆ **Friabulador**

- a. Marca: Erweka
- b. Modelo: TA.3R
- c. Voltaje: 110 V
- d. Ciclaje: 60 Hz
- e. Ubicación: Área de sólidos del Lab. MDM
- f. Utilización: determinación de desgaste de las tabletas
- g. Requerimiento: Energía eléctrica

◆ **Deshumecedor:**

- a. Marca: LG
- b. Modelo: VLKHR8F47
- c. Serie: 62477
- d. Voltaje: 110 V
- e. Ciclaje: 60 Hz
- f. Ubicación: Área de sólidos del Lab. MDM
- g. Utilización: Control de humedad relativa
- h. Requerimiento: Energía eléctrica

◆ **Durometro**

- a. Marca: Erweka 6M BH
- b. Modelo: TB-24
- c. Serie: 63757
- d. Voltaje: 110 V

- 
- e. Ciclaje: 60 Hz
  - f. Ubicación: Área de sólidos del Lab. MDM
  - g. Utilización: determinación de la resistencia de las tabletas
  - h. Fabricación: Plástico duro transparente
  - i. Requerimiento: Energía eléctrica

◆ **Espátula**

◆ **Pana de vidrio**

◆ **Tamiz N° 1**

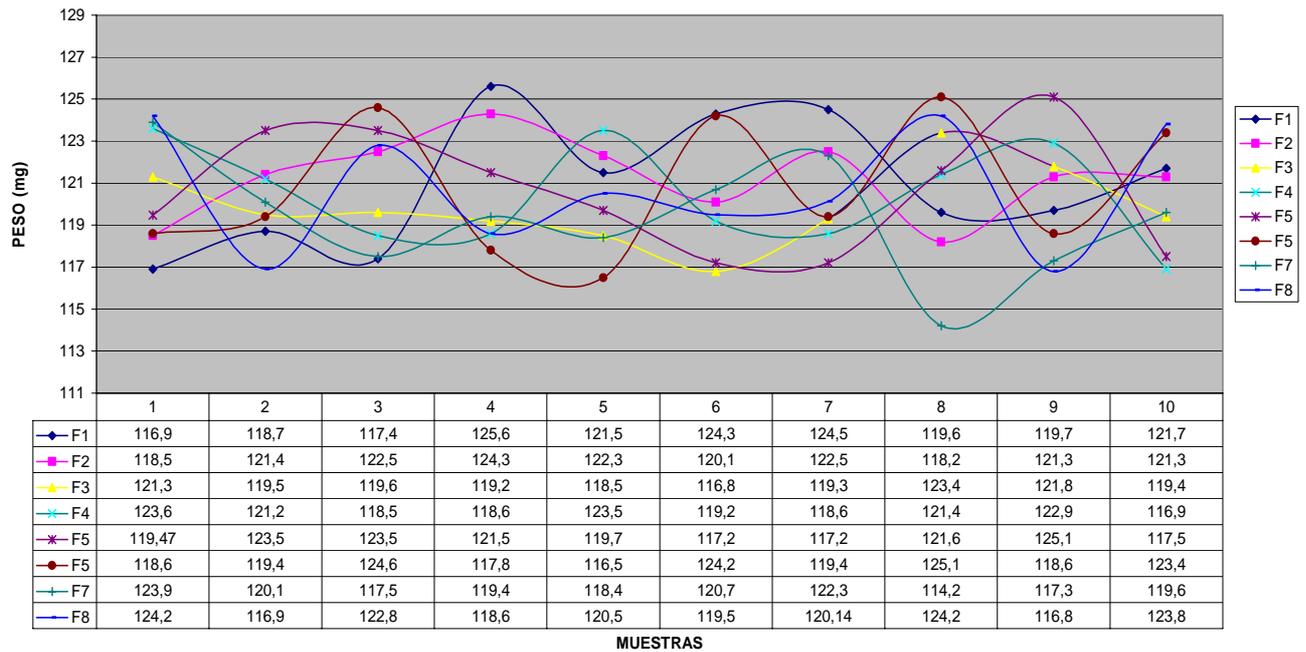
◆ **Bolsas de 1 y 10 lbs.**

◆ **Guantes, boquillas**

## RESULTADOS

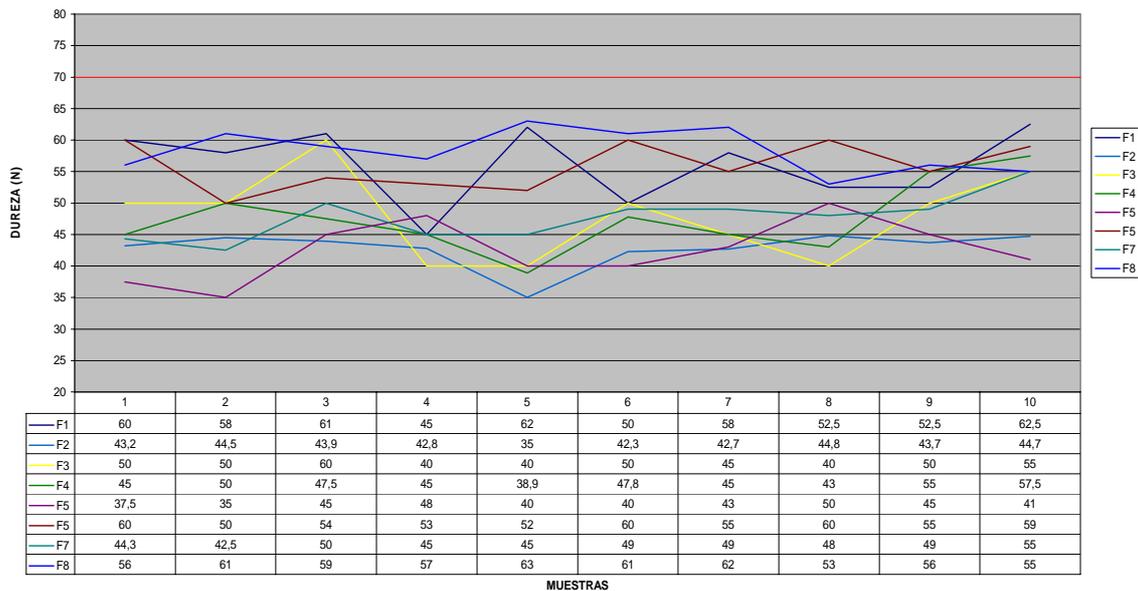
### GRAFICO N° 1

UNIFORMIDAD DE PESO (L1-L8)



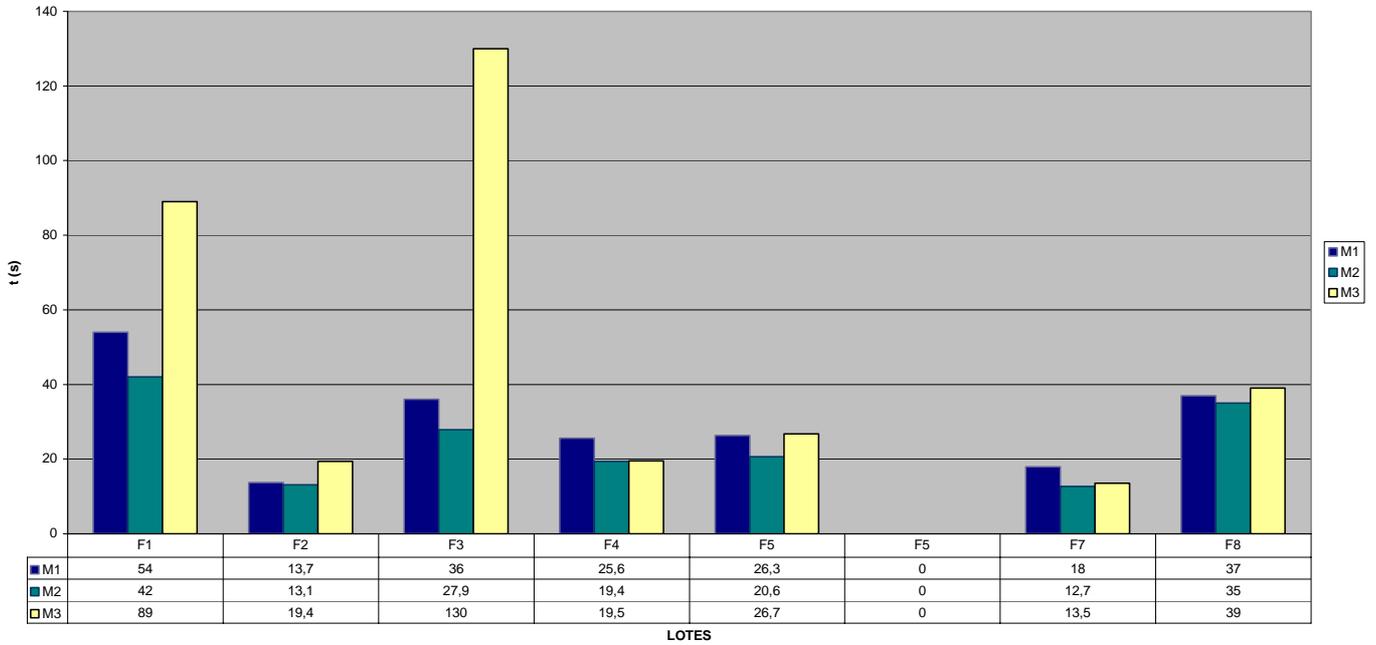
### GRAFICO N° 2

DUREZA (L1-L8)



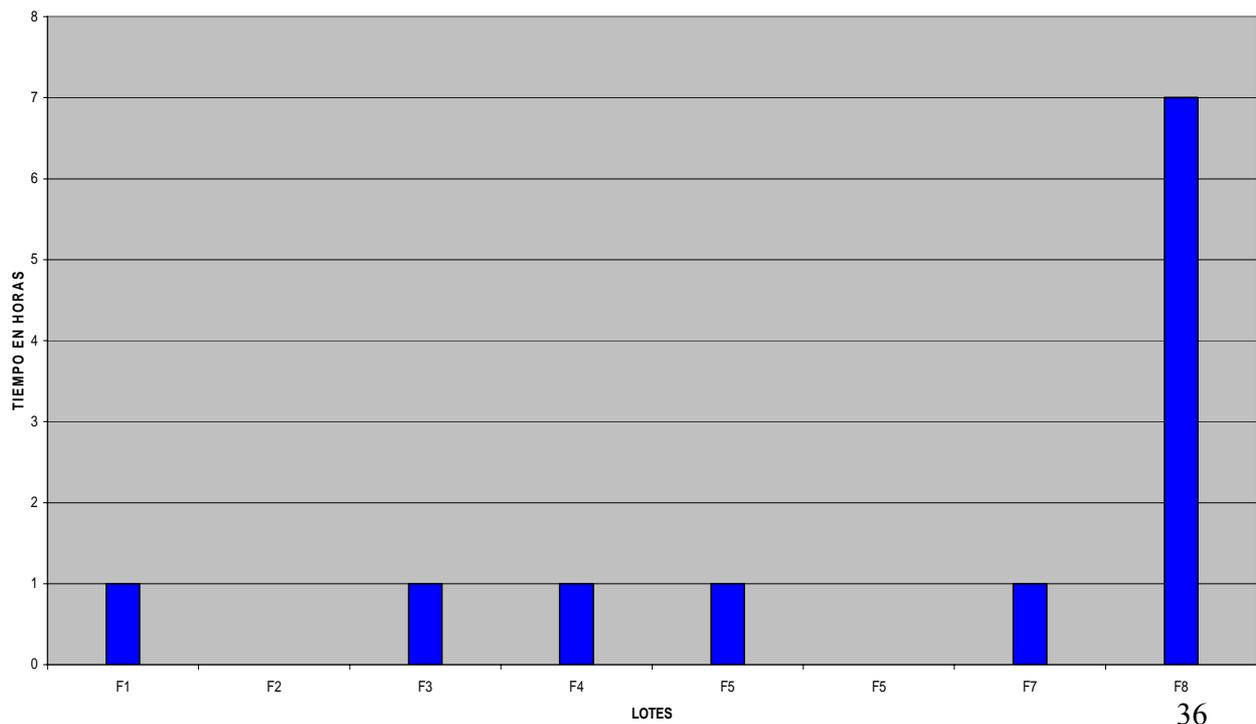
### GRAFICO N° 3

LAPSOS DE FLOTACION (L1-L8)



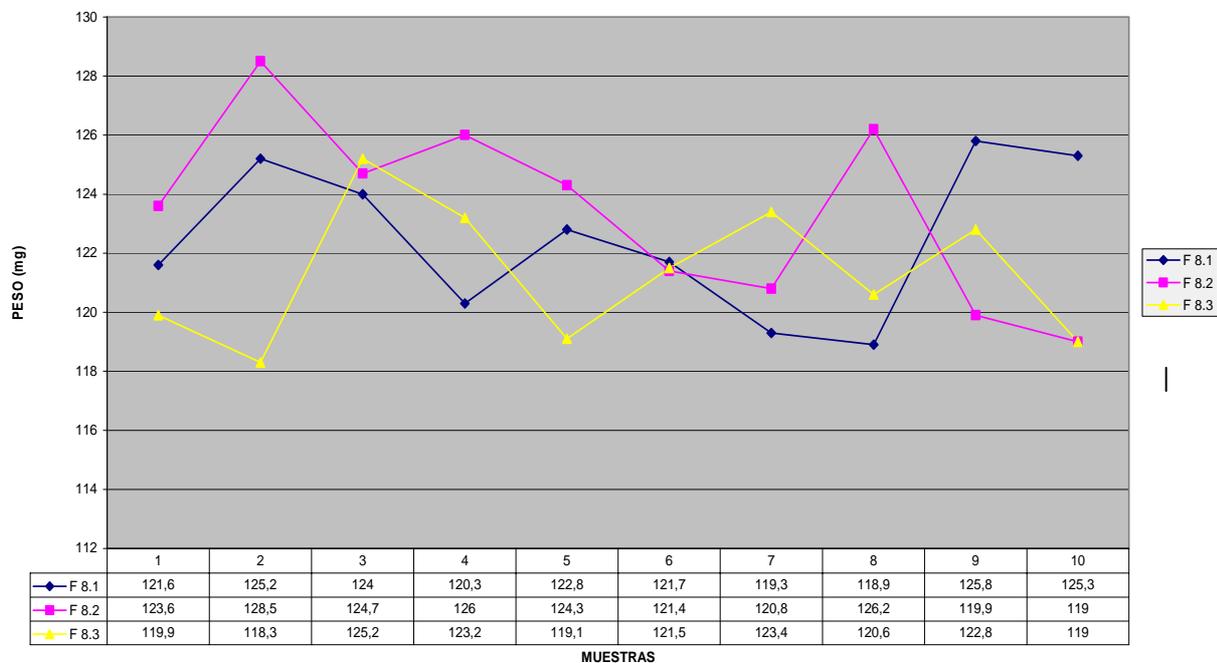
### GRAFICO N° 4

TIEMPO TOTAL DE FLOTACION (L1-L8)



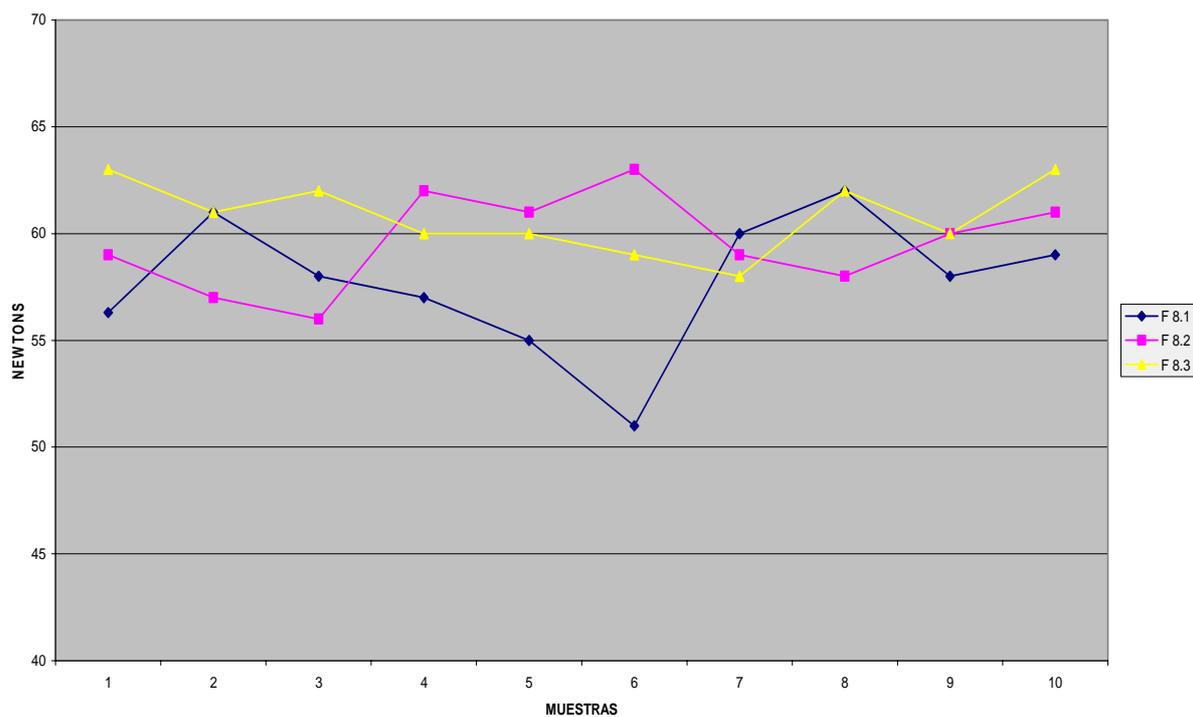
### GRAFICO N° 5

UNIFORMIDAD DE PESO (FORMULA 8)



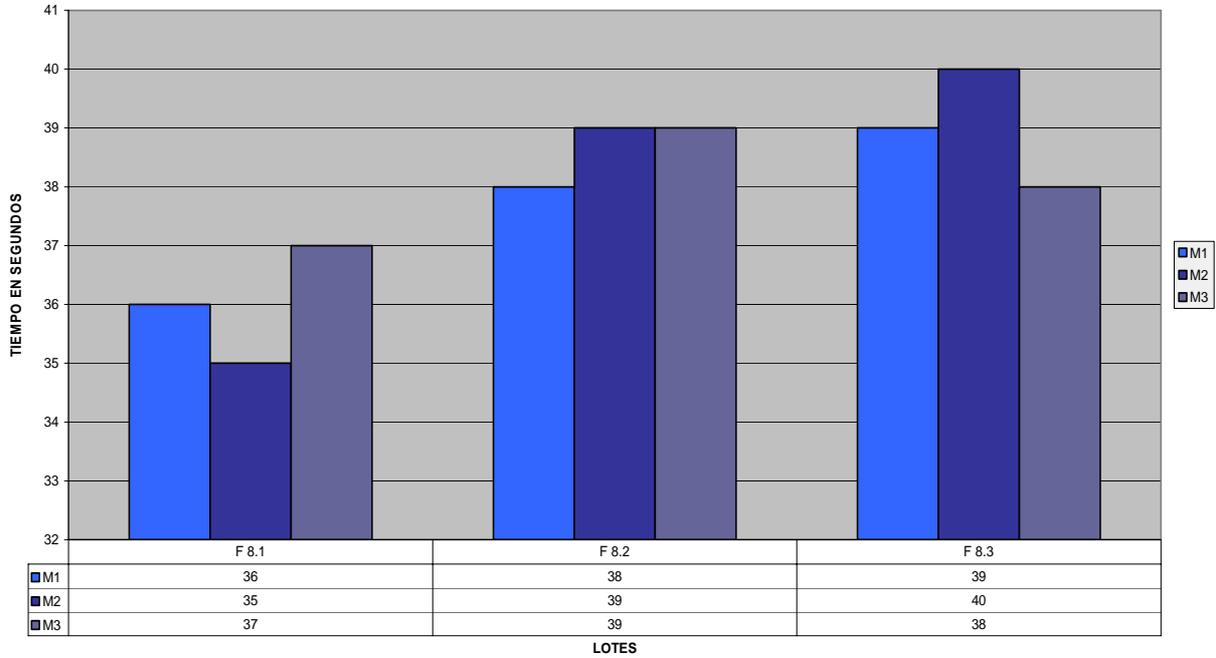
### GRAFICO N° 6

DUREZA (FORMULA 8)



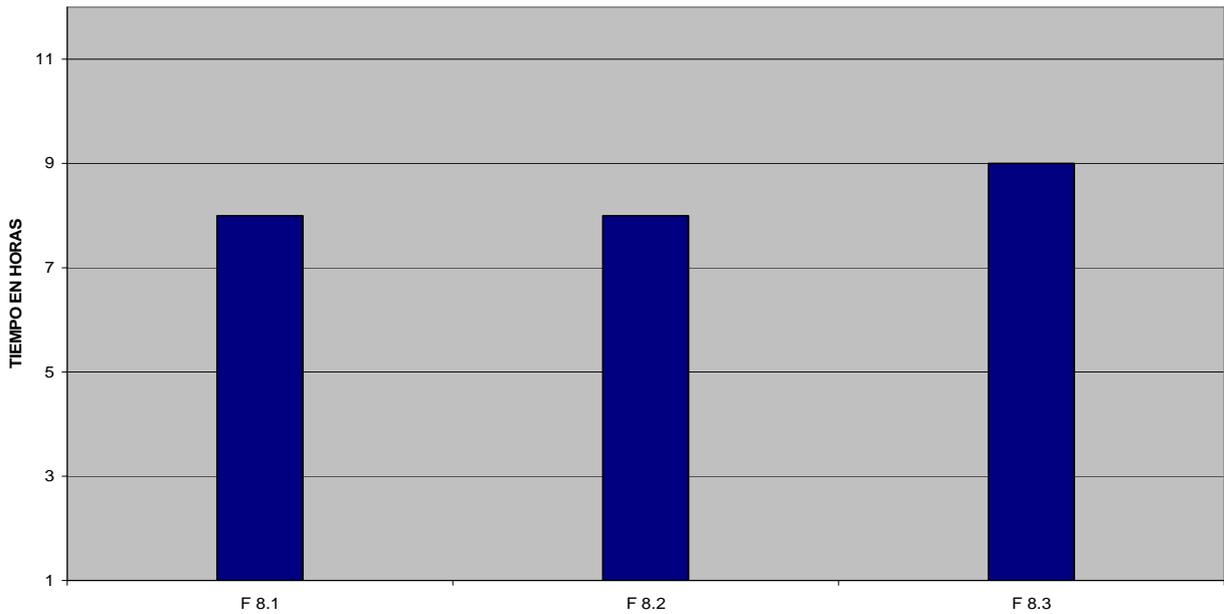
## GRAFICO N° 7

LAPSO DE FLOTACION (FORMULA 8)



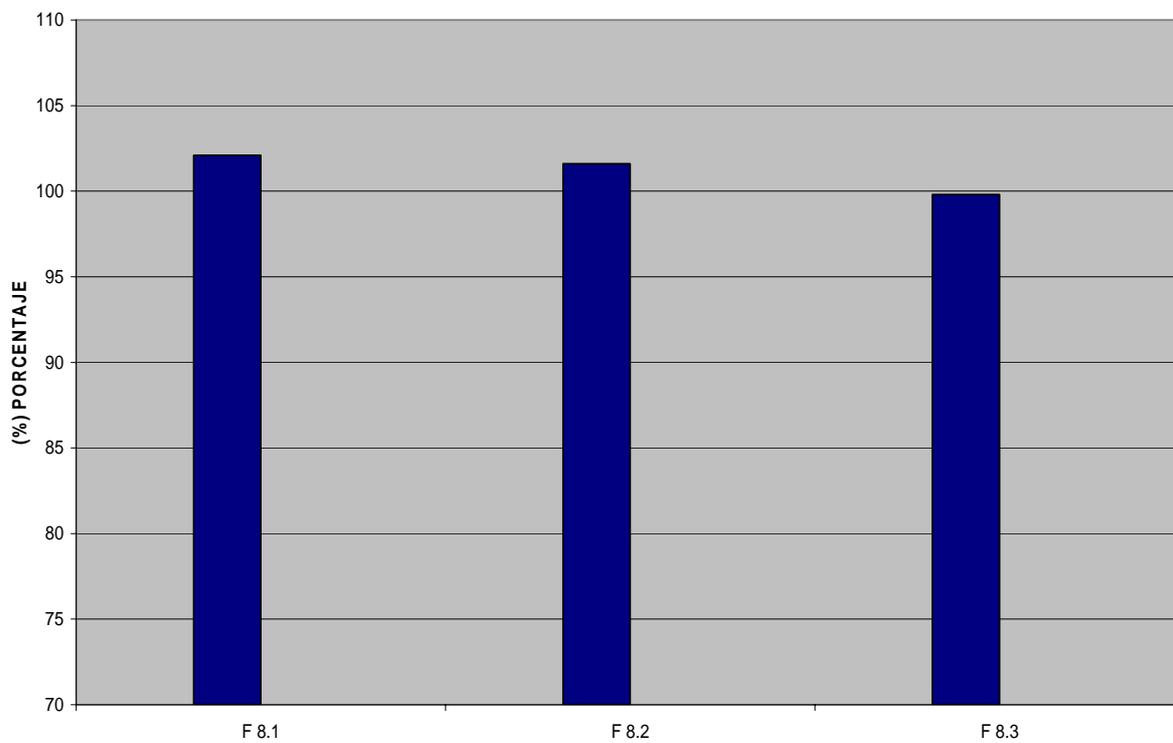
## GRAFICO N° 8

TIEMPO TOTAL DE FLOTACION (F8)



## GRAFICO N° 9

### CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO



## ANALISIS DE LOS RESULTADOS

- ◆ **La dureza de los comprimidos es el parámetro de Formulación que tiene mayor influencia en el Tiempo del Lapso de Flotación (TLF) y en el Tiempo Total de Flotación (TTF), y se tiene que a mayor dureza se alarga el Tiempo Total de Flotado pero también se aumenta el Tiempo del Lapso de Flotación.**
  
- ◆ **El Lote 8 que poseía una dureza superior a los demás lotes fue el que se mantuvo flotando por mas de 6 h, lo cual representa un excelente Tiempo Total de Flotación (TTF), sin embargo el tiempo del Lapso de Flotación se alargó un poco, siempre quedando dentro del rango optimo deseado, sucediendo lo contrario en los demás Lotes que al poseer una menor dureza presentaron menor Tiempo del Lapso de Flotación y Tiempo Total de Flotación, siendo este ultimo inferior a 2 h.**
  
- ◆ **Otro factor importante a considerar es la concentración de HPMC, comprobándose que una mayor concentración de este polímero como la que presenta el Lote 8, tiene un impacto positivo para el Sistema tanto en el Tiempo del Lapso de Flotación, impartándole al Sistema una mejor flotabilidad y alcanzándose esta en un menor tiempo, así como también en el Tiempo Total de Flotación, al formarse una mejor matriz que encierra los componentes de la formula permaneciendo integra por más de 6 h.**
  
- ◆ **Con respecto a la relación entre la concentración de los agentes formadores de gases, al parecer se obtuvieron mejores resultados cuando estos estaban en una relación 1:1 como es el caso de la Formula 8, ya que produjeron la cantidad de CO<sub>2</sub> necesaria para impartirle Flotabilidad al Sistema, sin afectar la integridad de la matriz, obteniéndose resultados óptimos en los parámetros principales para este tipo de Sistemas como son el Tiempo del Lapso de Flotación (TLF) y el Tiempo Total de Flotación (TTF).**

## CONCLUSION

- ◆ **Mediante la aplicación del Diseño Experimental se logro la obtención de un Sistema Flotante de Enalapril con un numero reducido de formulaciones (ocho formulaciones), de las cuales la Formulación N° 8 fue la que presento los mejores resultados en los principales parámetros para este tipo de Sistemas, como son el Tiempo del Lapso de Flotación y el Tiempo Total de Flotación, seleccionando esta como nuestra Formula optima.**

## RECOMENDACIONES

- ◆ **Se recomienda darle continuidad a este trabajo investigativo llevando a cabo un Perfil de Disolución para constatar el comportamiento in vitro de este tipo de Sistemas, ya que por falta de tiempo y disponibilidad de equipos nos fue imposible realizarlo**

## BIBLIOGRAFIA

- Balladares, Elena. Fonseca, Maria Antonieta. Formas farmacéuticas Sólidas. Ed. El Pueblo. 1985.
- [http://en.wikipedia.org/wiki/Factorial\\_experiment](http://en.wikipedia.org/wiki/Factorial_experiment)
- [www.aapspharmscitech.org/view.asp?art=pt060347](http://www.aapspharmscitech.org/view.asp?art=pt060347)
- [www.ptfarm.pl/pub/File/wydawnictwa/acta\\_pol/2006/1\\_06/53-61.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/wydawnictwa/acta_pol/2006/1_06/53-61.pdf)
- [www.aapspharmscitech.org/view.asp?art=pt050234](http://www.aapspharmscitech.org/view.asp?art=pt050234)
- [www.drugdeliverytech-online.com/drugdelivery/200706/?pg=26](http://www.drugdeliverytech-online.com/drugdelivery/200706/?pg=26)
- [www.touchbriefings.com/pdf/17/ACF8D8E.pdf](http://www.touchbriefings.com/pdf/17/ACF8D8E.pdf)

# ***ANEXOS***

***DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LA ELABORACION DE UN SISTEMA FLOTANTE DE ENALAPRIL***

<b>FORMULA</b>	<b>ENALAPRIL</b>	<b>HPMC</b>	<b>NaHCO3</b>	<b>ACIDO CITRICO</b>	<b>ESTEARATO DE MAGNESIO</b>	<b>CELULOSA MICROCRISTALINA</b>
<b>1</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>2.5</b>	<b>0.5</b>	<b>63</b>
<b>2</b>	<b>10</b>	<b>38</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>0.5</b>	<b>36.5</b>
<b>3</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>0.5</b>	<b>60.5</b>
<b>4</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>10</b>	<b>2.5</b>	<b>0.5</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>0.5</b>	<b>55.5</b>
<b>6</b>	<b>10</b>	<b>38</b>	<b>5</b>	<b>2.5</b>	<b>0.5</b>	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>10</b>	<b>38</b>	<b>10</b>	<b>2.5</b>	<b>0.5</b>	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>10</b>	<b>38</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>0.5</b>	<b>41.5</b>