

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.**

**UNAN-LEON.**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.**

**CARRERA DE FARMACIA.**



**DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE  
TABLETAS DE ENALAPRIL USANDO SISTEMAS FLOTANTES.**

**MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TITULO DE QUIMICO-FARMACEUTICO.**

**AUTORES:**

- ✓ WILLIAM FARNCISCO RUIZ ALTAMIRANO.
- ✓ FRANCISCO DAVID SOLIS SALMERON.
- ✓ HUGO CESAR MAYORGA.

**TUTOR:** Dr. JOSE CALERO MONTOYA

LEON, JUNIO 2009

## ***DEDICATORIA.***

### ***A DIOS***

A nuestro señor por darnos los conocimientos necesarios a lo largo de esta carrera y por permitirnos ser luz para otras generaciones.

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

Que con gran esfuerzo y dedicación ya que fueron el eje principal para la culminación de nuestra carrera.

### ***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 realización de nuestro trabajo.

Al Laboratorio BENGOCHEA S.A., en especial al Lic.Jorge Mayorga por su apoyo y su colaboración

A todo el Departamento de Tecnología Farmacéutica por el apoyo recibido.

***TEMA.***

**DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE  
TABLETAS DE ENALAPRIL USANDO SISTEMAS FLOTANTES.**

***OBJETIVOS.***

- ***GENERAL***

- ✓ Determinar el perfil de disolución de un sistema flotante obtenido de una formulación previa.

- ***ESPECIFICOS***

- ✓ Elaborar tabletas de enalapril usando el método compresión directa para sistemas flotantes.
- ✓ Realizar controles a las tabletas del sistema flotante.

***INTRODUCCION.***

En la Industria Farmacéutica Nicaragüense se han llevado pocos estudios acerca de este tipo de método llamado sistemas flotantes por lo que nosotros queremos realizar la producción de tabletas de enalapril así como los análisis respectivos, como el perfil de disolución el cual permite determinar la cantidad de fármaco recuperado y de esta manera obtener una idea de cómo va a ser el proceso de liberación del principio activo y de la posible implicación de este sistema en una mejoría de la biodisponibilidad.

Aunque se han efectuado numerosas investigaciones para desarrollar sistemas de administración oral controlada, el proceso de desarrollo no ha sido muy aceptado debido a diversas dificultades fisiológicas, como la variación de pH en distintos tramos del tracto gastrointestinal, la dificultad para localizar el sistema de liberación de fármaco en la región deseada del tracto gastrointestinal y la elevada variabilidad del tiempo de vaciado gástrico.

Los sistemas de administración de fármaco flotantes gástricos pueden superar al menos algunos de estos problemas y resultan especialmente útiles para fármacos que actúan localmente en el estómago o para aquellos cuya ventana de absorción está en la parte superior del tracto gastrointestinal. Estos sistemas son valiosos en el caso de fármacos inestables en la región intestinal o del colon o para aquellos cuya solubilidad es baja con valores de pH elevados. El verdadero problema para el desarrollo de un sistema de administración de fármaco controlada flotante, no consiste sólo en mantener la administración de fármaco, sino en prolongar la presencia de las formas de dosificación en el estómago o en la parte superior del intestino delgado hasta conseguir la liberación de todo el fármaco en el período de tiempo deseado.

El control de la presencia del sistema de administración de fármaco en la parte superior del tracto gastrointestinal se puede conseguir mediante diversos sistemas de administración de fármacos, como sistemas flotantes intragástricos, sistemas de dilatación y expansión, sistemas bioadhesivos, sistemas de forma modificada, sistemas de alta densidad, sistemas de vaciado gástrico retardados y sistemas superporosos de baja densidad. Los factores que afectan al vaciado gástrico de una forma de dosificación oral incluyen la densidad, el tamaño y la forma del dispositivo, la ingesta concomitante de alimentos y fármacos como anticolinérgicos, opiáceos y procinéticos. Se sabe que factores como el género, la postura, la edad, el índice de masa corporal y enfermedades como la diabetes y otras enfermedades también influyen en la retención gástrica de los sistemas.

Al momento de formular tomamos en cuenta que fuera un fármaco 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.

---

#### **SISTEMAS FLOTANTES.**

Aunque se han efectuado numerosas investigaciones para desarrollar sistemas de administración oral controlada, el proceso de desarrollo ha sido descartado debido a diversas dificultades fisiológicas, como la variación de pH en distintos tramos del tracto gastrointestinal, la dificultad para localizar el sistema de liberación de fármaco en la región deseada del tracto gastrointestinal y la elevada variabilidad del tiempo de vaciado gástrico.

El control de la presencia del sistema de administración de fármaco en la parte superior del tracto gastrointestinal se puede conseguir mediante diversos sistemas de administración de fármacos, como sistemas flotantes intragástricos, sistemas de dilatación y expansión, sistemas bioadhesivos, sistemas de forma modificada, sistemas de alta densidad, sistemas de vaciado gástrico retardado y sistemas superporosos de baja densidad. Los factores que afectan al vaciado gástrico de una forma de dosificación oral incluyen la densidad, el tamaño y la forma del dispositivo, la ingesta concomitante de alimentos y fármacos como anticolinérgicos, opiáceos y procinéticos. Se sabe que factores como el género, la postura, la edad, el índice de masa corporal y enfermedades como la diabetes y la enfermedad de Crohn también influyen en la retención gástrica de los sistemas.

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. Muchos problemas se han presentados en el diseño de sistemas de liberación controlada para mejorar su absorción y biodisponibilidad. Uno de estos problemas es la incapacidad que tienen estas formas farmacéuticas de ejercer su acción en el sitio deseado del tracto gastrointestinal. La absorción de estos fármacos a nivel del tracto gastrointestinal es un proceso complejo y está sujeto a múltiples variables. El grado de absorción del tracto gastrointestinal de fármacos 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 no son bien absorbidos.



La principal función del estómago es la de contener transitoriamente a los alimentos, iniciar la digestión y liberar los productos de la misma a través del píloro hacia el duodeno. La reducida área superficial del estómago restringe la absorción hacia la circulación sistémica. Por ello, el yeyuno y el ileon son los más importantes sitios de absorción de nutrientes y fármacos. En el colon, la mayor parte del agua y electrolitos es absorbida, así como numerosos fármacos muestran un significativo aumento de la absorción, principalmente como consecuencia del largo período de residencia en el mismo.

### **Sistemas de liberación modificada gastrorretentivos.**

Numerosas estrategias se proponen con el objeto de aumentar el tiempo de residencia en estómago de una forma farmacéutica, las cuales pueden clasificarse de la siguiente manera:

1. Sistemas bioadhesivos, los cuales se adhieren a la mucosa superficial;
2. Sistemas expandibles, que en contacto con los fluidos gástricos incrementan rápidamente su tamaño y retarda el pasaje a través de píloro.
3. Sistemas controlados por la densidad, los cuales pueden ser flotantes o de alta densidad (permanecen en el fondo del saco estomacal).

### **Sistemas bioadhesivos.**

Los sistemas gastrorretentivos que se basan en las propiedades bioadhesivas para aumentar el tiempo de residencia gástrica están constituidos principalmente por polímeros hidrofílicos, que en contacto con el fluido gástrico forman una capa de gel con capacidad de interaccionar con la mucosa gástrica (ej.: carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, chitosan, etc).

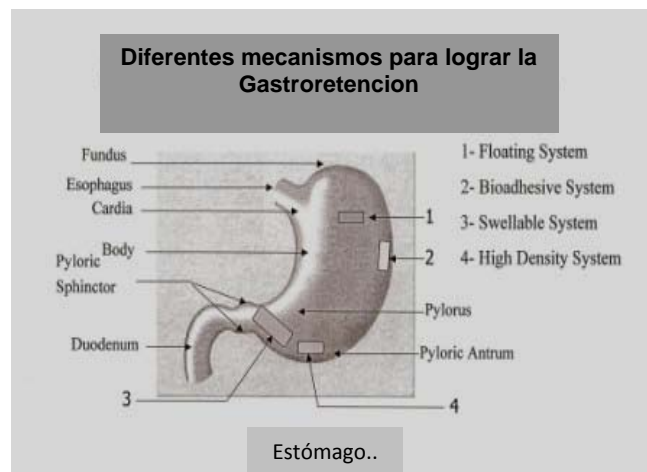
Se han propuesto diferentes tipos de sistemas, pero los más efectivos consistieron en sistemas constituidos por unidades múltiples. Micropartículas gastrorretentivas han sido evaluadas y numerosos estudios han demostrado eficiencia en investigaciones clínicas.

El Chitosan es el polímero de elección, es un polielectrolito que en medio ácido genera cargas positivas, las que interaccionan más fuertemente con las negativas de la mucina haciendo más efectivo el proceso de bioadhesión. Estas partículas pueden ser administradas dentro de una cápsula de gelatina, la cuál libera las partículas luego de disolverse en el medio gástrico. La adherencia a la pared estomacal sería posible durante el proceso de vaciado gástrico tanto en condiciones de ayuna como en presencia de alimentos, asumiendo que las propiedades adhesivas de las partículas no son modificadas por el contenido del estómago.

Los Sistemas de Gastrorretencion pueden permanecer en la región gástrica durante varias horas y, por lo tanto, prolongar de forma significativa el tiempo de residencia gástrica del PA, una prolongada retención gástrica mejora la biodisponibilidad del PA, reduce la perdida de PA, y mejora la solubilidad del PA 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 (SAFF) 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 espacio gastrointestinal.**

Anatómicamente el estómago se divide en 3 regiones: fondo, cuerpo, y cavidad (píloro). La parte proximal del fondo y cuerpo actúan como un reservorio para el material indigesto, mientras que la cavidad es el sitio principal para mezclar movimientos y actúa como una bomba para el vaciamiento gástrico.

En el estómago ocurre el proceso de digestión debido a la acción proteasa de la pepsina. Sin embargo, a efectos prácticos esta función es despreciable, porque si falla es fácilmente suplida por el intestino. Además en el estómago se absorben algunas sustancias, como por ejemplo el alcohol y fármacos.

### **FUNCIÓN SECRETORA.**

El estómago secreta el jugo gástrico, formado por:

- Agua
- HCl: Secretado por las células parietales del cuerpo y fondo del estómago, que actúan mediante una ATPasa que mete  $K^+$  y saca  $H^+$ . Por cada  $H^+$  exportado sale un ión  $Cl^-$ . La función del HCl es crear un pH adecuado para la activación de la pepsina

- Pepsina: Secretada por las células principales en forma de un precursor, el pepsinógeno, que se activa a pepsina en medio ácido (1,5 a 3,5). Es una proteasa que empieza a degradar las proteínas de la dieta.
- Factor intrínseco: Secretado por las células parietales. Es una glicoproteína que fija la vitamina B12 y permite su absorción en el íleon.
- Moco: Secretado por las células superficiales, forma una capa que recubre la mucosa y la protege de la acidez.
- Bicarbonato: Secretado también por células superficiales, se sitúa entre la capa de moco y la mucosa, neutralizando la acidez.

Además, también tiene secreción endocrina:

- Gastrina: Secretada por células G.

El vaciado gástrico ocurre durante estados de ayuno así como cuando uno ingiere alimento. La motilidad gástrica es diferente en ambos casos. Durante el ayuno manifiesta una serie de eventos eléctricos interdigestivos, lo que da lugar a que este proceso ocurra tanto en el estómago como en el intestino de cada 2 a 3 horas. A este proceso se le conoce como el ciclo mioeléctrico interdigestivo o ciclo de migración mioeléctrico (CMM), el cual se divide en 4 fases como fue descrito por Wilson y Washington.

#### **Las cuales son:**

1. Las fases I (conocida como la fase fundamental) la cual dura de 40 a 60 minutos es la más moderada, desarrolla pocas contracciones o frecuentemente ninguna.
2. La fase II (fase preexplosión) dura de 30 a 45 minutos en esta fase se generan contracciones y potenciales de acción intermitentes, los cuales gradualmente se incrementan en intensidad y frecuencia como en la fase progresiva.
3. La fase III (fase de estallido) dura de 5 a 15 minutos. es conocida como ciclo “ama de llaves”, se caracteriza por un período de tiempo corto con intensas contracciones y ondas peristálticas que involucran el total de la región gástrica. En esta fase, toda

sustancia no digerida es removida del estómago al intestino delgado hasta vaciarlo totalmente.

4. Fase IV dura de 0 a 15 minutos consiste en un período de transición donde la actividad decrece paulatinamente hasta el comienzo del próximo ciclo.

Después de ingerir alimentos, el modelo de las contracciones cambia rápidamente de estado ayuno a estado alimentado. Esto es también conocido con el nombre de la movilidad digestiva el cual comprende contracciones continuas como en la fase II de ayuno. Estas contracciones resultan por la disminución del tamaño de las partículas del alimento (menor de 1 mm), esta es transportada hacia el píloro en una forma de suspensión. Durante el comienzo del estado alimentado se retrasa el inicio del CMM por lo que la tasa de vaciado gástrico disminuye.

Sea determinado que el vaciado gástrico reveló que la administración oral de formas de dosis de liberación controlada esta sujeto a 2 complicaciones, el corto tiempo de residencia gástrica y el índice de vaciado gástrico que es impredecible.

### **Factores que afectan la Retención Gástrica.**

El tiempo de residencia gástrica de una forma de dosis oral es afectado por varios factores. Para pasar por la válvula pilórica en el intestino delgado el tamaño de partícula debe estar en el rango de 1 a 2 mm. El pH del estómago en el estado de ayuno es aproximadamente de 1.5 a 2.0 y en el estado alimentado son 2 a 6. La administración de un volumen grande de agua con una forma de dosis oral eleva, el pH de los contenidos del estómago es de 6 a 9.

El estómago no consigue producir el ácido suficiente cuando el líquido es vaciado al estómago, por lo tanto generalmente las drogas básicas tienen una oportunidad mejor de disolverse en el estado alimentado que en un estado de ayuno.

El índice del vaciado gástrico depende principalmente de la viscosidad, volumen, y contenido calórico de las comidas. La densidad nutritiva de comidas ayuda a determinar el tiempo de vaciado gástrico. No hace diferencia si la comida tiene un elevado contenido de

proteína, grasa, o de carbohidratos, mientras el contenido calórico sea el mismo. Sin embargo, el aumento de la acidez y del valor calórico disminuye la velocidad del vaciado gástrico. Otros factores como la edad, masa corporal, factores genéticos, postura, y algunas enfermedades (diabetes) influyen en el vaciado gástrico. En el caso de personas de edad avanzada, el vaciado gástrico es más lento.

Generalmente las mujeres tienen los índices de vaciado gástrico más lento que el hombre.

El volumen de descanso del estómago es de 25 a 50 ml. La cantidad de líquidos administrados afecta el tiempo de vaciado gástrico. Cuando el volumen es grande, el vaciado es rápido. Los líquidos tomados a temperatura del cuerpo son absorbidos más rápidamente que aquellos líquidos que tienen una temperatura más alta o baja que la corporal. Los estudios han revelado que el vaciado gástrico de una forma de dosis en el estado alimentado puede ser influido por su tamaño. Las tabletas de tamaño pequeño dejan el estómago durante la fase digestiva, mientras que las tabletas de tamaño grande son vaciadas durante la fase III o ama de llaves.

Timmermans y Andre estudiaron el efecto del tamaño de las formas de dosis flotantes y no flotantes en el vaciado gástrico y concluyó que las unidades flotantes permanecen suspendidas en los fluidos gástricos. Éstos son menos probables de eliminarse del estómago comparado con las unidades no flotantes, que se encuentran en el antro del estómago y está propulsado por las ondas peristálticas.

Se ha sugerido que el vaciado gástrico de objetos indigeribles del estómago es dependiente del complejo de migración mioeléctrico. Cuando los líquidos y los sólidos son digeridos están presentes en el estómago, estas contracciones ocurren de 3 a 4 veces por minuto en dirección al píloro que se encuentra parcialmente abierto.

Los sólidos indigeribles más grandes que la apertura pilórica son posteriormente impulsadas por varias fases de la actividad mioeléctrica, permitiendo que la apertura pilórica crezca en tamaño durante la tercera fase o ama de llaves y permite la eliminación de los sólidos indigeribles. Los estudios han mostrado que el tiempo de residencia gástrica

(TRG) puede aumentarse significativamente bajo las condiciones alimentadas desde el ciclo de migración mioeléctrico (CMM).

Varios parámetros de formulación pueden afectar el tiempo de residencia gástrica. Los modelos de vaciado gástrico más confiable son observados para las formulaciones multiparticulares con respecto a formulaciones de unidades sencillas. Las unidades de los sistemas multiparticulares se distribuyen libremente a lo largo del espacio gastrointestinal, su transporte es afectado en menor grado por el tiempo de tránsito del alimento comparado con las formulaciones de unidades sencillas.

Una forma de dosificación flotante que tiene una densidad menor que la de los fluidos gástricos, estas flotan. Después que está ausente del esfínter pilórico, la unidad de dosis es retenida en el estómago por un período prolongado.

Timmermans estudió el efecto de flotabilidad, postura, y la naturaleza de las comidas en el proceso de vaciado gástrico in vivo usando la gammagrafía para ejecutar estos estudios, las cápsulas flotantes y no flotantes de 3 tamaños diferentes teniendo un diámetro de 4.8 mm (unidades pequeñas), 7.5 mm (unidades medias), y 9.9 mm (unidades grandes). En la comparación de las unidades de dosis flotantes y no flotantes, se ha concluido que a pesar de sus tamaños las unidades de dosis flotantes permanecen suspendidas en los contenidos gástricos a lo largo de su residencia en el espacio gastrointestinal, mientras que las unidades no flotantes se hunden y permanecen en la parte inferior del estómago. Las unidades lejos de la unión gastroduodenal son protegidas de las olas peristálticas durante la fase digestiva, mientras que las formas no flotantes se quedaban cerca del píloro y estuvo sujeto a propulsión y olas de repropulsión de la fase digestiva.

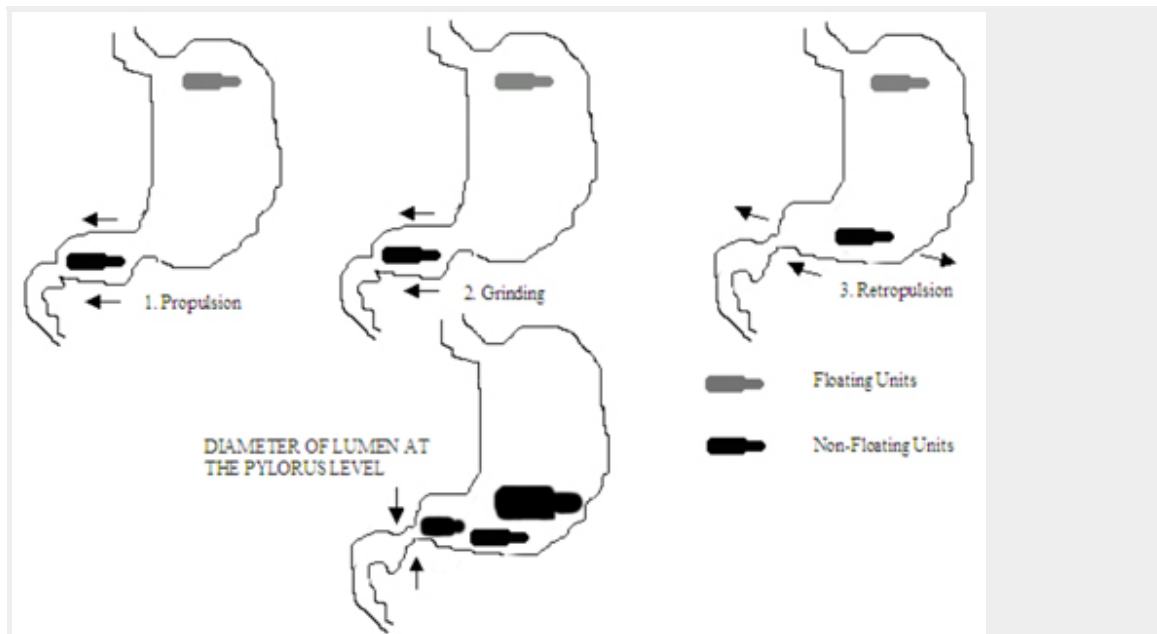


Figura 1. Residencia Intragástrica. Posiciones de las unidades flotantes y no-flotantes

### **Aproximaciones al Diseño Flotante de Formas Farmacéuticas.**

Los siguientes criterios han sido usados para el diseño de las formas de dosificaciones flotantes sencillas y sistemas de unidades múltiples.

#### **Formas de dosificación de unidades sencillas.**

En consideración de que la baja densidad de las cubiertas globulares aparentemente tiene una densidad inferior a la del fluido gástrico la cual puede ser usado como un transportador del principio activo para su liberación controlada. Una forma de dosificación flotante puede obtenerse también por usar un sistema lleno de fluido que flota en el estómago. Las cubiertas de popcorn, poprice y polystyrol han sido explotadas como transportadoras de fármacos. Algunos materiales poliméricos de azúcar tales como polímero de metacrílico y acetofalato de acetocelulosa han sido usados para recubrir dichas cubiertas. Éstos se revisten además con una mezcla de droga-polímero. El polímero de elección puede ser la etilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, esto es en dependencia del tipo de la liberación que se



desea. Finalmente, el producto flota en el fluido gástrico mientras que al liberar la droga gradualmente lo hará en un tiempo prolongado.

Varios tipos de tabletas han sido mostrados para tener las características flotables, algunos de los polímeros usados son hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidon, carboximetilcelulosa sódica, y etilcelulosa.

### **Formas de Dosificación de unidades múltiples.**

El propósito de diseñar la forma de dosificaciones de unidades múltiples es desarrollar una formulación confiable que tiene todas las ventajas de una forma de dosificación sencilla y puede evitar las desventajas que esta forma de dosificación sencilla puede ocasionar (aglomeración de partículas). Gracias a este esfuerzo muchas formas de dosificación flotantes de unidades múltiples han sido diseñadas. Los Microporos tienen capacidad de poseer carga alta y muchos polímeros los cuales han sido usados como: albúmina, gelatina, almidón, polimetacrilato, poliácridamina, y poliméricos esféricos. Los microporos tienen una cavidad interna característica y muestra que tienen excelente flotabilidad.

### **Clasificación de sistemas de distribución de droga flotantes (SDDF).**

Se pueden clasificar en dos tipos: sistemas efervescentes y no efervescentes.

### **Formas de Dosificación flotantes efervescentes.**

En este tipo de sistema de dosificación se utilizan polímeros como metilcelulosa y quitosán y varios compuestos efervescentes, por ejemplo, bicarbonato de sodio, ácido tartárico, y ácido cítrico. Ellos se formulan de tal manera que cuando ponen en contacto con los contenidos gástricos ácidos, el CO<sub>2</sub> es liberado y luego atrapado en los hidrocoloides hinchados, que proporciona flotabilidad a la forma de dosificación.

Et desarrolló una tableta expansible conteniendo la mezcla de las lactamas polivinílicas y poliácridatos que se hinchan rápidamente en un entorno acuoso y así reside en el estómago por un período de tiempo extendido. Además de esto, forma gas cuando los agentes son

incorporados. Como el gas formado, la densidad del sistema es reducida y así el sistema tiende a flotar en los contenidos gástricos.

### **Formas de dosificaciones flotantes no efervescentes.**

Las formas de dosis flotantes no efervescentes usan un formador de gel o un hidrocoloide tipo celuloso hinchable como; los polisacáridos, y polímeros (policarbonato, poliacrilato, polimetacrilato, y poliestireno). El método de formulación incluye mezclar el fármaco y el hidrocoloide formador de gel. Después de la administración oral esta forma de dosificación al ponerse en contacto con los fluidos gástricos logra una densidad de magnitud  $< 1$ . El aire atrapado dentro de la matriz hinchada le brinda flotabilidad a la forma de dosificación. La estructura hinchada en forma de gel actúa como un depósito y permite mantener la liberación del fármaco por la masa gelatinosa.

Las tabletas flotantes preparadas con sistemas de unidades sencillas a base de propileno hacen un polvo espumoso y forman de matriz polimérica. La incorporación de un polvo espumoso altamente poroso en las tabletas de la matriz produjo una densidad mucho menor que la densidad de los medios de liberación.

Asmussen inventó un dispositivo para la liberación controlada de los compuestos activos en el espacio gastrointestinal con un paso retardado pilórico, que se expandió al ponerse en contacto con los fluidos gástricos y el agente activo ha sido puesto en circulación de una preparación de unidades multiparticulares. Esto dio como resultado que la liberación del compuesto activo era mejor controlada cuando fue comparado con las formas de dosificación convencionales con el paso pilórico retardado.

### **Evaluación de los sistemas flotantes.**

Se necesitan evaluar varios parámetros en las formulaciones gastrorretentivas como: perfil de disolución, duración de flotación, gravedad específica, uniformidad de contenido, dureza, friabilidad en caso que fueran formas sólidas.

En el caso de sistemas multiparticulares se les realiza una colorimetría diferencial de barrido, tamaño de partícula, flujo, morfología superficial y propiedades mecánicas.

### **Aplicaciones de los sistemas flotantes.**

- Los sistemas flotantes ofrecen varias aplicaciones para fármacos que tienen pobre biodisponibilidad debido a la estrecha ventana de absorción en la parte superior del tracto gastrointestinal.
- Retiene la forma de dosificación en el sitio de absorción y por lo tanto favorece la biodisponibilidad.
- Estos sistemas tienen una densidad total aproximadamente 1 como resultado de lo cual pueden flotar en el contenido gástrico.
- Estos sistemas son relativamente grandes en tamaño y no pueden atravesar la apertura pilórica.
- El ensayo de la capacidad flotante y liberación del fármaco se realizan generalmente en fluido gástrico simulado a 37 grados Celsius.

### **Liberación sostenida.**

1. Los sistemas hidrodinámicamente balanceados pueden permanecer en el estómago por períodos largos y por lo tanto pueden liberar el fármaco por un periodo prolongado de tiempo.
2. El problema de poco tiempo de residencia gástrica encontrado con una formulación oral de liberación controlada puede ser superada con estos sistemas.
3. estos sistemas tienen una densidad total aproximadamente 1 como resultado de lo cual pueden flotar en el contenido gástrico.

4. Estos sistemas son relativamente grandes en tamaño y no pueden atravesar la abertura pilórica.

#### **Especificidad de entrega de un fármaco.**

- Estos sistemas son particularmente ventajosos para fármacos que son específicamente absorbidos en el estómago o en la parte proximal del intestino delgado.

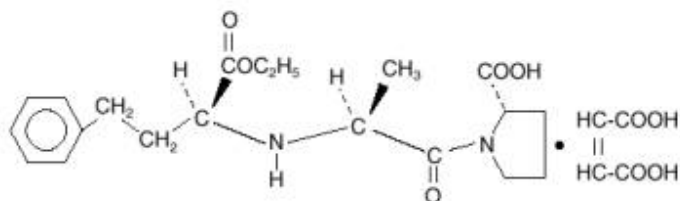
#### **Promoción de la absorción.**

Aquellos fármacos que poseen pobre biodisponibilidad debido a la absorción en sitios específicos de la parte superior del tracto gastrointestinal, son candidatos potenciales a ser formulados como sistemas flotantes maximizando 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<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> • C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

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)

CO<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Ester)

N-H (Amina)

C=O (Cetona)

COOH (Carboxilo)

**Descripción.**

El Enalaprilato es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). El enalapril, es un pro-fármaco del enalaprilato diseñado para su administración oral.

**Mecanismo de acción**

El enalaprilato i.v (intravenoso), o el enalapril oral, después de ser hidrolizado a enalaprilato, inhibe la enzima de conversión de la angiotensina tanto en el hombre como en los animales de experimentación. La ECA (enzima convertidora de angiotensina) es una peptidil-dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. Los efectos beneficiosos del enalapril en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca se deben a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La inhibición de la ECA lleva consigo una disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II produciendo una disminución de la respuesta vasopresora y de la secreción de aldosterona. Aunque la disminución de la secreción de aldosterona no es muy grande, ocasiona un pequeño aumento de los niveles plasmáticos de potasio. En los pacientes hipertensos tratados con enalapril durante 48 semanas, este aumento llevó a ser de 0.2 mEq/L. En los pacientes tratados con enalapril asociado a un diurético tiazídico, no se observó prácticamente ningún cambio en los niveles de potasio.

La supresión de la angiotensina II produce, por un efecto de retroalimentación negativa, un aumento de los niveles de renina. La ECA es similar a la Quinasa, una enzima que degrada la bradicinina, y por lo tanto, la supresión de su actividad aumenta los niveles de bradicinina, un péptido con potentes efectos vasodepresores. No se sabe muy bien que papel juega este péptido en los efectos terapéuticos del enalapril. En efecto, si bien es seguro que el enalapril disminuye la presión arterial actuando sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, no sabe porque el fármaco reduce la hipertensión en pacientes con bajos niveles de renina. Este efecto se observa sobre todo en pacientes de raza negra que tienen una hipertensión con bajos niveles de renina y que responden peor que los blancos a los efectos del enalapril en monoterapia.

### **Farmacocinética y metabolismo.**

Después de la administración oral del enalapril se observan unas concentraciones séricas máximas al cabo de 1 hora. A partir de los datos de la excreción urinaria, se deduce que el enalapril se absorbe en un 60% aproximadamente. La absorción del enalapril no es afectada por la presencia de alimento en el tracto digestivo.

Una vez absorbido, el enalapril se hidroliza a enalaprilato, el verdadero inhibidor de la ECA. Las concentraciones máximas de enalaprilato se alcanzan unas 4 horas después de una dosis oral de enalapril.

La excreción del enalapril es sobre todo renal. Aproximadamente el 94% de la dosis administrada se recupera de la orina o las heces como enalaprilato o enalapril. En la orina se detectan enalaprilato y enalapril, sin que se hayan observado otros metabolitos diferentes

Después de una inyección IV de una dosis única, el perfil farmacocinético del enalaprilato es poliexponencial con una prolongada fase de eliminación terminal que se corresponde con la parte del fármaco que se une a la ECA. La cantidad de fármaco unida no aumenta con la dosis, lo que indica que el punto de fijación es saturable.

La semi-vida de eliminación efectiva, determinada a partir de datos cinéticos después de dosis orales múltiples es de unas 11 horas. La eliminación del enalaprilato es sobre todo renal, recuperándose más del 90% de la dosis administrada.

La biodisponibilidad del enalapril y del enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal es similar a la de los pacientes con función renal normal hasta llegar a una filtración glomerular 30 ml/min, momento en el que aumenta el tiempo para llegar a la concentración máxima del fármaco y las concentraciones de equilibrio. En presencia de esta insuficiencia renal, también se prolonga la semi-vida de eliminación.

El Enalaprilato es dializable a una velocidad de 62 ml/min. Los estudios en perros indican que el enalapril casi no cruza la barrera hematoencefálica y por lo tanto que el enalaprilato no entra en el cerebro.

### **Farmacodinamia.**

La administración de enalapril a pacientes con hipertensión ligera a moderada ocasiona la reducción de la presión arterial tanto en posición supina como de pie, sin que se observe un componente ortostático. La hipotensión postural sintomática es infrecuente, aunque puede darse en pacientes con depleción de volumen.

En la mayoría de los pacientes estudiados, después de una dosis oral de enalapril, el inicio del efecto antihipertensivo se observa una hora después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la presión arterial a las 6 horas. A las dosis recomendadas el efecto antihipertensivo se mantiene al menos durante 24 horas, aunque en algunos pacientes hay que esperar algunas semanas para que se alcance la reducción óptima de la presión arterial. Los efectos antihipertensivos del enalapril se mantienen durante la administración crónica del fármaco y no se han observado efectos de rebotes hipertensivos cuando se ha discontinuado la medicación de forma abrupta.



### **Estudios clínicos.**

Hipertensión: En estudios hemodinámicos en pacientes con hipertensión esencial, la reducción de la presión arterial estuvo relacionada con una reducción de la resistencia arterial periférica y un aumento del gasto cardíaco, casi sin cambios en la frecuencia cardíaca. Después de la administración de enalapril, se observa un aumento del flujo sanguíneo renal, sin que cambie la velocidad de filtración glomerular. Estos efectos son similares en los pacientes con hipertensión renovascular.

Insuficiencia cardíaca: en enfermos tratados con digitalicos y diuréticos, el tratamiento con enalapril ocasionó una reducción de las resistencias vasculares periféricas, en la presión arterial, en la presión pulmonar, en la presión de los capilares pulmonares y en el tamaño del corazón, con un aumento del gasto cardíaco y de la tolerancia al ejercicio.

### **Indicaciones y posología.**

El enalapril está indicado en el tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial y en la hipertensión renovascular. Puede emplearse como tratamiento inicial solo o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos. El enalapril está indicado también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

El enalapril se debe administrar únicamente por vía oral. Dado que su absorción no se ve afectada por la comida, el enalapril puede administrarse antes, durante y después de las comidas. La dosis usual diaria varía desde 10 a 40 mg en todas las indicaciones. Se puede administrar el enalapril 1 ó 2 veces al día.

En presencia de insuficiencia renal, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, o en aquellos que estén recibiendo tratamiento diurético puede ser necesario emplear una dosis inicial más baja de enalapril.

Hipertensión arterial esencial: la dosis inicial recomendada es de 5 mg, administrada una vez al día. La dosis usual de mantenimiento es de 20 mg una vez al día. Esta dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente. En pacientes de edad mayor o igual a 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg.

Hipertensión renovascular: dado que en estos pacientes la tensión arterial y la función renal pueden ser particularmente sensibles a la inhibición de la ECA (enzima de conversión de angiotensina), el tratamiento debe comenzarse con una dosis de inicio baja, de 2,5 a 5 mg, hasta llegar a un comprimido de 20 mg una vez al día.

Tratamiento concomitante con diuréticos en hipertensión: puede ocurrir hipotensión sintomática tras la dosis inicial del enalapril, más probable en pacientes que están siendo tratados con diuréticos, por lo que se recomienda precaución, ya que estos pacientes pueden tener depleción de volumen o de sal.

Insuficiencia renal: generalmente los intervalos de dosificación del enalapril deben prolongarse, o bien disminuirse la dosis:

El enalapril es dializable.

Insuficiencia cardíaca congestiva: la dosis inicial de enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (especialmente aquellos con función renal alterada o depleción de sodio y/o volumen) debe ser baja (2,5-5 mg) y se debe administrar bajo estricta supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la tensión arterial. Si es posible debe reducirse la dosis de diuréticos antes de iniciar el tratamiento. La aparición de hipotensión tras la dosis inicial de enalapril no implica que ésta recurrirá durante el tratamiento crónico con enalapril y no excluye el uso continuado del fármaco. La dosis usual de mantenimiento es de 10 a 20 mg diarios, administrados en dosis únicas o divididas. Esta dosis debe alcanzarse por incrementos graduales tras la dosis inicial, y puede llevarse a cabo durante un periodo de 2 a 4 semanas o más rápidamente si la presencia de signos y síntomas residuales de insuficiencia cardíaca lo indican. Antes y después de comenzar el tratamiento

con enalapril, debe controlarse estrechamente la presión arterial y la función renal, ya que se han descrito hipotensión.

### **Contraindicaciones y precauciones.**

El enalapril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco.

Hipotensión sintomática: La hipotensión sintomática tras la dosis inicial o en el curso del tratamiento es una eventualidad poco frecuente. En los pacientes hipertensos es más frecuente cuando existe depleción de volumen (tratamiento previo con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarreas o vómitos) o en la hipertensión con renina alta, frecuentemente secundaria a enfermedad renovascular. En pacientes con insuficiencia cardíaca es más probable que aparezca en aquellos con grados más severos de insuficiencia cardíaca, reflejada por el uso de dosis elevadas de diuréticos del asa, hiponatremia o alteración renal funcional.

El tratamiento con enalapril generalmente puede continuarse tras haber restaurado el volumen sanguíneo y una presión arterial eficaces. En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen presión arterial normal o baja, puede ocurrir un descenso adicional de la presión arterial sistémica con enalapril. Este efecto debe tenerse en cuenta y, generalmente, no constituye motivo para suspender el tratamiento. Si la hipotensión se hiciera sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con enalapril.

Función renal alterada: Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores o menos frecuentes de enalapril.

.No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El enalapril debe emplearse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Existe un riesgo potencial de hipotensión fetal, bajo peso al nacer y

descenso de la perfusión renal o anuria en el feto tras la exposición uterina a los inhibidores de la enzima de conversión. En cualquier neonato que estuvo expuesto al enalapril durante el periodo intrauterino, deben observarse estrechamente el flujo de orina y presión arterial. Si lo requiere, deben adoptarse las medidas terapéuticas apropiadas, incluyendo la administración de fluidos o diálisis para extraer el enalapril de la circulación. Por tanto, el uso rutinario de IECA durante los últimos estadios del embarazo no se recomienda.

**Advertencia:** Si se administran durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (grupo al que pertenece este producto) pueden causar daño y muerte fetal. Si se detecta embarazo, la administración de este medicamento debe ser suspendida lo antes posible.

**Madres lactantes:** No se conoce si el enalapril se excreta por la leche materna. Debido a que por la leche materna se excretan muchos fármacos, debe tenerse precaución si se administra enalapril en una madre lactante.

### **Interacciones.**

Puede ocurrir un efecto aditivo cuando se emplee enalapril conjuntamente con otros fármacos antihipertensivos.

**Antiinflamatorios no esteroideos (indometacina y otros AINES):** En algunos pacientes con insuficiencia renal tratados con AINES, la administración concomitante de inhibidores de la ECA (por ejemplo enalapril) puede aumentar el deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. Por lo tanto, la presión arterial debe ser vigilada si se administran anti-inflamatorios a pacientes tratados con enalapril. La aspirina puede reducir la eficacia vasodilatadora de los inhibidores de la ECA al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Esta interacción está bien documentada en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la aspirina es beneficiosa en combinación con un inhibidor de la ECA en casos de enfermedad coronaria isquémica y disfunción del ventrículo izquierdo. Por este motivo, los pacientes

que reciban salicilatos y un inhibidor de la ECA deberán ser vigilados para comprobar una adecuada respuesta antihipertensiva.

La administración conjunta de propranolol y enalapril reduce las concentraciones séricas de enalaprilato, pero esto no parece tener significación clínica.

El captopril, el enalapril y posiblemente otros inhibidores de la ECA pueden aumentar la actividad de los hipoglucemiantes orales. Se ha observado hipoglucemia cuando el captopril se añadió a un tratamiento con metformina o glibenclamida a pacientes con diabetes tipo 2. Se tomarán precauciones si se administra enalapril a diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales.

Generalmente, no se recomienda la utilización de suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona, triamtereno o amilorida, ya que pueden utilizarse con precaución y con frecuentes controles del potasio sérico. En efecto el enalapril disminuye la secreción de aldosterona, produciendo pequeños incrementos en el potasio plasmático.

El enalapril reduce la excreción de sales de litio y aumenta el riesgo de efectos cardiotóxicos y neurotóxicos por litio. Se han descrito algunos casos de intoxicación por litio en pacientes tratados concomitantemente con litio y enalapril con unos síntomas que fueron reversibles al discontinuar ambos fármacos. Por lo tanto, si se administran ambos fármacos se debe monitorizar con frecuencia los niveles plasmáticos de litio.

### **Efectos secundarios**

El enalapril ha demostrado ser generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos, la incidencia global de efectos indeseables no fue mayor con el enalapril que con placebo.

Los efectos secundarios más comúnmente descritos fueron: sensación e inestabilidad y cefalea. En otros casos fatigabilidad y astenia. Otros efectos secundarios con una incidencia menor fueron hipotensión ortostática, náuseas, diarrea, calambres musculares y erupción

cutánea. Se ha descrito tos seca y persistente con una frecuencia entre 1 y 2% puede requerir la suspensión del tratamiento. Hipersensibilidad, edema angioneurótico: Se ha comunicado, raras veces, la aparición de edema angioneurótico de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe.

### **Intoxicación y su tratamiento**

Existen datos limitados respecto a la sobre dosificación. La manifestación más probable de sobre dosificación debe ser hipotensión, que puede ser tratada, si fuese necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino normal. El enalaprilato puede ser extraído de la circulación sistémica por medio de hemodiálisis.

## **DISEÑO METODOLOGICO.**

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

**UNIVERSO:** Son los tres lotes de tabletas de enalapril presentadas en el perfil de disolución.

**MUESTRA:** Se trabaja con el universo.

### **VARIABLES.**

Existen seis variables de respuesta que se deben considerar para este tipo de Sistemas, como son: el perfil de disolución, Tiempo del Lapso de Flotación, el Tiempo Total de Flotación, friabilidad., peso y en menor grado la Dureza,

FORMULA CUALITATIVA.

COMPONENTES	FUNCIÓN.
❖ 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



### MÉTODO DE ELABORACIÓN.

- Determinar la cantidad de principio activo, de hidroxipropilmetilcelulosa, bicarbonato de sodio, ácido cítrico y estearato de magnesio sabiendo que su tableta tiene un peso de 100 mg.
- Mezcle el principio activo con la celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, bicarbonato de sodio y ácido cítrico durante 10 minutos. Hágalo manualmente en la bolsa plástica.
- Luego agregue el estearato de magnesio y mezcle durante 5 minutos.
- Comprima usando un punzón de 8mm en la tableteadora excéntrica a un peso de 100mg.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLE	CONCEPTO	METODO	INDICADOR.
<b>UNIFORMIDAD DE PESO</b>	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	100 mg $\pm$ 7.5 %
<b>FRIABILIDAD</b>	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 3 minutos, limpiarlas y luego pesar las tabletas.	< 1%
<b>DUREZA</b>	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
<b>LAPSO DE FLOTACION</b>	Es el lapso en el que la tableta emerge 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.
<b>FLOTABILIDAD.</b>	Tiempo que los comprimidos se mantienen flotando en la superficie	Medir el tiempo en que los comprimidos flotan en la superficie del medio.	t > 6 h
<b>PERFIL DE DISOLUCION.</b>	el tiempo necesario para que se disuelva un determinado porcentaje del fármaco, $t_{n\%}$ , ( $t_{50\%}$ , $t_{90\%}$ , etc)	Medir el porcentaje liberado en un determinado tiempo establecido.	Q = 80 % + 5 % en 6 horas.

## EQUIPOS Y MATERIALES.

### ◆ **Tableteadora.**

- Marca: KORSH
- Modelo: Erweka actearabeu
- Serie: Ektke-o
- Voltaje: 220V
- Frecuencia: 60 HZ
- Ubicación: Laboratorio Bengochea S.A.
- Utilización: Compresión de polvos
- Fabricación: Acero inoxidable y metal
- Requerimiento: Energía eléctrica.

### ◆ **Balanza Analítica.**

- Marca: Ohaus
- Modelo: 5457
- Voltaje: 110 V
- Ciclaje: 60 Hz
- Ubicación: Laboratorio Bengochea S.A. Area de producción de medicamentos.
- Utilización: pesar cantidades pequeñas de materiales
- Requerimiento: Energía eléctrica

### ◆ **Friabulador.**

- Marca: Erweka
- Modelo: TA.3R
- Voltaje: 110 V
- Ciclaje: 60 Hz
- Ubicación: Departamento de control de calidad.
- Utilización: determinación de desgaste de las tabletas
- Requerimiento: Energía eléctrica.

### ◆ **Durometro:**

- Marca: International Key INC
- Serie: 1-4580/B
- Voltaje: 110 V
- Ciclaje: 60 HZ
- Tipo: ETB-301
- Ubicación: Departamento de control de calidad.
- Utilización: Medicion de la dureza de las tabletas.
- Fabricación: plastico duro y metal.
- Requerimientos: Energia electrica.

### ◆ **Disolutor**

- Marca: Hamt Hamson research.
- Modelo: SR 8 plus
- Serie: 0405-0581
- Voltaje: 110 V
- Ciclaje: 50 – 70 HZ
- Ubicación: Departamento de control de calidad
- Utilización: Determinación de porcentaje recuperado de las tabletas.
- Fabricación: Plástico duro transparente, metal, vidrio.
- Requerimiento: Energía eléctrica

### ◆ **Espátula**

### ◆ **Pana de vidrio**

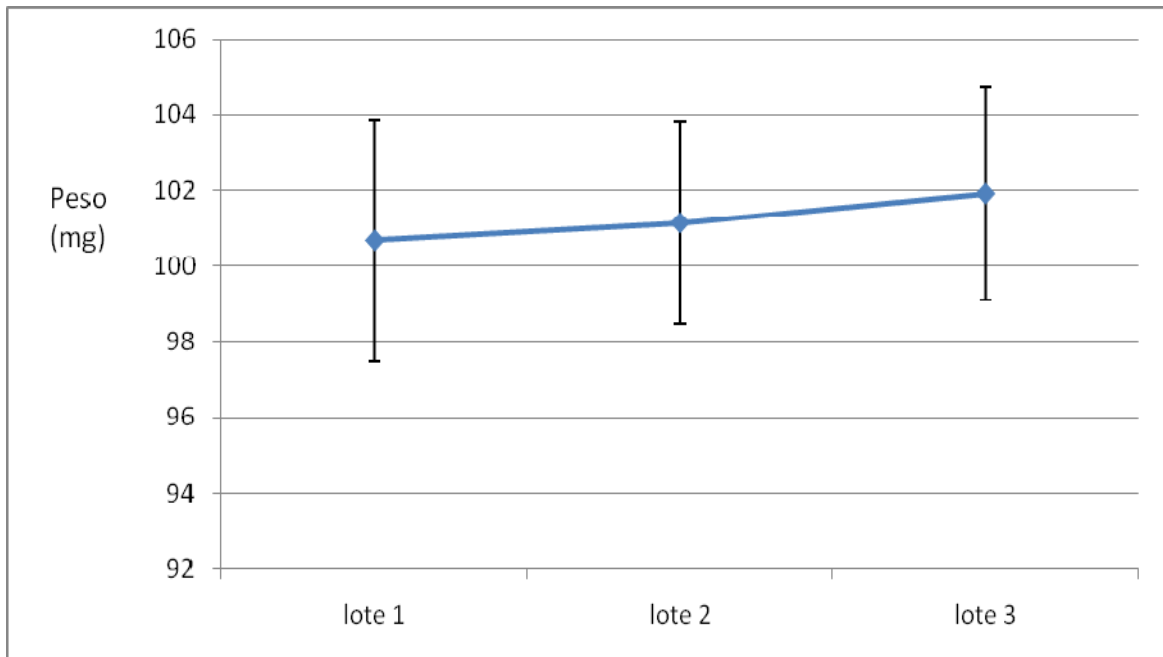
### ◆ **Tamiz N° 1**

### ◆ **Guantes, boquillas**

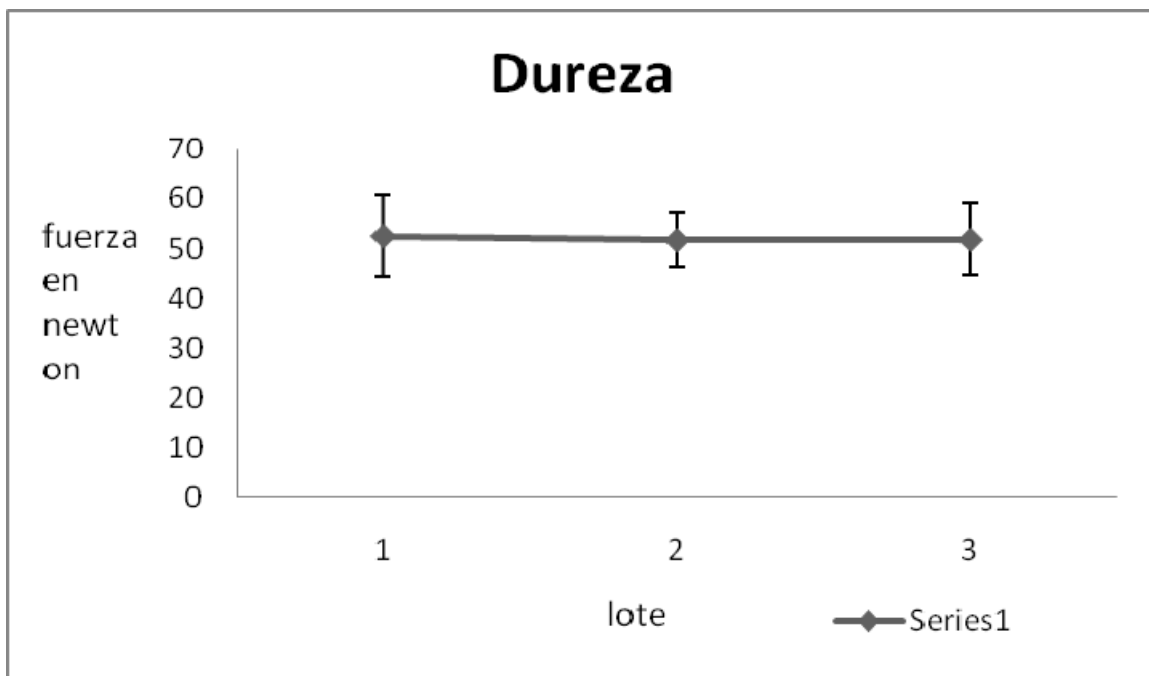
## Resultados

VARIABLE	PROMEDIO.	DESVIACION ESTANDAR.	ESPECIFICACION
PESO	101,25	2.893	100 mg $\pm$ 7.5 %
FRIABILIDAD	0.91%	0.00	< 1%
DUREZA	52	1.31	40 - 70 N.
PERFIL DE DISOLUCION.	95.11%	0.02	T = 6 HORAS.
TIEMPO DE FLOTABILIDAD	420min	2.80	t > 6 h
LAPSO DE FLOTACION.	18.111seg	0.78	< 45 seg.

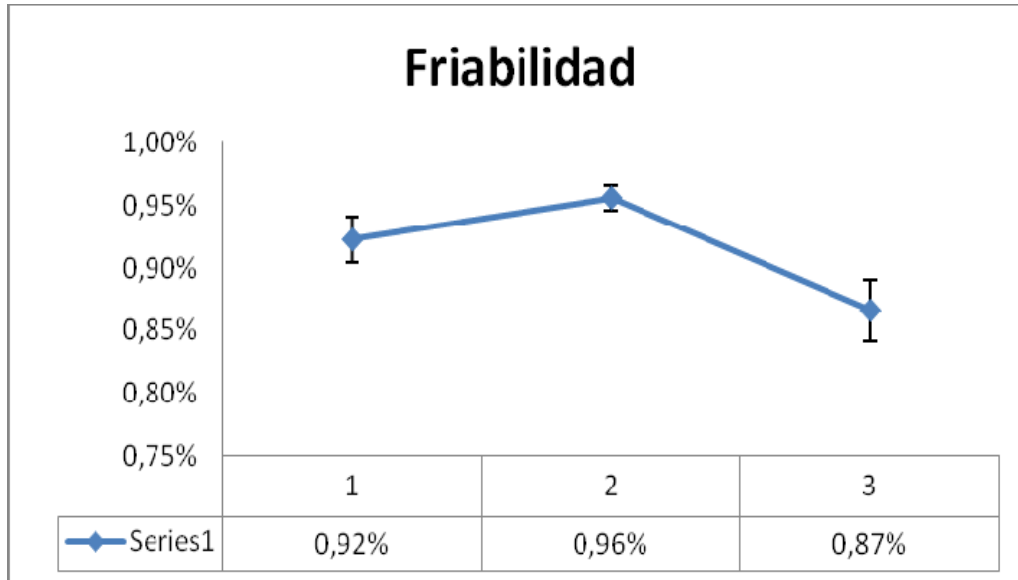
### Pesos.



Especificación:  $100 \text{ mg} \pm 7.5\%$ , grafico en el que podemos decir que cada lote cumple con el rango establecido.

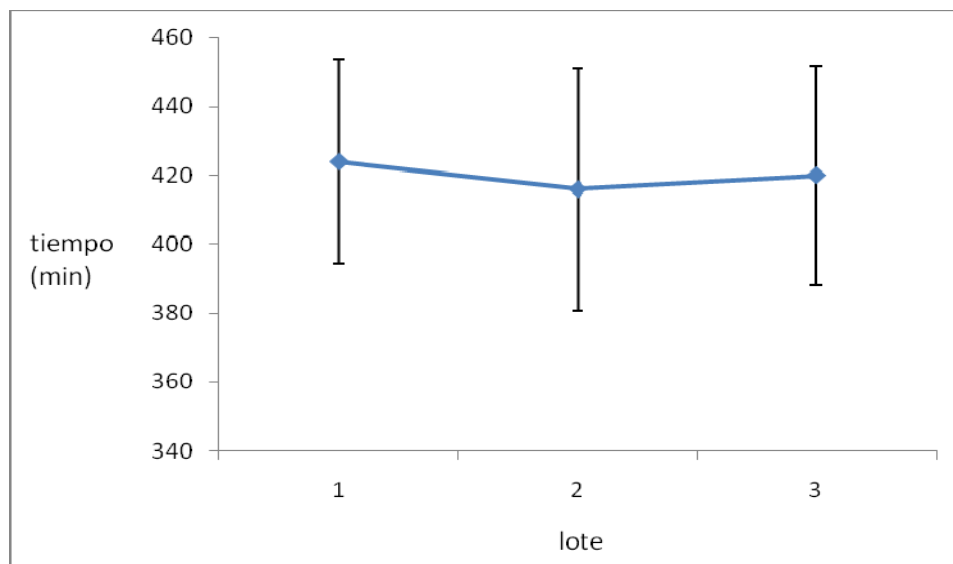


Especificación: rango de 40-70N. Como podemos observar cumple cada lote con este parámetro.



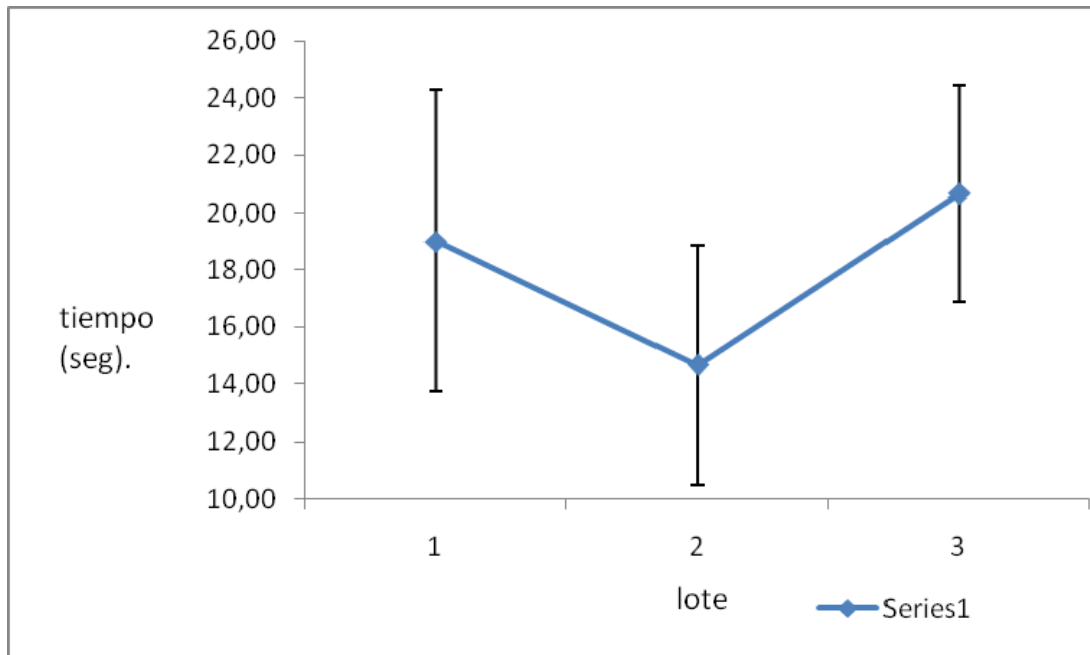
Especificación: menor al 1%, cada lote cumple con lo establecido por la farmacopea.

### Tiempo de flotación.



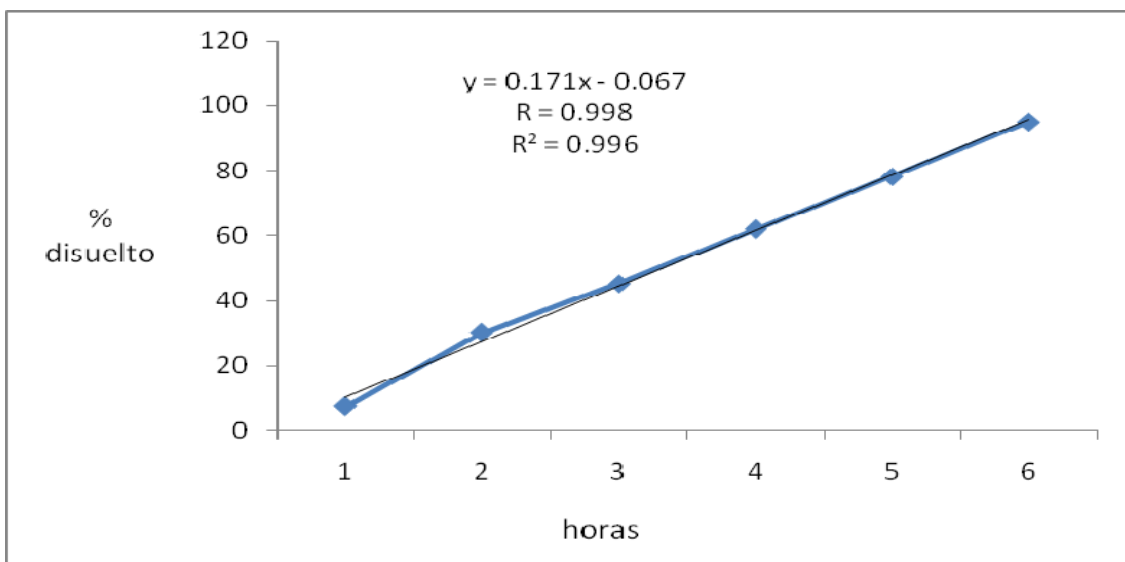
Especificación: mayor a 6 horas (360 minutos), especificación que cumplen los tres lotes.

### Lapso de flotación.



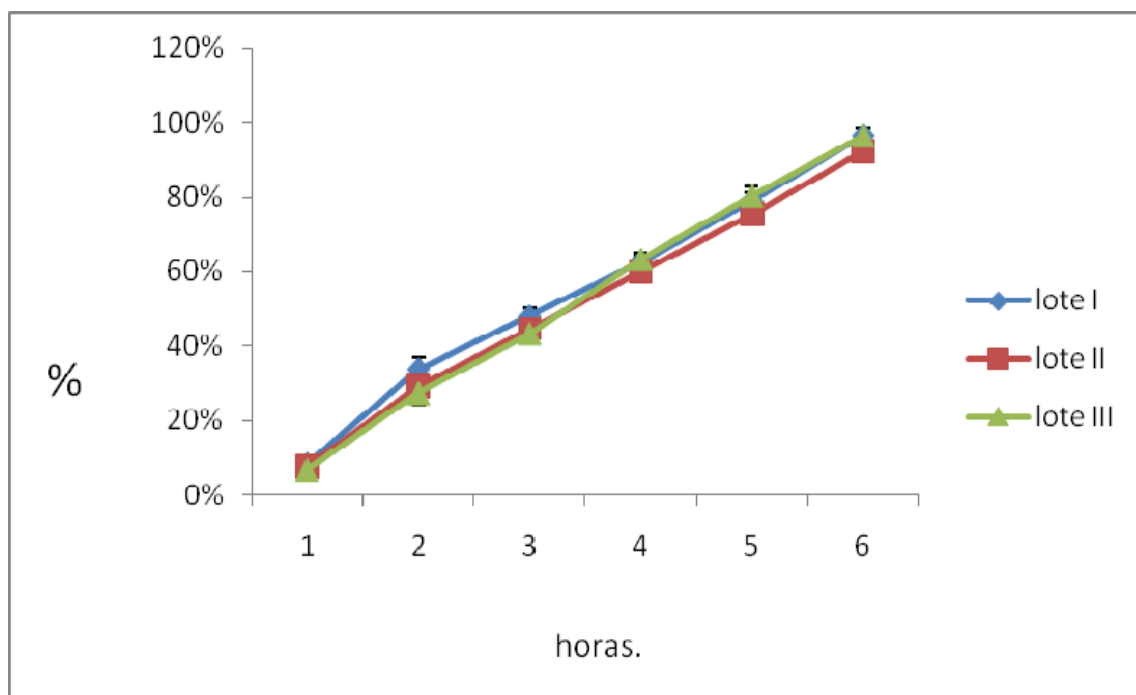
Especificación: menor a 45 segundos, y el menor tiempo es 25 segundos, lo cual está demostrado en el gráfico y cada lote cumple con el tiempo de flotación.

### Disolución.





Especificación: T= 6 horas, cumple ya que el promedio de los tres lotes cumple con el porcentaje recuperado en las 6 horas que es de 95.11%.



Con este gráfico podemos observar que los tres lotes cumplen con este parámetro.

## **DISCUSION DE LOS RESULTADOS**

1. El lapso de flotación, se considera muy aceptable ya que el rango que se obtuvo estuvo entre 15 – 25 segundos, indicativo de que las concentraciones empleadas de los componentes de la formulación son las óptimas.
2. El tiempo de flotación también lo consideramos muy aceptable ya que cumple la especificación establecida superando los 360 minutos y manteniéndose flotando hasta más allá de 420 minutos. Indicando igual que la conclusión anterior que las cantidades empleadas de los excipientes que confieren la flotabilidad son las óptimas para este producto.
3. La cinética del proceso de disolución de enalapril se ajusta a un proceso cinético de orden cero, dado que su coeficiente de correlación fue de 0.998 y su velocidad de disolución es de 10.26 mg/h. El 50 % de su liberación se logra entre 3 – 4 horas.
4. Se determino el perfil de disolución de esta forma farmacéutica el cual esta dentro de las especificaciones aceptables de las farmacopeas.

### **Conclusión:**

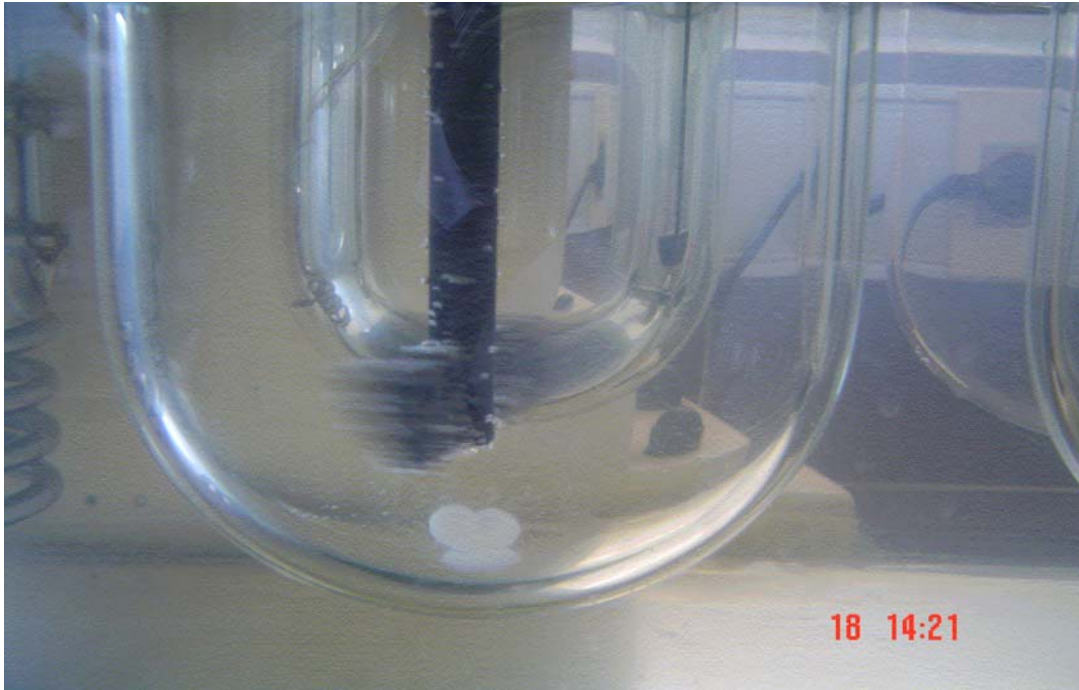
1. La tableta de manera general cumple con las especificaciones establecidas por el formulador en lo referente a peso, dureza, friabilidad, lapso de flotación, tiempo de flotación y el perfil de disolución.

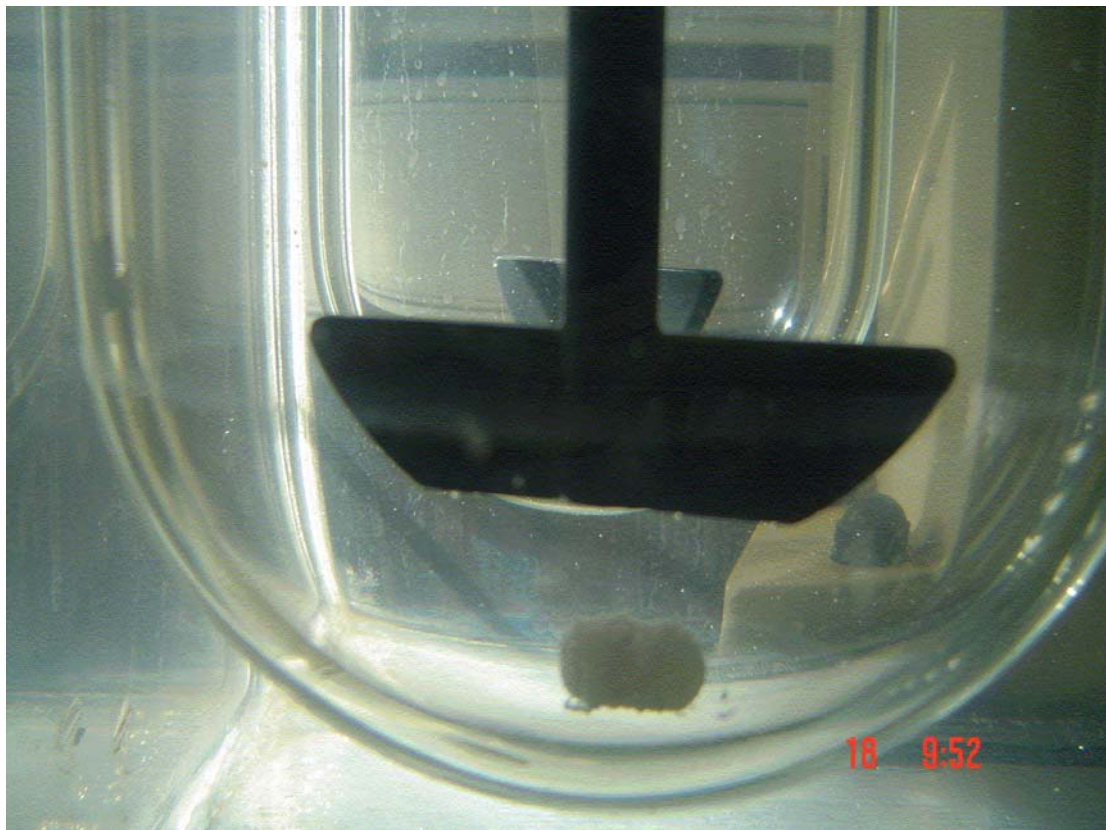
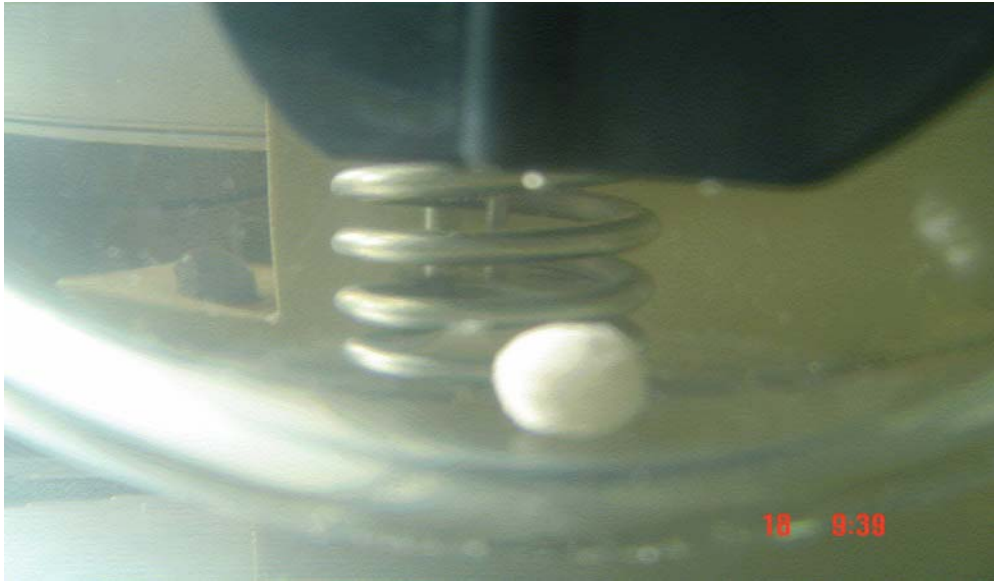
## **RECOMENDACIONES.**

- Recomendamos este trabajo monográfico a los laboratorios que estén interesados en este tipo de formulación, ya que los resultados obtenidos están de acuerdo a las especificaciones descritas en la farmacopea.
- Continuar el estudio para comprobar si existe una mejoría en la biodisponibilidad del fármaco.

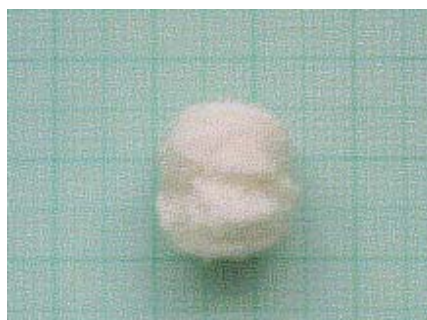
**anexos**

## Perfil de disolución.





## Proceso de liberación de la droga.



En las fotografías anteriores se observan los comprimidos durante la disolución. Se puede apreciar una instancia de hinchamiento seguida de un desgaste de tipo erosional. Tomado de Pertuso, S. Navarro, G. en MATRICES HIDROFILICAS COMO AGENTES MODULADORES DE LIBERACIÓN DE FARMACOS. **SALUD MILITAR – Vol.29 N° 1 – Abril 2007**



## **PROCEDIMIENTO**

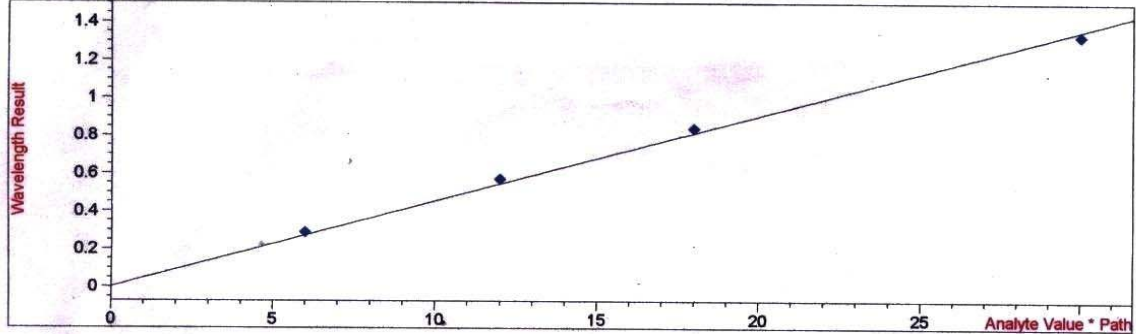
Primeramente lo que realizamos fue la obtención de la formula previa. Luego hicimos la producción de las tabletas de Enalapril; las cuales estaban listas para los análisis respectivos, después lo que realizamos fue montar la curva de calibración y buscar un estándar el cual fue acido clorhídrico para ver como se comportaba.

Después hicimos la cuantificación la cual nos dio bien, también realizamos cada uno de los parámetros físicos y luego fuimos a los químicos, por último se realizo la disolución a la que llevamos tres lotes de enalapril, se hizo por triplicado, se dejo por un tiempo de 6 horas en las cuales se estaba muestreando cada hora para ver qué cantidad de fármaco se estaba liberando.

# CURVA DE CALIBRACION

Quantification Method Date 5/20/2009 Time 05:06:32 Page 2 of 2  
 ANALISIS CUALI-CUANTITATIVO DE ENALAPRIL MALEATO EN SISTEMAS FLOTANTES

Calibration Curve:



Correlation coefficient: 0.99923

Calibration equation : Conc. = 22.06400 ug/mL \* net Abs

#	Standard Name	ENALAPRIL MALEAT (ug/mL)	net Abs<206nm>	Bkgd<400nm>
1	STDR 1	30.00000	1.33100	-8.4496E-4
2	STDR 2	12.00000	0.56952	5.6877E-3
3	STDR 3	6.00000	0.28720	1.2044E-2
4	STDR 4	18.00000	0.83862	4.2467E-3

#	Standard Name	%Error	#	Standard Name	%Error
1	STDR 1	2.15	3	STDR 3	-5.31
2	STDR 2	-4.50	4	STDR 4	-2.72

Calibrated at: Date 5/20/2009 Time 12:32:17 AM

Operator: I.ALVAREZ

\*\*\* End Quantification Method \*\*\*

## **Bibliografía.**

- ✓ "[http://es.wikibooks.org/wiki/Farmaguia/Enalapril\\_maleato](http://es.wikibooks.org/wiki/Farmaguia/Enalapril_maleato)".
- ✓ [http://en.wikipedia.org/wiki/Factorial\\_experiment](http://en.wikipedia.org/wiki/Factorial_experiment).
- ✓ Balladares, Elena. Fonseca, Maria Antonieta. Formas farmacéuticas Sólidas. Ed. El Pueblo. 1985.
- ✓ <http://patentados.com/invento/sistema-de-efervescencia-para-tabletas-y-granulados-efervescentes-asi.html>.
- ✓ Brunner HR, Nussberger J, Waeber B. Clinical pharmacology of the angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril. Acta Cardiol 1986 41:5 341-5q.
- ✓ MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HL . Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. An overview. Clin.
- ✓ Smith RD, Rodel PV, Mulcahy WS, Price BA. Long-term renal effects of enalapril therapy in patients with renal insufficiency. Nephron 1990 55 Suppl 1: 49-58.
- ✓ Ballard, B.E. "An overview of prolonged action drug dosage forms", en Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Drekker, Inc. U.S.A., págs. 1-51, 1978.