



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Desenvolupament i caracterització de comprimits matricials hidròfils de captopril

Jaume Saurí Duran

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

Programa de doctorat en Recerca, Desenvolupament i Control de
Medicaments

**DESENVOLUPAMENT I CARACTERITZACIÓ DE
COMPRIMITS MATRICIALS HIDRÒFILS DE
CAPTOPRIL**

Jaume Saurí Duran

Barcelona, 2015



FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

Programa de doctorat en Recerca, Desenvolupament i Control de
Medicaments

**DESENVOLUPAMENT I CARACTERITZACIÓ DE
COMPRIMITS MATRICIALS HIDRÒFILS DE
CAPTOPRIL**

Memòria presentada per Jaume Saurí Duran per optar al títol de doctor per
la Universitat de Barcelona

Prof. Dr. Josep Maria Suñé Negre
Director i Tutor

Jaume Saurí Duran

Barcelona, 2015

AGRAÏMENTS

M'agradaria donar les gràcies a totes les persones que han fet possible la realització d'aquesta tesi doctoral.

En primer lloc, al Dr. Josep Maria Suñé Negre, director de la tesi, Professor Titular del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, per haver-me donat l'oportunitat d'iniciar la tesi doctoral, per la visió del projecte, i per haver-me donat consells i suport durant el transcurs de la tesi sempre que ha calgut.

Al David Millán, ajudant tècnic del Departament de Galènica de Kern Pharma, per la seva col·laboració en tot moment en la part pràctica de la tesi i per la seva aportació galènica en el projecte.

A la Dra. Encarna Garcia Montoya, Professora Titular del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, pels seus consells durant el transcurs de les publicacions realitzades i pel seu suport.

A la Dra. Helena Colom Codina, Professora Titular del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, per la realització dels ajustats cinètics de les formulacions.

Al Dr. Josep Ramon Ticó Grau, Professor Titular del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, pels consells i per la gestió del captopril.

A la Dra. Pilar Pérez Lozano, Professora Titular del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, pels consells en la validació del mètode analític.

Al personal del Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM), per la col·laboració en les fabricacions i en les anàlisis dels comprimets.

Al personal dels Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona (CCiTUB), i del Departament de Ciència dels Materials i Enginyeria Metal·lúrgica de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), per la col·laboració en la caracterització de les formulacions.

M'agradaria fer un agraïment especial als meus pares, Miquel i Margarita, i a la meua parella Noemi, per haver-me donat el seu suport moral i pel seu acompanyament durant tot el procés de la tesi, per haver-me escoltat sempre i per animar-me en els moments difícils. Sincerament, m'hagués estat molt difícil realitzar aquesta tesi doctoral sense la vostra aportació.

*El què sabem és una gota d'aigua;
però el que encara falta per saber és un oceà.*

Isaac Newton

LLISTAT DE PUBLICACIONS

Durant el procés de la tesi doctoral han estat possibles les tres publicacions següents:

Saurí J, Millán D, Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Sarrate R, Fàbregas A, Carrillo C, Miñarro M, Ticó JR, García-Montoya E. The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression. *Int. J. Pharm.*, 2014; 461: 38-45.

FI 2014: 3,650

Saurí J, Millán D, Suñé-Negre JM, Colom H, Ticó JR, Miñarro M, Pérez-Lozano P, García-Montoya E. Quality by design approach to understand the physicochemical phenomena involved in controlled release of captopril SR matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, 2014; 477: 431-441.

FI 2014: 3,650

Saurí J, Suñé-Negre JM, Díaz-Marcos J, Vilana J, Millán D, Ticó JR, Miñarro M, Pérez-Lozano P, García-Montoya E. Relationships between surface free energy, surface texture parameters and controlled drug release in hydrophilic matrices. *Int. J. Pharm.*, 2015; 478: 328-340.

FI 2014: 3,650

ABREVIACIONS

AFM	Microscòpia de força atòmica
C_{\max}	Concentració màxima de fàrmac en plasma
Cl	Aclariment
DSC	Calorimetria diferencial de rastreig
$E_{50 \text{ captopril}}$	Concentració de captopril per obtenir la meitat de l'efecte màxim.
ECA	Enzim convertidor d'angiotensina
E_{\max}	Efecte màxim
F	Biodisponibilitat
F_b	Fracció de fàrmac lliure en plasma
HLB	Balanç hidrofília-lipofília
ICH	International Conference on Harmonization
IR	Infraroig
K_i	Constant d'inhibició
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
SEM	Microscòpia electrònica de rastreig
$T_{1/2}$	Temps de semivida
T_g	Temperatura de transició vítria
T_{\max}	Temps en assolir la màxima concentració de fàrmac en plasma
$T_{\max-u}$	Temps en assolir la màxima concentració de fàrmac excretat en orina
Vd	Volum de distribució

ÍNDEX

ÍNDIX

Presentació	1
1. OBJECTIUS	3
1.1 Objectius.....	5
1.1.1 Objectiu general.....	5
1.1.2 Subobjectius	5
PART BIBLIOGRÀFICA	7
2. INTRODUCCIÓ	9
2.1 Captopril	11
2.1.1 Propietats farmacològiques.....	12
2.1.2 Farmacocinètica dels inhibidors de l'ECA	13
2.1.3 Farmacocinètica del captopril.....	14
2.1.3.1 Absorció	14
2.1.3.2 Distribució	14
2.1.3.3 Metabolisme i eliminació	15
2.1.3.4 Correlació farmacocinètica-farmacodinàmica.....	16
2.1.4 Característiques fisicoquímiques	16
2.1.4.1 Nomenclatura.....	16
2.1.4.2 Descripció.....	17
2.1.4.3 Identificació	18
2.1.4.4 Perfil d'impureses	23
2.1.4.5 Polimorfisme	23
2.1.4.6 Estabilitat.....	24
2.1.4.6.1 Reaccions de degradació	25
2.1.4.6.2 Influència del pH en la cinètica de degradació del captopril.....	25
2.2 Formes farmacèutiques d'alliberació modificada	26
2.2.1 Avantatges i inconvenients de les formes farmacèutiques d'alliberació modificada.....	27
2.2.2 Disseny de sistemes d'alliberació modificada per l'administració oral de fàrmacs.....	28
2.2.2.1 Fisiologia del tub digestiu i absorció farmacològica.....	29
2.2.2.2 Propietats fisicoquímiques del fàrmac.....	29
2.2.2.3 Selecció de la forma farmacèutica.....	30
2.2.3 Mecanismes d'alliberació de les formulacions d'alliberació modificada	32
2.2.3.1 Formulacions controlades per dissolució (<i>Dissolution-Controlled formulations</i>)	32
2.2.3.2 Formulacions controlades per difusió (<i>Diffusion-Controlled formulations</i>)	33
2.2.3.3 Formulacions controlades per l'osmosi (<i>Osmosis-Based formulations</i>)	34
2.2.3.4 Formulacions controlades per l'inflament (<i>Swelling-Controlled systems</i>)	35
2.2.3.5 Resines d'intercanvi iònic (<i>Ion Exchange-Based formulations</i>).....	37
2.2.3.6 Sistemes de retenció a l'estómac.....	37

2.2.4	Formes farmacèutiques d'alliberació modificada segons la cinètica de dissolució	38
2.2.4.1	Formes farmacèutiques d'alliberació sostinguda	39
2.2.4.2	Formes farmacèutiques d'alliberació prolongada	40
2.2.4.3	Formes farmacèutiques d'alliberació repetida	40
2.2.4.4	Formes farmacèutiques d'alliberació retardada	40
2.3	Formes farmacèutiques d'alliberació modificada de captopril.....	41
2.3.1	Disseny de formes farmacèutiques d'alliberació modificada de captopril	41
2.3.1.1	Sistemes reservori.....	41
2.3.1.2	Sistemes matricials	43
2.3.1.3	Microcàpsules	56
2.3.1.4	Sistemes de matriu semisòlida.....	56
2.3.1.5	Sistemes flotants	67
2.3.1.6	Sistemes bioadhesius	72
2.3.1.7	Pellets	73
2.3.1.8	Comprimits osmòtics.....	78
2.3.1.9	Sistemes d'alliberació pulsatiu colònica	78

PART EXPERIMENTAL.....81

3.	MATERIALS I MÈTODES	83
3.1	Materials.....	85
3.2	Mètodes.....	85
3.2.1	Diagrama SeDeM	85
3.2.2	Procés de fabricació dels comprimits d'àcid ascòrbic	86
3.2.3	Procés de fabricació dels comprimits de captopril	87
3.2.4	Mètode analític per la determinació de l'àcid ascòrbic a l'assaig de dissolució	87
3.2.5	Mètode analític per la determinació del captopril a l'assaig de dissolució	88
3.2.5.1	Anàlisi de multicomponents	88
3.2.6	Assaig de dissolució	89
3.2.7	Validació del mètode analític multicomponent	89
3.2.7.1	Selectivitat	90
3.2.7.2	Linealitat.....	91
3.2.7.3	Exactitud.....	91
3.2.7.4	Precisió	91
3.2.7.5	Interval.....	92
3.2.8	Anàlisi Tèrmica Diferencial	92
3.2.9	Caracterització dels polímers i del principi actiu	93
3.2.10	Microscòpia Electrònica de Rastreig.....	93
3.2.11	Estudi d'inflament de les formulacions.....	93
3.2.12	Anàlisi cinètic del mecanisme d'alliberació	94
3.2.13	Angle de Contacte	95
3.2.14	Microscòpia de Força Atòmica (AFM)	95
3.2.15	Microscòpia Confocal.....	95
3.2.16	Friabilitat	96
3.2.17	Resistència a la ruptura.....	96

4.	RESULTATS	97
4.1	Article 1	99
4.1.1	Resultats addicionals Article 1	111
4.1.1.1	Desenvolupament d'una formulació d'alliberació modificada per principis actius molt solubles en aigua mitjançant compressió directa	111
4.1.1.2	Elaboració de les diferents formulacions de captopril.....	113
4.1.1.3	Validació del mètode analític multicomponent	116
4.1.1.3.1	Linealitat.....	116
4.1.1.3.2	Exactitud.....	123
4.1.1.3.3	Precisió (reproductibilitat).....	125
4.1.1.3.4	Interval.....	127
4.1.1.4	Estudi de les possibles interaccions captopril-excipients per Anàlisi Tèrmica Diferencial	128
4.2	Article 2	143
4.2.1	Resultats addicionals Article 2	159
4.2.1.1	Perfils de dissolució de les diferents formulacions de captopril	159
4.2.1.2	Espai de coneixement (Quality by Design)	161
4.2.1.3	Microscòpia Electrònica de Rastreig (SEM).....	163
4.3	Article 3	185
4.3.1	Resultats addicionals Article 3	203
4.3.1.1	Microscòpia Confocal.....	203
4.3.1.2	Microscòpia de Força Atòmica (AFM)	207
4.3.1.3	Angle de Contacte	208
5.	DISCUSSIONS	211
5.1	Desenvolupament d'una formulació d'alliberació modificada per principis actius molt solubles en aigua mitjançant compressió directa	213
5.2	Desenvolupament del mètode analític multicomponent	213
5.3	Estudi de les interaccions captopril - excipients	214
5.4	Desenvolupament galènic.....	219
5.5	Noves relacions entre la Tecnologia farmacèutica i la cinètica d'alliberació.....	220
5.6	Determinació de l'espai de coneixement (Quality by Design)	221
5.7	Noves relacions entre la Tecnologia farmacèutica i la Química de superfície	222
6.	CONCLUSIONS.....	225
	BIBLIOGRAFIA	229

PRESENTACIÓ

L'objectiu de la tesi doctoral ha estat el desenvolupament i la caracterització de comprimits matricials hidròfils de captopril. Actualment no existeix una forma farmacèutica d'alliberació modificada de captopril en el mercat, ja que el captopril és inestable al pH bàsic intestinal. La inestabilitat en l'intestí, juntament amb l'elevada solubilitat en aigua que presenta, fa que el captopril sigui un principi actiu molt difícil de formular en sistemes d'alliberació modificada. Com a conseqüència de la recerca bibliogràfica realitzada, en aquesta tesi doctoral s'han elaborat uns sistemes matricials per compressió directa que es retenguin a l'estómac per tal d'assegurar una òptima estabilitat durant l'alliberació del captopril.

La recerca del treball ha consistit en l'elaboració de formulacions amb diferents perfils de dissolució aplicant la metodologia Quality by Design (QbD), i la seva caracterització mitjançant el diagrama SeDeM i tècniques microscòpiques, les quals han estat utilitzades per primer cop en la caracterització de matrius hidròfiles.

La metodologia utilitzada ha estat la combinació d'una recerca bibliogràfica molt exhaustiva, que juntament amb l'ús de tècniques microscòpiques avançades (Microscòpia de Força Atòmica, Microscòpia Electrònica de Rastreig, Angle de Contacte, i Microscòpia Confocal), s'han relacionat els paràmetres fisicoquímics de les matrius hidròfiles amb els paràmetres microscòpics.

Els resultats de la recerca han estat l'obtenció d'unes metodologies que suposen un avenç científic en la caracterització de matrius hidròfiles. Aquest avenç científic obtingut en la tesi doctoral ha estat citat recentment pel següent article:

Kulinowski P, Woyna-Orlewicz K, Rappen GM, Haznar-Garbacz D, Węglarz WP, Dorożyński PP. An understanding of modified release matrix tablets behavior during drug dissolution as the key for prediction of pharmaceutical product performance – case study of multimodal characterization of quetiapine fumarate tablets. Int. J. Pharm., 2015; 484: 235-245. (FI 2014: 3,650)

Els resultats obtinguts en aquesta tesi doctoral poden donar lloc a un ampli ventall d'estudis en el camp de la Tecnologia Farmacèutica, ja que els conceptes adquirits són potencialment aplicables en altres sistemes d'alliberació de fàrmacs.

1. OBJECTIUS

1.1 OBJECTIUS

1.1.1 Objectiu general

L'objectiu d'aquesta tesi doctoral ha estat el desenvolupament i la caracterització de comprimits matricials hidròfils de captopril.

1.1.2 Subobjectius

1. Desenvolupar la recerca d'un sistema matricial hidròfil per compressió directa per aconseguir una alliberació modificada de principis actius molt solubles en aigua.
2. Desenvolupar un mètode analític amb l'objectiu de detectar i quantificar el captopril en l'assaig de dissolució. Per aconseguir l'objectiu, s'han determinat els següents paràmetres del mètode analític: exactitud, precisió (reproductibilitat), selectivitat, linealitat i interval.
3. Investigar la compatibilitat del captopril amb els diferents excipients de la formulació amb diferents proporcions amb la finalitat de conèixer les possibles incompatibilitats existents.
4. Establir un espai de disseny que permeti conèixer la robustesa del sistema matricial hidròfil utilitzant el diagrama expert SeDeM com atribut crític de qualitat.
5. Obtenir comprimits matricials d'alliberació modificada de captopril per compressió directa fent servir la metodologia Quality by Design (ICH Q8).
6. Investigar i conèixer els mecanismes cinètics involucrats en l'alliberació modificada de captopril a partir de les formulacions dissenyades.
7. Obtenir un espai de disseny on l'atribut crític de qualitat i la resposta del sistema és la velocitat de dissolució a diferents temps.
8. Caracteritzar els comprimits matricials hidròfils de captopril utilitzant per primer cop les tècniques de l'angle de contacte, la microscòpia confocal, i la microscòpia de força atòmica.
9. Establir relacions entre l'energia lliure de superfície, els paràmetres de textura de superfície, i l'alliberació modificada, en els comprimits matricials hidròfils de captopril.

PART BIBLIOGRÀFICA

2. INTRODUCCIÓ

2.1 CAPTOPRIL

La història del captopril va començar l'any 1971 amb l'obtenció d'un nonapèptid antihipertensiu extret del verí d'una serp del Brasil (1).

Aquest pèptid va demostrar que inhibia l'enzim convertidor d'angiotensina (ECA). No obstant això, només va ser efectiu per via parenteral, però les seves propietats farmacològiques van permetre l'estudi i el disseny d'altres molècules antihipertensives, fins que a l'any 1977 el captopril va ser introduït a la comunitat científica (1).

El captopril presenta tres grups funcionals que li confereixen reactivitat química; un grup àcid, un grup amida, i un grup tiol (veure figura 1).

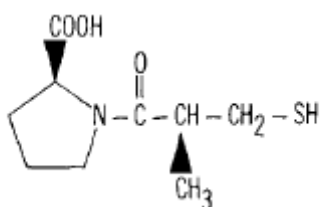


Figura 1. Estructura química del captopril (2).

L'eficàcia del captopril com a inhibidor de l'enzim ECA depèn de la seva configuració. L'enantiòmer més actiu terapèuticament té 2 àtoms de carboni quirals (S,S) (2), per tant, s'ha d'assegurar l'obtenció d'aquest enantiòmer durant el procés de síntesis. En la figura 2 es detalla un exemple de síntesis del captopril (S,S).

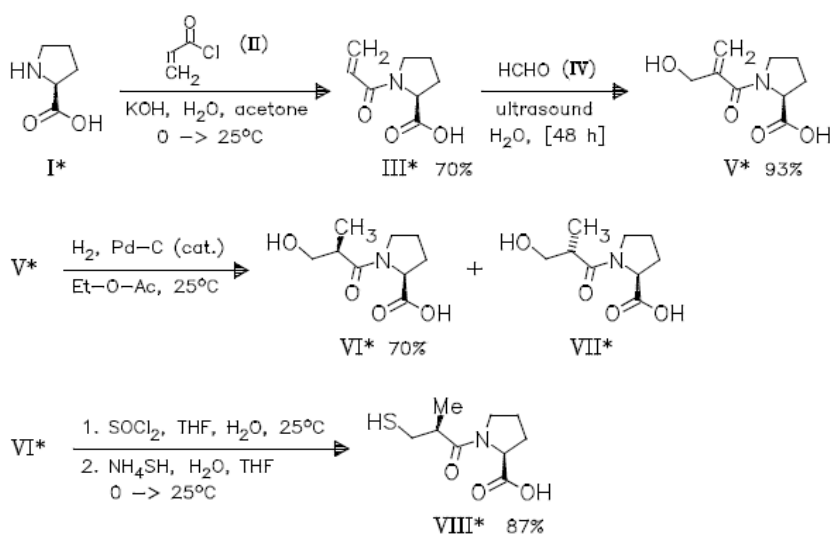


Figura 2. Síntesis selectiva de captopril (S,S) (3).

2.1.1 Propietats farmacològiques

El captopril inhibeix l'enzim convertidor d'angiotensina (ECA), inhibint la formació d'angiotensina II i augmentant els nivells de bradixinina.

És un inhibidor competitiu, altament selectiu, amb una K_i de $1,7 \times 10^{-9}$ (2).

És un fàrmac molt específic, ja que els grups funcionals que reaccionen específicament amb el centre actiu de l'ECA no poden reaccionar amb altres peptidases.

El grup carbonil de l'amida estableix ponts d'hidrogen amb l'enzim, el grup tiol es coordina amb l'àtom de zinc de l'ECA, el grup àcid reacciona amb un grup catiònic, i la prolina i el (S)-metil estableixen interaccions hidrofòbiques i enllaços de Van der Waals (veure figura 3).

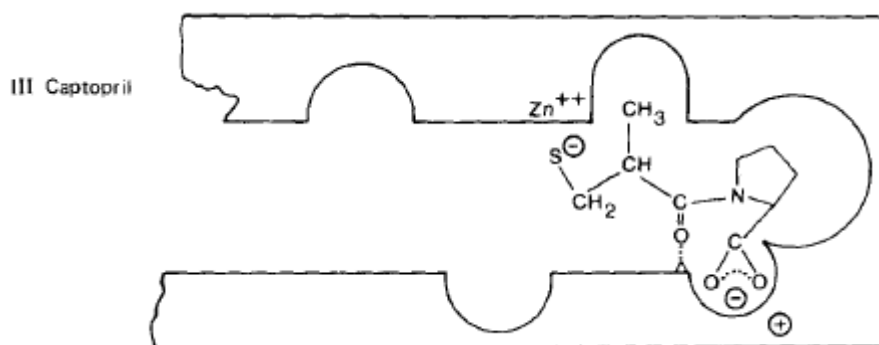


Figura 3. Interaccions de l'enzim ECA amb el captopril (2).

El captopril està indicat en el tractament de la hipertensió. L'efecte antihipertensiu comença als 15-30 minuts després de la seva administració per via oral, i l'efecte màxim s'aconsegueix als 60-90 minuts. La reducció màxima de la pressió arterial d'una dosi definida de captopril és a les 3 o 4 setmanes.

La dosi inicial recomanada és de 25-50 mg al dia administrada en dues dosis. La dosi es pot augmentar gradualment en intervals de com a mínim dues setmanes, fins a 100-150 mg/dia, dividida en dues dosis. Es pot administrar conjuntament amb altres fàrmacs antihipertensius, especialment amb diürètics tiazídics.

En pacients que presenten el sistema renina-angiotensina-aldosterona molt actiu es recomana començar amb una dosi única de 6,25 mg o 12,5 mg, que posteriorment s'administrarà 2 cops al dia. La dosi pot augmentar gradualment fins a 100 mg en una dosi única o dividida en dues dosis (4).

El captopril està indicat en el tractament de la insuficiència cardíaca crònica. La dosi habitual és de 6,25 - 12,5 mg dos o tres cops al dia. La dosi diària màxima que es pot administrar és de 150 mg dividida en dues dosis.

El captopril també està indicat en el tractament de la nefropatia diabètica en pacients amb diabetis tipus I. La dosi recomanada diària és de 75 – 100 mg dividida en diferents dosis (4).

El captopril està indicat en pacients clínicament estables després d'haver patit un infart de miocardi. La dosi inicial és de 6,25 mg. Posteriorment s'administra una dosi de 12,5 mg a les dues hores després d'haver començat el tractament i una dosi de 25 mg a les 12 hores. Posteriorment, s'ha d'administrar una dosi de 100 mg/dia dividida en dues dosis durant 4 setmanes. Si el tractament amb captopril no s'ha començat durant les primeres 24 hores després del infart, es suggereix que el començament sigui instaurat entre els dies 3 i 16 posteriors a l'inici del infart. El tractament s'ha de començar amb una dosi de 6,25 mg seguida d'una dosi de 12,5 mg administrada tres cops al dia durant dos dies i, posteriorment, augmentar la dosi a 25 mg tres cops al dia.

El captopril està indicat en la prevenció a llarg termini de la insuficiència cardíaca simptomàtica. La dosi recomanada per aconseguir una protecció cardíaca eficaç és de 75-150 mg diaris dividida en dues o tres dosis (4).

2.1.2 Farmacocinètica dels inhibidors de l'ECA

La biodisponibilitat oral dels inhibidors de l'ECA varia considerablement entre el 25% i el 95% (veure taula 1) (5). La majoria d'aquests compostos són profàrmacs els quals han estat desenvolupats per millorar l'absorció.

La unió a proteïnes plasmàtiques varia entre un 10% i un 95% (6). La majoria dels inhibidors de l'ECA són eliminats en el ronyó per mecanismes de filtració glomerular i secreció tubular.

La determinació de la inhibició de l'ECA plasmàtica serveix per comparar la potència dels diferents inhibidors de l'enzim. La correlació concentració plasmàtica d'inhibidor - activitat enzim ECA està caracteritzada pel model sigmoïdal E_{max} .

En diferents estudis s'ha demostrat que no existeix una bona correlació entre l'activitat plasmàtica de l'enzim ECA i el descens de la pressió arterial (6). Estudis fets amb animals recomanen determinar l'activitat de l'ECA en el teixit vascular per tenir una bona correlació amb la pressió arterial (6).

Fàrmac	Dosis (mg)	Paràmetres farmacocinètics	PD-Model	Paràmetres farmacodinàmics	Profàrmac
Cilazapril (Cilazeprilat)	2,5 v.o	F: 77,5 % Vd: 25,4 L Cl: 14,28 L/h	E max sigmoide	E ₅₀ = E ₅₀ captopril / 8	Si
Captopril	12,5 - 150 v.o	F: 60-75 % F _b : 25-30% Vd: 0,7 L/Kg T _{1/2} : 1,9 h	E max sigmoide	E ₅₀ = E ₅₀ captopril	No
Lisinopril	10-40 v.o	F: 25±10 % F _b : 0% Vd: 2,4 ± 1,1 L/Kg Cl: 4,2 ± 2,2 mL/min/Kg T _{1/2} : 12 h	E max sigmoide	E ₅₀ = E ₅₀ captopril / 8	No
Enalapril (Enalaprilat)	10-40 v.o	F: 41±15 % F _b : 50-60% Vd: 1,7 ± 0,7 L/Kg Cl: 4,9 ± 1,5 mL/min/Kg T _{1/2} : 11 h	E max sigmoide	E ₅₀ = E ₅₀ captopril / 2	Si
Perindopril (Perindoprilat)	4-16 v.o	F: 65-95 % F _b : 60% Cl: 9,36 L/h T _{1/2} : 25-30 h	E max sigmoide	E ₅₀ = E ₅₀ captopril / 8	Si
Ramipril (Ramiprilat)	2,5-20 v.o	F: 50-60 % F _b : 56 % Cl: 6 L/h T _{1/2} : 2,4±0,6 h	E max sigmoide	E ₅₀ = E ₅₀ captopril / 8	Si

Taula 1. Característiques farmacocinètiques - farmacodinàmiques dels inhibidors ECA (5).

2.1.3 Farmacocinètica del captopril

2.1.3.1 Absorció

L'absorció de captopril disminueix amb la presència d'aliments. La mínima absorció en humans després de l'administració per via oral de 100 mg de captopril en dejú va ser del 68% (2). Altres estudis basats en dades d'excreció urinària en humans en dejú, indiquen que l'absorció mínima és del 76% (2).

2.1.3.2 Distribució

El captopril segueix un model de distribució bicompartimental. En un estudi (2) realitzat en rates després d'una administració per via oral de 50 mg/kg de captopril, s'observa que a l'inici (després d'una hora de l'administració) es distribueix principalment en el pulmó, ja que en aquest teixit hi ha una elevada concentració d'enzim ECA. També es distribueix en el ronyó i el fetge. S'uneix a l'albumina de forma reversible.

2.1.3.3 Metabolisme i Eliminació

Estudis *in vitro* i *in vivo* identifiquen i quantifiquen els metabòlits de captopril (2) (veure figures 4 i 5). En les cèl·lules sanguínies, el captopril està en la forma reduïda (amb el grup tiol), i en el plasma hi ha forma dímers o bé s'oxida. En aquestes biotransformacions hi poden intervenir tant processos enzimàtics com processos no enzimàtics (2). Tots els productes de biotransformació són inactius i són obtinguts a partir de l'atac nucleòfil del grup tiol.

El captopril i els seus metabòlits són excretats majoritàriament pels ronyons. Estudis en animals demostren que l'eliminació renal és per secreció tubular i per processos de filtració passiva (2).

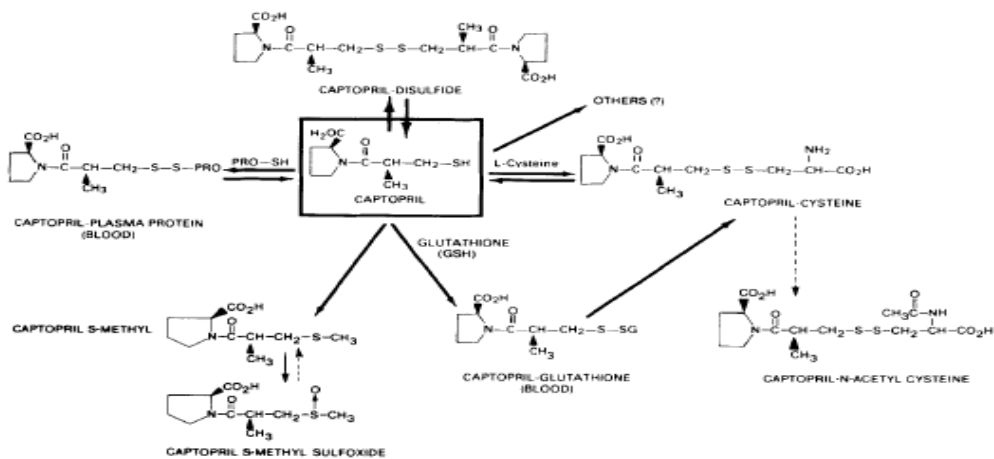


Figura 4. Biotransformació del captopril *in vitro* (sang) i *in vivo* (sang i orina) (2).

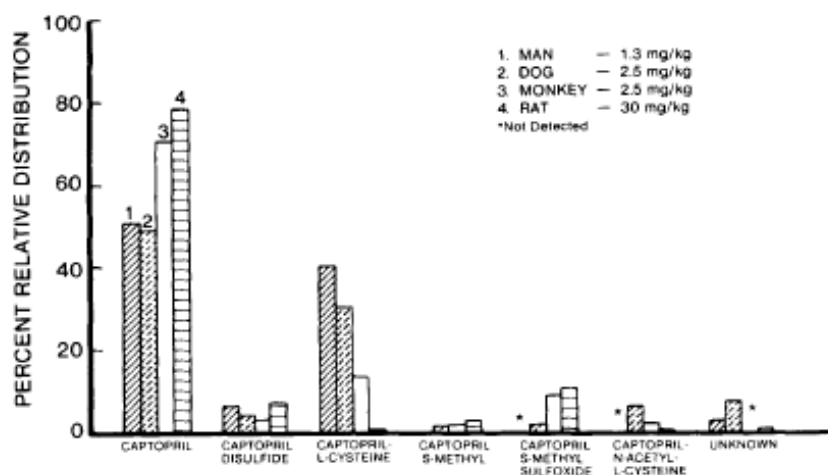


Figura 5. Perfils de biotransformació del captopril en humans, gossos, rates i monos (2).

2.1.3.4 Correlació farmacocinètica – farmacodinàmica

La inhibició de l'ECA en plasma no es correlaciona amb l'activitat antihipertensiva del captopril. Estudis realitzats demostren que l'ECA del teixit vascular és el lloc d'acció primari. Això indica que si la determinació de la cinètica del captopril es realitza en un teixit apropiat (teixit vascular), es podria observar una bona correlació amb l'activitat antihipertensiva (2).

En un estudi realitzat en pacients hipertensos (7), s'observa que no hi ha una correlació entre els nivells plasmàtics de captopril amb la disminució de la pressió arterial, ja que mentre el captopril desapareix ràpidament del plasma, l'efecte antihipertensiu es prolonga en el temps (veure figura 6).

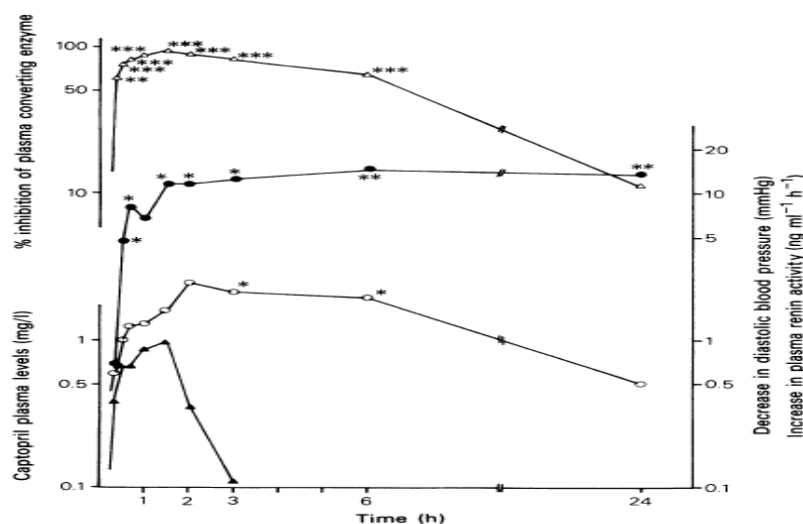


Figure 1 Kinetics of captopril plasma levels (▲) and captopril-induced plasma converting enzyme activity percent inhibition (Δ), plasma renin activity increase (○) and diastolic blood pressure decrease (●). Significant variations: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

Figura 6. Concentració plasmàtica captopril – Paràmetres farmacodinàmics (7).

2.1.4 Característiques fisicoquímiques

2.1.4.1 Nomenclatura

El seu nom genèric és captopril, i en llatí *captoprilum*, com indica la Farmacopea Europea (8).

El nom químic de la molècula pot ser:

- L-Proline, 1-[(2*S*)-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl] (9).
- 1-[(2*S*)-3-Mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline (9).

- (2S)-1-[(2S)-2-Methyl-3-sulphonylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (8).

El número CAS assignat per aquesta molècula és el 62571-86-2.

2.1.4.2 Descripció

Forma física

El captopril és una pols cristal·lina blanca o quasi blanca que presenta polimorfisme (10).

Fórmula estructural

El captopril presenta un grup àcid en el carboni 1, un grup amida, i un grup tiol en el carboni 9 (veure figura 7).

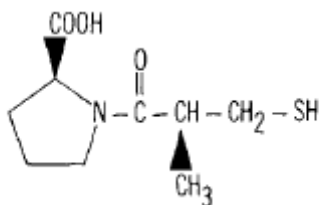


Figura 7. Fórmula estructural del captopril (2).

Fórmula i pes molecular

1. Fórmula molecular: $C_9H_{15}NO_3S$
2. Pes molecular: 217,29 (1)

Solubilitat i coeficient de partició

El captopril és fàcilment soluble en aigua, etanol, cloroform, en clorur de metilè i en metanol (10).

Es dissol en solucions d'hidròxids alcalins. La solubilitat en aigua a 25 °C és de 160 mg/ml (1). El coeficient de partició (log P octanol/aigua) és de 0.34 (10).

Punt de fusió

El captopril presenta dues formes polimòrfiques que varien en el seu punt de fusió. El punt de fusió del polimorf de baix punt de fusió oscil·la entre 87 – 88 °C, i el del polimorf d'alt punt de fusió varia entre 105,2 -105,9 °C (1).

Constant de dissociació

El pKa del carboxil del grup àcid és de 3,7, i el pKa del grup tiol és de 9,8 (10).

pH

Una solució aquosa al 2% amb aigua presenta un pH de 2,0 – 2,6 (8).

Higroscopicitat

En condicions normals no és higroscòpic. El captopril no absorbeix humitat en condicions d'humitat relativa inferiors al 50% a temperatura ambient. En condicions des de 0 fins al 67% d'humitat relativa no s'hi visualitza cap canvi físic durant 14 dies. En canvi absorbeix humitat en condicions d'humitat relativa del 81% (1).

Densitat

$d = 1,33 \text{ g/cm}^3$ (polimorf estable) (1)

$d = 1,28 \text{ g/cm}^3$ (polimorf metaestable) (1)

2.1.4.3 Identificació

La identificació del captopril es realitza amb una sèrie de tècniques analítiques que es detallen a continuació.

Espectre ultraviolat

El captopril no presenta cap màxim d'absorció en solucions àcides en l'interval de longituds d'ona entre 230 a 360 nm, mentre que presenta un màxim d'absorció en una longitud d'ona de 238 nm en solucions alcalines (10).

El captopril presenta un màxim d'absorció a una longitud d'ona de 203 nm en una dissolució d'àcid fosfòric, metanol i aigua (veure figura 8) (1).

Aquesta variació de les absorbàncies en diferents dissolvents és atribuïda a la ionització del grup tiol (1).

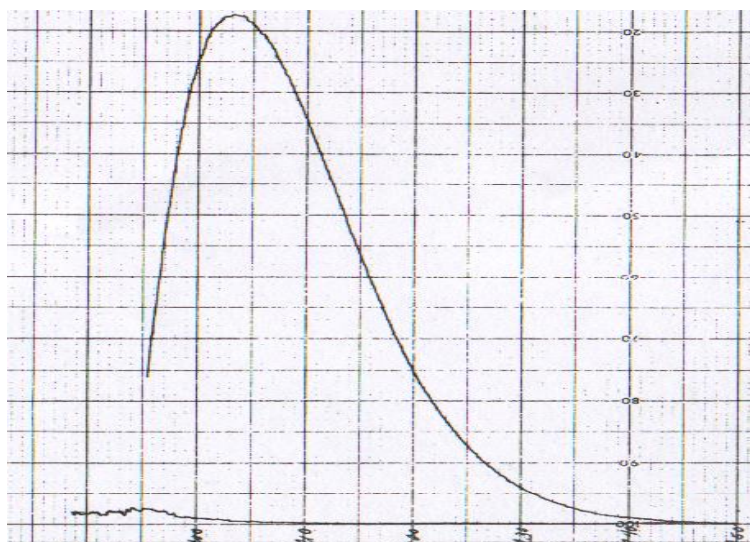


Figura 8. Espectre ultraviolat del captopril en una solució d'H₂O, metanol i àcid fosfòric (1).

Espectre IR

La taula 2 mostra les bandes d'absorció dels grups funcionals de l'espectre IR del captopril en pastilles de KBr (1).

banda d'absorció (cm ⁻¹)	grup funcional
1750	C=O (àcid)
1725	C=O (àcid)
1640	C=O (amida)
2560	S-H

Taula 2. Bandes d'absorció dels grups funcionals del captopril (1).

Diferències en les bandes en l'interval de 1350-900 cm⁻¹ indiquen que el captopril presenta 2 polimorfs (veure figures 9 i 10).

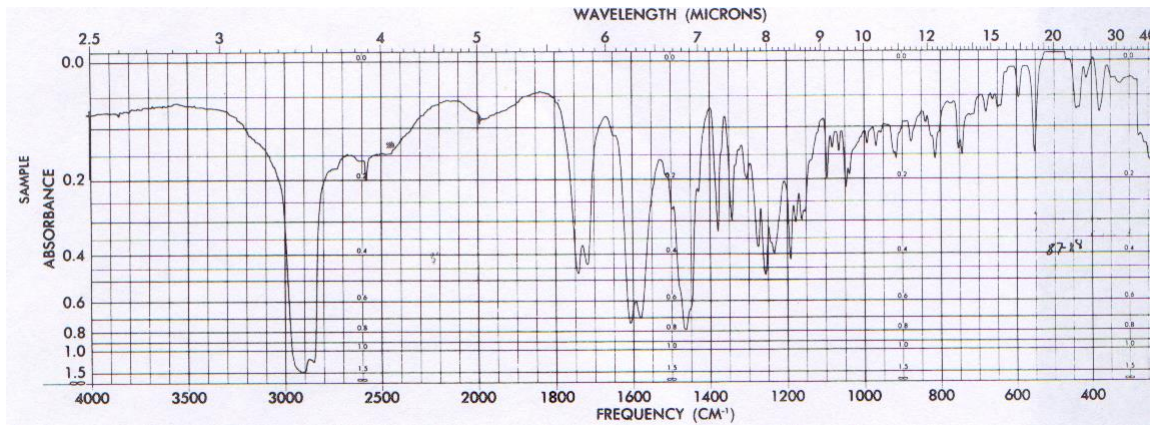


Figura 9. Espectre IR del polimorf metaestable (1).

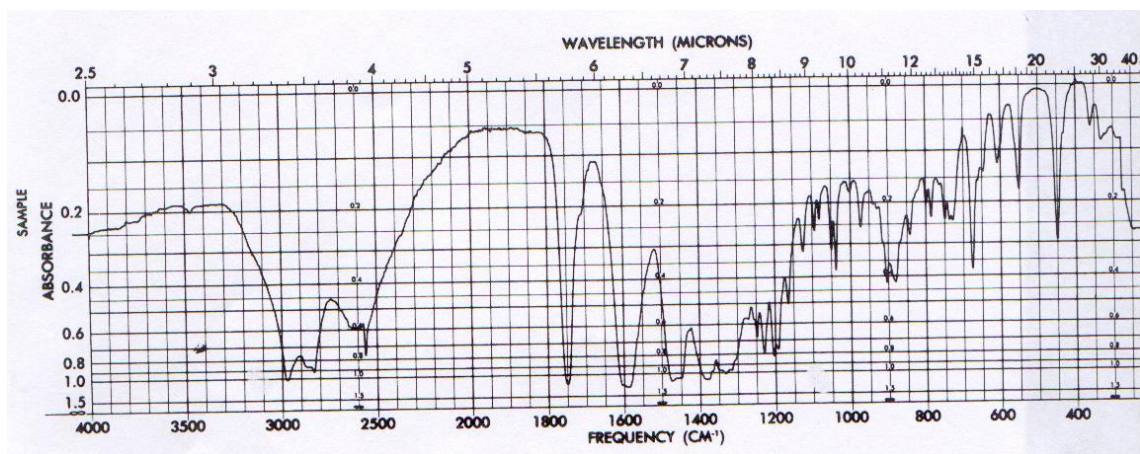


Figura 10. Espectre IR del polimorf estable (1).

Espectre de masses

L'espectre de masses del captopril es detalla en la figura 11.

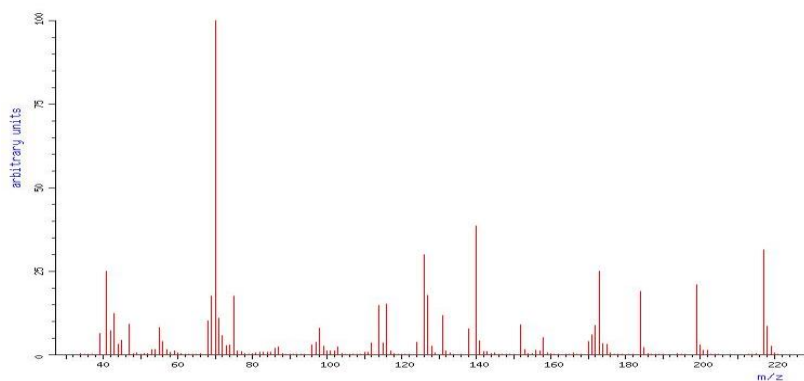


Figura 11. Espectre de masses del captopril (11).

La fragmentació del captopril en l'espectre de masses s'indica en la figura 12. El fragment M^+ de $m/z = 217$ correspon a una molècula de composició $C_9H_{15}NO_3S$ (captopril) (1).

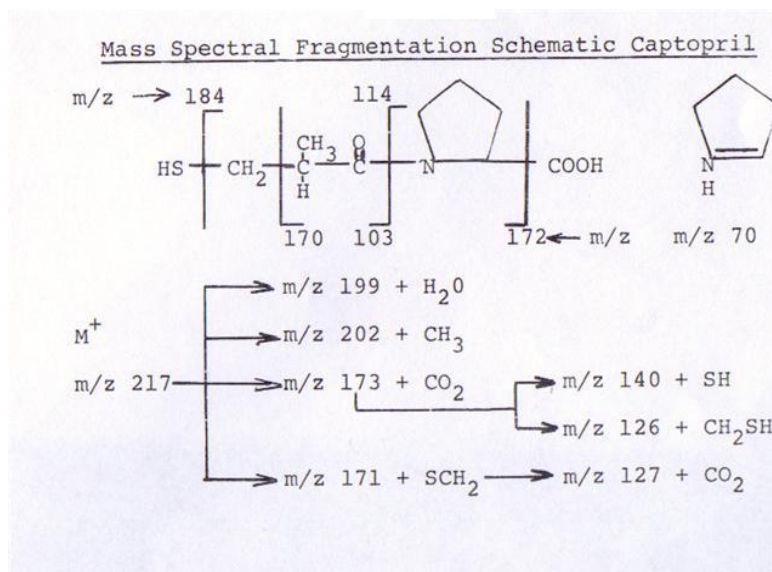


Figura 12. Esquema de la fragmentació del captopril en l'espectre de masses (1).

^{13}C -RMN

L'espectre i els resultats obtinguts en l'anàlisi del captopril es detallen en les figures 13 i 14.

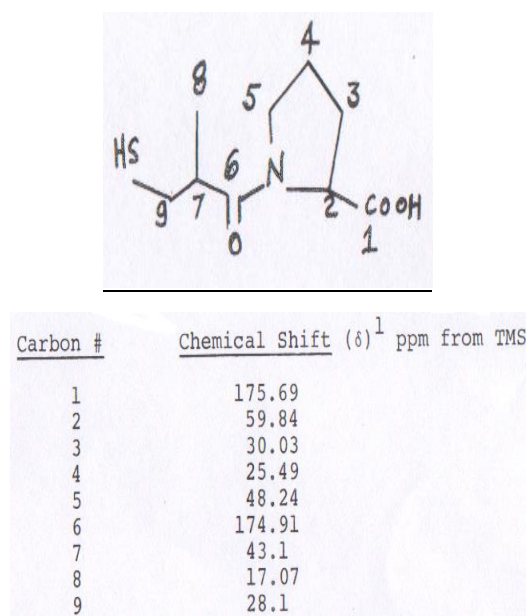


Figura 13. Desplaçament químic en l'espectre ^{13}C -RMN del captopril (1).

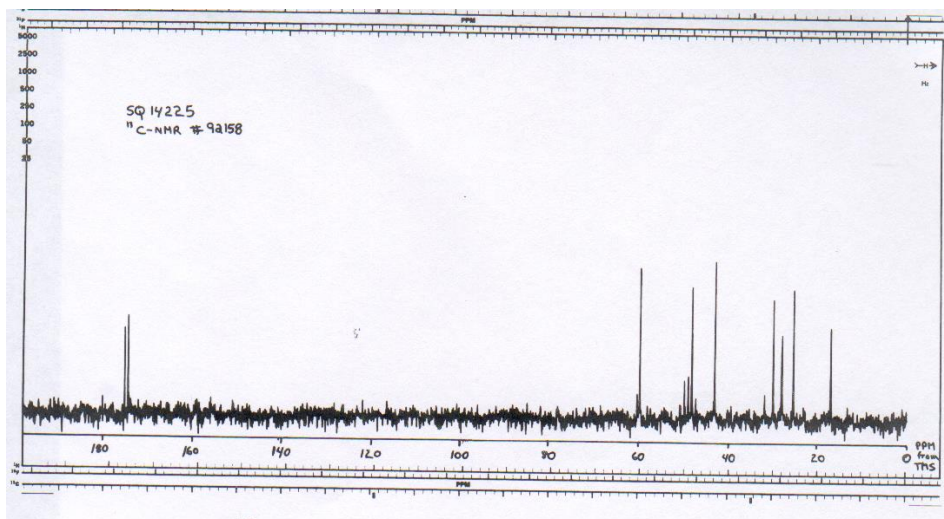


Figura 14. Espectre ^{13}C -RMN del captopril (1).

^1H -RMN

L'espectre i els resultats obtinguts en l'anàlisi del captopril es detallen en les figures 15 i 16.

Proton-NMR Data for Captopril

Proton	Chemical Shift (δ) ¹ PPM from TMS(ext.)
COOH	9.81 (s)
α -CH	4.60 (m)
β -CH ₂	2.03 (m); 2.25 (m)
γ -CH ₂	2.07 (m)
δ -CH ₂	3.63 (m)
-CH-C ^O	2.44 (d,q) J=6,9
-S-CH ₂	2.82 (m) ²
-CH ₃	1.17 (d) J=6
SH	1.53 (dd) J=9,8

¹ multiplicities: d=doublet; q=quartet; m=multiplet. J=proton-proton coupling constants in Hertz.

Figura 15. Desplaçament químic en l'espectre ^1H -RMN del captopril (1).

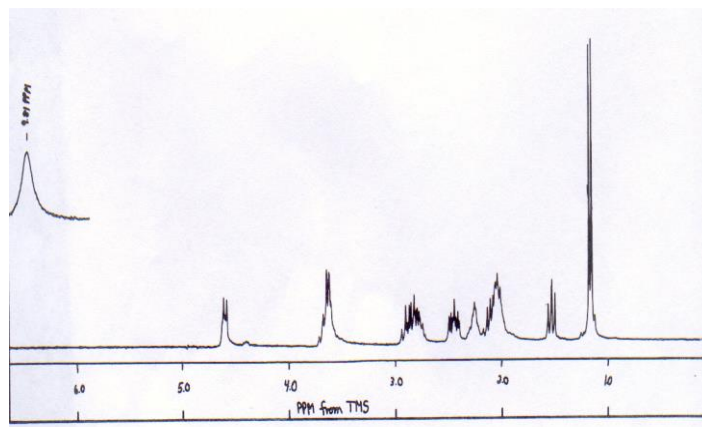


Figura 16. Espectre ^1H -RMN del captopril (1).

2.1.4.4 Perfil d'impureses

El captopril presenta una impuresa coneguda segons la Farmacopea Europea (8); *(2S,2'S)-1,1'-[disulphanediylbis[(2S)-2-methyl-1-oxopropane-3,1-diyl]-bis[pyrrolidine-2-carboxylic] acid (captopril-disulphide)*.

2.1.4.5 Polimorfisme

En l'anàlisi tèrmica diferencial s'identifica un polimorf estable que presenta un punt de fusió a 106 °C i un de metaestable que presenta un punt de fusió a 86 °C, diferenciant-se dues endotermes, una a 106 °C que correspon al polimorf estable i l'altre a 86 °C que correspon al polimorf metaestable (1).

Els dos polimorfs tenen la configuració S,S i presenten forma ortoròmbica.

A continuació, es mostren les diferències que presenten aquestes dues formes polimòrfiques en la difracció de raigs X (veure figures 17 i 18).

2.1.4.6.1 Reaccions de degradació

En solucions aquoses, el captopril s'oxida a disulfur de captopril (veure figura 19).

La reacció d'oxidació combina una reacció inicial d'autooxidació i posteriorment una oxidació catalitzada per metalls.

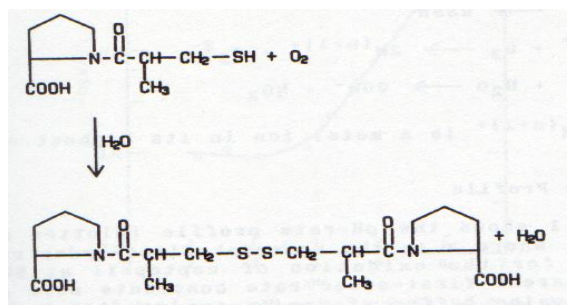


Figura 19. Oxidació del captopril (12).

2.1.4.6.2 Influència del pH en la cinètica de degradació del captopril

El captopril és estable a valors de pH inferiors a 3,5. A valors de pH entre 2 i 3 la constant d'oxidació es manté constant, mentre que a valors de pH superiors a 4 s'incrementa significativament (veure figura 20) (1).

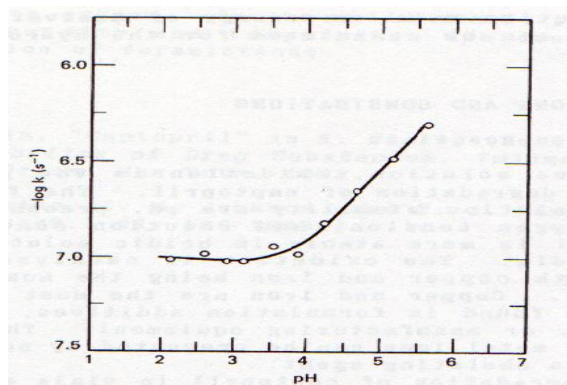


Figura 20. Log K d'oxidació - pH a 50 °C i força iònica 0,5 M (12).

2.2 FORMES FARMACÈUTIQUES D'ALLIBERACIÓ MODIFICADA

En moltes malalties, el règim posològic ideal seria aquell en el qual s'aconseguís immediatament una concentració terapèutica acceptable de fàrmac en el lloc d'acció i que es mantingués constant durant el tractament del pacient (13).

Sempre que la dosi i la freqüència d'administració siguin correctes, es pot aconseguir i mantenir concentracions plasmàtiques terapèutiques en l'estat d'equilibri mitjançant l'administració repetida de formes farmacèutiques orals convencionals. Aquestes formes farmacèutiques estan dissenyades per alliberar ràpidament tota la dosi de fàrmac, immediatament després de la seva administració. Aquestes formes farmacèutiques convencionals presenten una sèrie d'inconvenients (13);

- La concentració de fàrmac en el plasma, i per tant, en el lloc d'acció, varia entre dosis successives. Per tant, no és possible mantenir una concentració terapèutica que es mantingui constant en el lloc d'acció durant tot el tractament. Com a molt es pot assolir que la mitjana de les concentracions plasmàtiques màximes i mínimes obtingudes després de cada dosi es mantingui constant al llarg del tractament.
- Les inevitables fluctuacions de les concentracions de fàrmac en l'estat d'equilibri estacionari en el plasma, i per tant en el lloc d'acció, poden fer que el pacient estigui sobremedicat o submedicat en alguns moments.
- Els fàrmacs amb una semivida biològica curta requereixen dosis freqüents per mantenir les concentracions plasmàtiques en l'estat d'equilibri dins de nivells terapèutics. Amb aquests fàrmacs, el manteniment de les concentracions plasmàtiques terapèutiques és especialment sensible al compliment del tractament per part del pacient. El mal compliment per part del pacient és una de les causes més importants d'ineficàcia o fracàs terapèutic. És evident que per molt òptim que sigui un règim posològic, no s'aconseguirà mantenir concentracions clínicament eficaces de fàrmac en el lloc d'acció si el pacient no segueix el tractament correctament.

Aquestes limitacions i exigències han estimulat la investigació de medicaments d'alliberació modificada per administrar molècules terapèuticament actives. En realitat, els investigadors han intentat reduir el control de la medicació per part del pacient, i en

certa mesura pel metge, i posar-los en mans del propi sistema d'administració del fàrmac (13).

Durant molts anys s'ha dedicat grans esforços al disseny de sistemes d'administració de fàrmacs que eliminin o redueixin les oscil·lacions de la concentració plasmàtica observades en els sistemes d'administració convencionals amb els règims posològics habituals.

2.2.1 Avantatges i inconvenients de les formes farmacèutiques d'alliberació modificada

Avantatges

El control de la concentració plasmàtica terapèutica permet (13);

- Millorar el tractament de moltes malalties cròniques les quals els seus símptomes es reactiven quan la concentració plasmàtica del fàrmac cau per sota de la concentració mínima.
- Mantenir l'acció terapèutica durant el període nocturn sense necessitat d'administrar dosis de fàrmac.
- Reduir la incidència i la gravetat d'efectes secundaris sistèmics indesitjables relacionats amb concentracions plasmàtiques excessivament elevades.
- Reduir la quantitat total de fàrmac administrat al llarg del tractament. Això contribueix a reduir la incidència d'efectes secundaris sistèmics i locals.
- Millorar el compliment terapèutic per part del pacient, com a conseqüència de la reducció de la freqüència de les dosis necessàries per mantenir la resposta terapèutica desitjada.
- Disminuir la incidència i la gravetat dels efectes secundaris digestius com a conseqüència de l'alliberació ràpida de fàrmacs irritants a partir de les formes farmacèutiques convencionals.
- Reduir el cost econòmic al millorar el tractament de la malaltia.

Inconvenients

- Els productes d'alliberació modificada que tendeixen a mantenir-se poden quedar retinguts en algun punt del tub digestiu. En aquest cas, l'alliberació constant del fàrmac pot produir una elevada concentració en algun punt que pot irritar localment la mucosa gastrointestinal.
- No tots els tipus de fàrmacs poden incorporar-se en formulacions orals d'alliberació modificada. Per exemple, els fàrmacs amb semivides d'una hora o menys són difícils de formular en formes d'alliberació modificada. La ràpida eliminació d'aquests fàrmacs en l'organisme obligaria a utilitzar dosis de manteniment extremadament altes per obtenir 8-12 hores de tractament continu després d'una única administració. Els fàrmacs amb semivides entre 4 i 6 hores són bons candidats per formular-los en formes farmacèutiques d'alliberació modificada. No obstant això, és necessari que el fàrmac s'absorbeixi bé en totes les regions del tub digestiu per on passa la forma farmacèutica.
- Els productes d'alliberació modificada acostumen a tenir una quantitat total de fàrmac més gran que la dosi administrada habitualment amb les formes farmacèutiques convencionals. Existeix la possibilitat que es produeixi una sobredosificació si el producte està mal elaborat, i el risc que el fàrmac s'alliberi massa ràpid. Això fa que no sigui aconsellable administrar fàrmacs molt potents amb aquest tipus de formulacions (13).

2.2.2 Disseny de sistemes d'alliberació modificada per l'administració oral de fàrmacs

Els següents factors condicionen les estratègies de disseny dels sistemes d'alliberació modificada: la fisiologia del tub digestiu, les propietats fisicoquímiques del fàrmac, el disseny de la forma farmacèutica, el mecanisme d'alliberació del fàrmac, i els factors relacionats amb la malaltia i les propietats biològiques del fàrmac (13).

2.2.2.1 Fisiologia del tub digestiu i absorció farmacològica

El temps de permanència d'una forma farmacèutica en el tub digestiu depèn del temps de buidat gàstric i del temps del trànsit intestinal (13). S'ha observat que;

- Solucions i grànuls (< 2 mm) deixen ràpidament l'estómac.
- Unitats simples (> 7 mm) poden mantenir-se a l'estómac fins a 10 hores si el sistema d'administració es pren juntament amb aliments.
- El temps de trànsit en l'intestí prim és d'unes 3 hores.

Per altra banda, el pH del medi influeix en la cessió i posterior absorció del fàrmac.

A les taules 3 i 4 es mostren els diferents pH del tracte gastrointestinal i els temps de trànsit en estat de dejú i després d'ingesta.

Localització	Dejú	
	pH	Temps de trànsit (h)
Estómac	1-3,5	0,25
Duodè	5-7	0,26
Jejú	6-7	1,7
Ili	6,6-7,4	1,3
Cec	6,4	4,5
Colon	6,8	13,5

Taula 3. pH i temps de trànsit en el tracte gastrointestinal en estat de dejú (14).

Localització	Després d'ingesta	
	pH	Temps de trànsit (h)
Estómac	4,3-5,4	1
Duodè	5,4	0,26
Jejú	5,4-6	1,7
Ili	6,6-7,4	1,3
Cec	6,4	4,5
Colon	6,8	13,5

Taula 4. pH i temps de trànsit en el tracte gastrointestinal després d'ingesta (14).

2.2.2.2 Propietats fisicoquímiques del fàrmac

Les propietats fisicoquímiques del fàrmac, com l'estabilitat i la solubilitat en aigua, el pKa, el coeficient de partició (o els valors de permeabilitat) i el tipus de sal que forma, condicionen el disseny de la forma farmacèutica (13).

La solubilitat en aigua i la permeabilitat intestinal del principi actiu són molt importants.

El Sistema de Classificació Biofarmacèutica classifica els fàrmacs en 4 classes:

- Classe I: solubilitat alta / permeabilitat alta.
- Classe II: solubilitat baixa / permeabilitat alta.
- Classe III: solubilitat alta / permeabilitat baixa.
- Classe IV: solubilitat baixa / permeabilitat baixa.

Un fàrmac molt soluble a pH intestinal i que s'absorbeixi mitjançant difusió passiva (en aquest cas l'absorció no és específica d'una zona) serà el fàrmac ideal per ser inclòs en una forma farmacèutica d'alliberació modificada.

Una vegada dissolt el fàrmac en el tub digestiu, és important tenir en compte la permeabilitat. Per determinar la permeabilitat d'un fàrmac es poden usar models de cultius tissulars Caco-2. Els compostos que presenten valors de permeabilitat $> 4 \times 10^{-6}$ mm/s solen presentar una absorció in vivo superior al 90%, mentre que si presenten una permeabilitat menor de $0,5 \times 10^{-6}$ mm/s, l'absorció acostuma a ser menor del 20%. Els fàrmacs amb una permeabilitat menor de $0,5 \times 10^{-6}$ mm/s no acostumen a ser bons candidats per l'administració de formes farmacèutiques d'alliberació modificada (13).

Els principis actius que satisfacin les propietats de solubilitat i permeabilitat adients per ser administrats en una forma farmacèutica d'alliberació modificada, haurien de tenir, a poder ser (13):

- Una semivida biològica entre 2 i 6 hores perquè no s'acumuli fàrmac en l'organisme.
- Absència de metabòlits farmacològicament actius. A més, el metabolisme no ha de ser molt intens com perquè només quedin metabòlits inactius després de l'absorció.
- Una dosi no superior a 125-325 mg amb l'objectiu de limitar la mida de la forma farmacèutica. No obstant això, hi ha formulacions amb dosis més elevades, com per exemple Brufen Retard®.

2.2.2.3 Selecció de la forma farmacèutica

Per seleccionar la forma farmacèutica més adequada, s'ha de tenir en compte el grau de variabilitat del seu funcionament, la influència de l'estructura i la funció del tub digestiu

sobre el sistema d'administració, el mecanisme i el perfil d'alliberació de la forma farmacèutica. En la taula 5 es classifiquen els diferents sistemes d'alliberació modificada.

Classificació dels sistemes d'alliberament de principi actiu (Drug delivery systems)	
sistemes de difusió	oral sistemes matricials sistemes matricials hidrofòbics sistemes matricials hidròfils sistemes reservori transdèrmics principi actiu en sistemes adhesius sistemes adhesius monolítics sistemes adhesius multilaminars sistemes matricials inerts sistemes matricials semisòlids sistemes matricials reservori anells intravaginals i sistemes intrauterins inserts intraoculars implants subcutanis
sistemes de dissolució	basats en la dissolució controlada de partícules sòlides basats en la dissolució controlada de capes de recobriment basats en la dissolució controlada de sistemes matricials
sistemes osmòtics	sistemes d'un únic compartiment sistemes de múltiples compartiments sistemes osmòtics per líquids
sistemes polimèrics biodegradables	micropartícules nanopartícules implants
sistemes basats en lligands de diana target	
sistemes programables	sistemes pulsàtils sistemes Feedback-controlled
sistemes modulats per estímuls	modulats físicament: Temperatura modulats químicament: pH dependents

Taula 5. Classificació dels diferents sistemes d'alliberament de principi actiu (Drug delivery systems) (15).

2.2.3 Mecanismes d'alliberació de les formulacions d'alliberació modificada

En la taula 6 es detallen els diferents tipus de mecanismes d'alliberació dels principis actius en formulacions d'alliberació modificada. Totes les formulacions d'alliberació modificada estan dissenyades basades en un mecanisme d'alliberació o en una combinació de diferents mecanismes.

Mecanisme	Formulacions
Dissolució	-Sistema encapsulat de dissolució (sistema reservori)
Difusió	-Sistema matricial de dissolució (controlada per l'erosió) -Sistema reservori 1. Reservori de membrana no porosa 2. Reservori de membrana microporosa -Sistema monolític (matricial) 1. Matriu no porosa a. Solució monolítica a. Dispersió monolítica 2. Matriu microporosa a. Solució monolítica a. Dispersió monolítica
Inflament	-Matrius hidròfiles
Osmòtic	-Bomba osmòtica, sistema OROS® <i>push-pull</i>
Intercanvi iònic	-Resines d'intercanvi iònic
Retenció gàstrica	-Sistemes flotants, sistemes bioadhesius, sistemes d'alta densitat, modificadors del buidat gàstric, modificació de la mida o de la forma del sistema d'administració.

Taula 6. Mecanismes d'alliberació modificada (13,14).

2.2.3.1 Formulacions controlades per dissolució (*Dissolution-Controlled formulations*)

En el sistema encapsulat de dissolució (sistema reservori), l'alliberació del principi actiu està determinada per l'amplitud i la velocitat de dissolució de la membrana de polímer que envolta el principi actiu. Una vegada la membrana de polímer es dissol, tota la quantitat de principi actiu s'allibera com una formulació d'alliberació immediata.

En el sistema matricial de dissolució, el principi actiu està homogèniament distribuït en la matriu polimèrica. En aquests sistemes, quan el polímer de la matriu es dissol, les molècules de principi actiu són alliberades. Aquest mecanisme també s'anomena alliberació controlada per erosió.

Tant en el sistema encapsulat de dissolució (sistema reservori) com en el sistema matricial de dissolució, el principi actiu també es podria alliberar per difusió, depenent de les propietats del principi actiu i del polímer (14).

2.2.3.2 Formulacions controlades per difusió (*Diffusion-Controlled formulations*)

En les formulacions controlades per la difusió, les molècules de principi actiu han de difondre a través d'una membrana polimèrica o d'una matriu polimèrica. Les formulacions controlades per la difusió poden ser sistemes reservori o monolítics (matricials), depenent de si el principi actiu està envoltat per una membrana polimèrica o distribuït a través de la matriu polimèrica. En la figura 21 es diferencien els diferents tipus de sistemes reservori controlats per difusió (14).

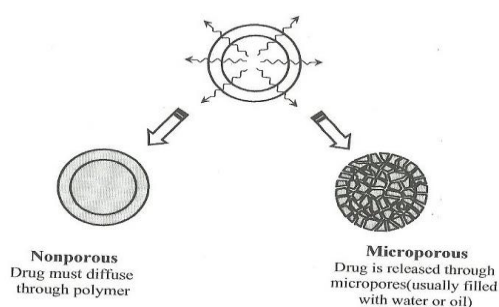


Figura 21. Sistemes reservori controlats per la difusió (14).

En els sistemes reservori no porosos, les molècules de principi actiu han de difondre a través de la membrana polimèrica, mentre que en els sistemes reservori microporosos, les molècules de principi actiu són alliberades a través de microporus que estan normalment plens d'aigua. A més dels sistemes no porosos i microporosos, els sistemes monolítics (matricials) controlats per difusió també es poden classificar segons la concentració de principi actiu. El sistema monolític s'anomena solució monolítica si la dosi de principi actiu en la matriu és inferior a la seva solubilitat. Si la dosi de principi actiu és superior a la seva solubilitat, el sistema monolític s'anomena dispersió monolítica. En la figura 22 es detallen els diferents sistemes monolítics controlats per la difusió.

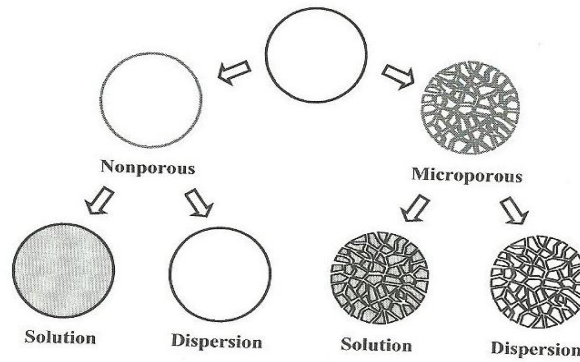


Figura 22. Sistemes monolítics controlats per la difusió (14).

2.2.3.3 Formulacions controlades per l'osmosi (*Osmosis-Based formulations*)

L'osmosi és el moviment natural d'aigua a través d'una membrana semipermeable. L'entrada d'aigua provoca una pressió osmòtica que empeny la solució o suspensió de fàrmac a través d'un orifici de la membrana. Només l'aigua pot difondre a través de la membrana semipermeable. La velocitat d'alliberació del principi actiu depèn de la velocitat d'entrada d'aigua a través de la membrana semipermeable i de la pressió osmòtica de la formulació.

El mecanisme d'alliberació és independent del fàrmac i proporciona un perfil d'alliberació d'ordre 0. El sistema osmòtic *push-pull*, també pot alliberar principis actius insolubles aconseguint cinètiques d'ordre 0, a diferència de la bomba osmòtica clàssica, que només es pot formular amb principis actius solubles en aigua. En la figura 23 es detallen els 2 sistemes osmòtics.

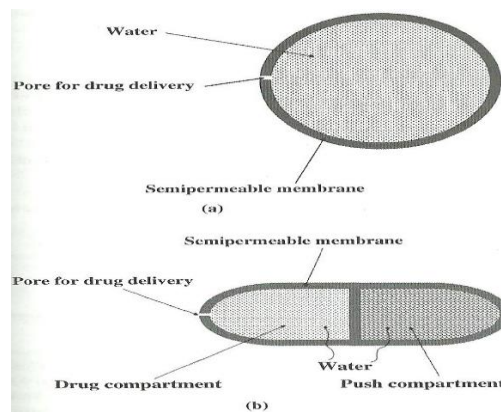


Figura 23. Sistemes osmòtics. a) bomba osmòtica clàssica. b) sistema osmòtic push-pull (14).

2.2.3.4 Formulacions controlades per l'inflament (*Swelling-Controlled systems*)

Els sistemes matricials inflables són activats per l'aigua. El control de l'alliberació del principi actiu depèn de les interaccions entre l'aigua, el polímer i el principi actiu. La penetració d'aigua a la matriu és la primera etapa, i posteriorment donarà lloc a l'inflament del polímer i a la dissolució tant del polímer com del fàrmac. L'entrada d'aigua disminueix la temperatura de transició vítria (T_g), donant lloc a una transformació del polímer, passant d'un estat vítri a un estat "gomós" (16). Quan el polímer està en estat "gomós" (gelificat), la mobilitat de les cadenes polimèriques afavoreix el transport del principi actiu dissolt. El fenomen de relaxació del polímer determina l'inflament o l'increment de volum de la matriu.

En funció de les característiques del polímer i de la quantitat de polímer a la fase "gomosa" de la superfície de la matriu, es pot arribar a la concentració a la qual el polímer comença a "desembolicar-se", variant l'amplitud de la matriu i és quan la matriu es comença a dissoldre o a erosionar. Quan s'arriba a aquesta concentració, el polímer gelificat canvia les seves propietats reològiques. Les interaccions polímer-polímer i polímer-aigua són les responsables de l'estructura del gel. L'amplitud de la capa de gel depèn de la contribució relativa de la penetració d'aigua, del moment en que les cadenes de polímer gelificat comencen a desembolicar-se, i de la transferència de principi actiu i polímer a l'aigua. Al principi, la penetració d'aigua és més ràpida que el "desembolic" de les cadenes polimèriques, i posteriorment té lloc la formació de la capa de gel. Però quan l'aigua penetra lentament com a conseqüència d'un increment de la distància del trajecte del procés de difusió, els canvis en el grossor del gel són menors que els del començament, ja que la velocitat d'entrada d'aigua és semblant a la velocitat en la que el polímer es "desembolica". Així, el dinamisme del grossor de la capa de gel consta de 3 fases: el grossor de la capa de gel augmenta quan l'etapa de penetració d'aigua és el fenomen més ràpid, es manté constant quan la velocitat d'entrada d'aigua és semblant a la velocitat en la que el polímer es "desembolica", i disminueix quan tot el polímer està en la fase "gomosa". La cinètica d'alliberació del principi actiu està associada amb el dinamisme de la capa de gel. La capa de gel ha de ser capaç de prevenir la desintegració de la matriu i controlar la penetració addicional d'aigua. Els fenòmens que governen la formació de la capa de gel i, conseqüentment, l'alliberació de principi actiu, són la penetració d'aigua, l'inflament del polímer, la dissolució i la

difusió del principi actiu, i l'erosió de la matriu. El control de l'alliberació del fàrmac s'obté per difusió de les molècules a través de la capa de gel.

És molt important definir les fronteres dins el sistema controlat per inflament, ja que separen les diferents fases de la matriu. Els moviments dels fronts dins la matriu determinen el dinamisme de formació de la capa de gel (16). En els comprimits matricials inflables, 3 fronts poden estar presents al mateix temps (veure figura 24):

- Front d'inflament (*swelling front*): la frontera entre el polímer vitri (nucli sec) i la seva fase "gomosa" (capa de gel).
- Front de difusió (*diffusion front*): la frontera entre el principi actiu dissolt amb el principi actiu no dissolt en la capa de gel.
- Front d'erosió (*erosion front*): la frontera entre la matriu i el medi de dissolució.

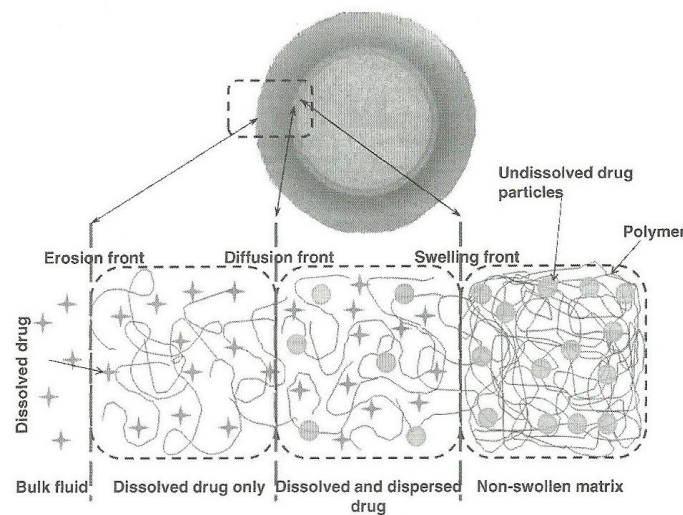


Figura 24. Representació esquemàtica dels diferents fronts en un comprimit matricial inflable (16).

El moviment del front d'inflament està associat amb la velocitat d'entrada d'aigua, el front de difusió amb la velocitat de dissolució del principi actiu, i el front d'erosió amb la velocitat d'erosió de la matriu. Quan el front de difusió hi està present, la distància entre el front de difusió i el front d'erosió és l'element de referència per l'alliberació del principi actiu, en comptes de la distància entre el front d'inflament amb el front d'erosió.

2.2.3.5 Resines d'intercanvi iònic (*Ion Exchange-Based formulations*)

Els sistemes d'alliberació controlats per l'intercanvi iònic fan servir resines d'intercanvi iònic que són polímers insolubles en aigua que contenen grups iònics. Les molècules de principi actiu interaccionen amb la resina a través d'interaccions electrostàtiques amb els grups iònics. L'alliberació del principi actiu en la resina depèn de la substitució del principi actiu per altres grups iònics de la mateixa càrrega (veure figura 25). La velocitat d'alliberació del principi actiu depèn de la força iònica (Na^+ o K^+ per principis actius catiónics, o Cl^- per principis actius aniònics), i de l'àrea de superfície de la resina iònica (14).

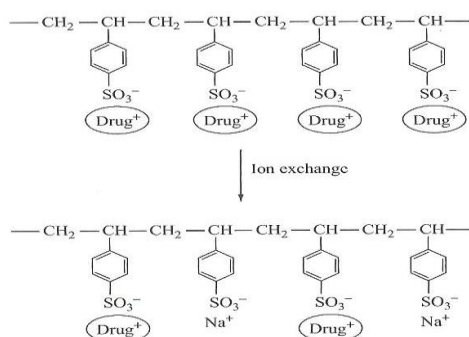


Figura 25. Resina d'intercanvi iònic (14).

2.2.3.6 Sistemes de retenció a l'estómac

Els avantatges d'aquests sistemes són la menor variabilitat en l'alliberació del fàrmac, presenten acció local i una major biodisponibilitat pels fàrmacs amb una finestra d'absorció restringida en el tub digestiu (13).

Els mètodes per aconseguir la retenció gàstrica són:

- Afegir excipients que disminueixen el temps de buidat gàstric.
- Utilitzar excipients d'alta densitat: les partícules d'alta densitat ($> 2,5\text{g/cm}^3$) tenen un temps de permanència gàstrica més prolongat. Això es pot aconseguir afegint excipients com el sulfat de bari.
- Modificar la mida o la forma del sistema d'administració mitjançant làmines polimèriques desplegable o unitats polimèriques per evitar el pas cap a l'esfinter pilòric.

- Usar sistemes bioadhesius. S'han utilitzat sistemes que s'adhereixen a superfícies com les mucoses. L'inconvenient és que es poden originar concentracions locals elevades de fàrmac i, en segon lloc, la renovació constant de la mucosa pot provocar el despreniment del sistema d'administració.
- Usar formes farmacèutiques flotants. Aquests sistemes eviten el buidat gàstric al flotar en el contingut gàstric. No han d'alterar la velocitat de buidat gàstric intrínseca de l'estómac i la seva gravetat específica ha de ser inferior a la del contingut gàstric.

2.2.4 Formes farmacèutiques d'alliberació modificada segons la cinètica de dissolució

El concepte d'alliberació modificada és extremadament ampli, ja que fa referència a l'aplicació d'un procés tecnològic a una substància química definida per modificar la seva interacció amb la finalitat de controlar el lloc, el moment, la durada o la magnitud de la seva acció. L'estat actual de la tècnica permet modificar i controlar l'alliberació de principis actius medicamentosos per qualsevol de les vies d'administració, sent la via oral, la transdèrmica i la parenteral subcutània les que han tingut major èxit terapèutic. La via d'administració oral continua sent la més utilitzada i és per aquest motiu que es on els investigadors concentren més esforços per obtenir noves formes farmacèutiques d'alliberació modificada en el tracte gastrointestinal (17).

Les formes farmacèutiques d'alliberació modificada sovint s'han descrit en la bibliografia sota la terminologia de formes retardades. Aquesta terminologia és inapropiada, ja que les formes d'alliberació modificada no només estan destinades a retardar l'efecte terapèutic del principi actiu, sinó també a prolongar-ne la seva acció. En efecte, l'alliberació modificada de fàrmacs en el tracte digestiu implica un subministrament de fàrmac en l'organisme mitjançant una forma farmacèutica amb un perfil d'alliberació concret, originat com a conseqüència d'un mecanisme conegut, el qual pot ser catalogat en una de les següents categories:

- Sistemes que alliberen el principi actiu durant un període prolongat de temps amb una cinètica previsible, amb l'objectiu de prolongar el temps en què s'obtenen uns nivells plasmàtics dins la zona terapèutica.

- Sistemes dissenyats per modificar la velocitat de trànsit de la forma farmacèutica al llarg del tracte digestiu i/o alliberar el principi actiu en una zona específica per obtenir un efecte local o sistèmic.

En la figura 26 es poden observar els diferents perfils de concentració plasmàtica obtinguts a partir de diferents tipus de formes farmacèutiques orals d'alliberació modificada. La terminologia utilitzada per definir les formes farmacèutiques orals d'alliberació modificada és àmplia i confusa. No obstant això, una classificació àmpliament utilitzada classifica les formes farmacèutiques d'alliberació modificada en formes farmacèutiques d'alliberació sostinguda, prolongada, repetida i retardada.

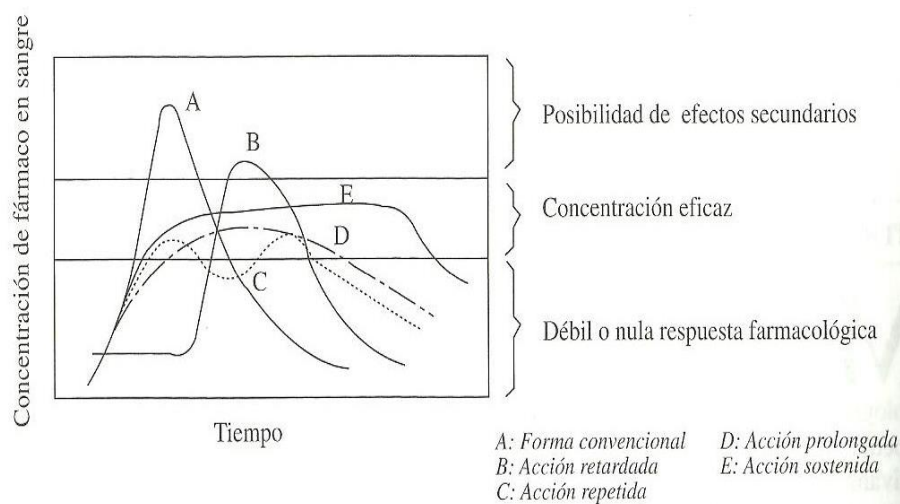


Figura 26. Formes farmacèutiques orals d'alliberació modificada (18).

2.2.4.1 Formes farmacèutiques d'alliberació sostinguda

Aquestes formes farmacèutiques alliberen inicialment la quantitat necessària de fàrmac per aconseguir tenir la resposta farmacològica desitjada de forma ràpida i, posteriorment, alliberen una quantitat adequada i constant amb l'objectiu que la velocitat d'absorció del fàrmac sigui igual a la velocitat d'eliminació durant un temps prolongat, normalment de 10 a 24 hores. Per tant, aquestes formes farmacèutiques presenten una cinètica d'ordre 0, amb la qual cosa s'aconsegueix que el nivell plasmàtic del fàrmac es mantingui constant. Un exemple d'aquests sistemes són els comprimits osmòtics (17).

2.2.4.2 Formes farmacèutiques d'alliberació prolongada

En aquestes formulacions el fàrmac s'allibera inicialment en la quantitat suficient per produir l'acció terapèutica, per després continuar alliberant el fàrmac de forma lenta però a una velocitat que no sempre és igual a la velocitat d'eliminació. És a dir, aquestes formes farmacèutiques presenten una alliberació lenta però no constant, observant un nivell plasmàtic que varia dins la zona terapèutica. Un exemple en serien els comprimits matricials, tant hidròfils com lipòfils (17).

2.2.4.3 Formes farmacèutiques d'alliberació repetida

Són les formes farmacèutiques que inicialment proporcionen una dosi simple de fàrmac i a un temps posterior alliberen una dosi semblant; en l'interval de temps entre l'alliberació d'una dosi i de l'altra, no existeix alliberació de principi actiu. Es tracta d'alliberar el fàrmac en dues o més dosis iguals espaiades en el temps. Un exemple d'aquest tipus és la introducció de diferents pellets en una càpsula dura de gelatina, de manera que els diferents tipus de pellets disgreguen a temps diferents una vegada sigui administrada la càpsula. Un altre exemple són els comprimits amb dues dosis, una primera dosi que estaria en una pel·lícula gastro-soluble, i una segona dosi en el nucli, envoltats per una pel·lícula gastro-resistent, on la primera dosi seria alliberada a l'estómac i la segona dosi del nucli s'alliberaria a l'intestí prim (17).

2.2.4.4 Formes farmacèutiques d'alliberació retardada

Aquestes formes farmacèutiques alliberen el principi actiu després d'haver passat un temps de latència, per tant, no s'obtenen nivells plasmàtics de fàrmac fins que la forma farmacèutica es troba en la zona del tracte digestiu a on es desitja que s'activi el sistema. Un exemple el constitueixen els comprimits gastro-resistents i els sistemes colònics (17).

2.3 FORMES FARMACÈUTIQUES D'ALLIBERACIÓ MODIFICADA DE CAPTOPRIL

El desenvolupament de formes farmacèutiques d'alliberació modificada de captopril presenta l'inconvenient que és inestable al pH bàsic intestinal i la seva biodisponibilitat es veu disminuïda en presència d'aliments (19).

El captopril és fàcilment soluble en aigua de tal manera que és difícil que s'alliberi de forma controlada, podent presentar el fenomen de *burst* i *dose dumping*, on la major part del contingut és alliberat ràpidament podent provocar efectes indesitjats.

El desenvolupament d'una forma farmacèutica oral de captopril en una dosi diària seria una millora important pel pacient, millorant el compliment terapèutic i minimitzant els efectes secundaris com a conseqüència d'una reducció de les fluctuacions de les concentracions plasmàtiques, especialment en teràpia crònica.

2.3.1 Disseny de formes farmacèutiques d'alliberació modificada de captopril

S'ha fet una recerca dels intents que diferents autors han fet per desenvolupar formes farmacèutiques d'alliberació controlada de captopril, si bé encara no hi ha cap medicament en el mercat amb aquestes característiques. Seguidament, s'expliquen les diferents estratègies desenvolupades per assolir una forma farmacèutica d'alliberació modificada de captopril.

2.3.1.1 Sistemes reservori

El recobriment és una tècnica clàssica per controlar l'alliberació de principi actiu, on el fàrmac ha de travessar una o diferents barreres per entrar en contacte amb el medi fisiològic. Aquestes barreres estan formades principalment per polímers hidrofòbics o hidròfils.

La patent US 5158777 (20) descriu un sistema on el captopril es troba en la pel·lícula de recobriment i en el nucli del comprimit, produint-se una alliberació modificada de captopril en el nucli i una alliberació immediata en la capa de recobriment. Per millorar l'estabilitat del captopril es fa servir una combinació d'antioxidants i quelant; àcid ascòrbic, ascorbat sòdic i EDTA disòdic. La fórmula unitària es detalla en la taula 7.

<u>Composition of the core tablets</u>	
Captopril	25 mg.
Disodium edetate	22 mg.
Ascorbic acid	125 mg.
Sodium ascorbate	18 mg.
Microcrystalline cellulose	50 mg.
Stearic acid	3 mg.
Cornstarch	20 mg.
<u>Composition of interior coating</u>	
Methacrylic acid copolymer*	40 mg.
Acetyltri-n-butyl citrate	10 mg.
Talc	10 mg.
<u>Composition of overcoat</u>	
Captopril	25 mg.
Hydroxypropylcellulose	15 mg.

*El copolímer d'àcid metacrílic pot ser Eudragit L o bé Eudragit RS.

Taula 7. Composició unitària dels comprimits recoberts SR de captopril (20).

El procés de fabricació consta en mesclar els components del nucli en un espai de temps de 5 minuts i, posteriorment, es comprimeix la mescla obtinguda. Els nuclis es recobreixen amb una mescla de copolímer d'àcid metacrílic i acetiltri-n-butil citrat, dissolts en acetona i isopropanol (6:4). El copolímer d'àcid metacrílic pot ser un polímer entèric (Eudragit L), el qual és insoluble a valors de pH < 5, o bé un polímer permeable a l'aigua (Eudragit RS), el qual retarda l'alliberació de captopril. Després es recobreix amb una pel·lícula d'alliberació immediata formada per hidroxipropilcel·lulosa i captopril dissolts prèviament en metanol.

El mateix autor descriu una formulació amb el mateix objectiu funcional però amb dosi de captopril i forma farmacèutica diferents (20). La composició unitària es detalla en la taula 8.

<u>Composition of the beads</u>	
Captopril	60 mg.
Disodium edetate	45 mg.
Ascorbic acid	330 mg.
Sodium ascorbate	24 mg.
Avicel® RC 581 (contains 11% by weight of sodium carboxymethylcellulose and 89% by weight of microcrystalline cellulose)	65 mg.
<u>Composition of the enteric or delayed release coating</u>	
Methacrylic acid copolymer*	120 mg.
Acetyltri-n-butyl citrate	30 mg.
Talc	30 mg.
<u>Composition of powder mixture</u>	
Captopril	40 mg.
Microcrystalline cellulose	150 mg.
Cornstarch	10 mg.
Stearic acid	6 mg.

Taula 8. Composició unitària de comprimits recoberts SR de captopril a partir de pellets (20).

El procés de fabricació consisteix en afegir la quantitat suficient d'aigua en una mescla obtinguda de captopril, EDTA, ascorbat sòdic, àcid ascòrbic, i Avicel® RC 581.

Mitjançant la tècnica d'extrusió – esferonització s'obtenen unes esferes que posteriorment es recobreixen amb una pel·lícula de copolímer d'àcid metacrílic (Eudragit L o bé Eudragit RS) en el llit fluid. Les esferes recobertes obtingudes es barregen amb una mescla de captopril, cel·lulosa microcristal·lina, midó de blat, i àcid esteàric. El producte obtingut es comprimeix en una màquina de compressió rotatòria. L'autor (20) també descriu una formulació en què les esferes són obtingudes pel mateix procés de fabricació d'extrusió – esferonització explicat anteriorment. La composició es detalla en la taula 9.

<u>Composition of the beads to be coated</u>	
Captopril	50 mg.
Disodium edetate	45 mg.
Ascorbic acid	121 mg.
Sodium ascorbate	9 mg.
Avicel ® RC 581	60 mg.
<u>Composition of the enteric or delayed release coating</u>	
Methacrylic acid copolymer*	60 mg.
Acetyltri-n-butyl citrate	15 mg.
Talc	15 mg.
<u>Composition of uncoated core beads</u>	
Captopril	50 mg.
Lactose	37 mg.
Microcrystalline cellulose	80 mg.
Citric acid	18 mg.

Taula 9. Composició unitària de càpsules amb dos tipus de pellets de captopril (20).

Finalment, s'omple en càpsules dures de gelatina una mescla d'esferes recobertes i d'esferes no recobertes.

Les 3 formulacions explicades pel mateix autor (20) no presenten dades ni *in vivo* ni *in vitro* de la cinètica de dissolució i no es troben comercialitzades a cap part del món, la qual cosa fa sospitar que no va assolir l'objectiu previst.

2.3.1.2 Sistemes matricials

Un estudi (21) demostra com un comprimit de captopril, chitosan, lactosa, i estearat de magnesi presenta una alliberació d'ordre 0 durant 8 hores en medis de pH àcid i neutre, ja que el complex modulador de la velocitat de dissolució que constitueix el captopril amb el chitosan es forma en aquest interval de pH. La composició unitària i els percentatges dels components es mostren a la taula 10.

Ingredient	Amount (mg)	Weight Percent
1-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline (captopril)	100.0	47.40
poly[(1→4)-2-amino-2-deoxy-β-D-glucose] (chitosan) (90% deacetylation)	100.0	47.40
Lactose	10.0	4.73
Magnesium Stearate (lubricant)	1.0	0.47

Taula 10. Composició unitària de comprimits matricials de captopril (21).

El procés consisteix en polvoritzar el chitosan en un molí. Posteriorment, es mescla amb el captopril 15 minuts, després amb la resta de components, i, finalment, es comprimeix la mescla obtinguda.

En un altre estudi, s'analitza la velocitat de dissolució de captopril en diferents granulats (22) amb les composicions que es detallen en la taula 11.

Components	Formulació 1 (g)	Formulació 2 (g)	Formulació 3 (g)
Captopril	150	150	150
Lactosa monohidrat	25	25	25
Cel·lulosa microcristal·lina PH 101	25	25	25
Etilcel·lulosa (Ethocel 10STD)	60	50	-
Metilcel·lulosa (15 PR)	-	10	-
Polivinilpirrolidona	-	-	2
Etanol 90%	540	540	100

Taula 11. Composició unitària de granulats matricials de captopril (22).

El procés es basa en una granulació en el llit fluid, on es granulen els components amb una solució d'etilcel·lulosa i metilcel·lulosa, etilcel·lulosa, o polivinilpirrolidona, prèviament dissolts en etanol 90%. En l'assaig de dissolució *in vitro* s'utilitza el mètode de la USP, on el medi de dissolució és una solució reguladora de fosfat 0,05N a pH 7.0, amb una velocitat de 50 rpm a 37 °C. Els resultats analítics dels perfils de dissolució es mostren en la figura 27.

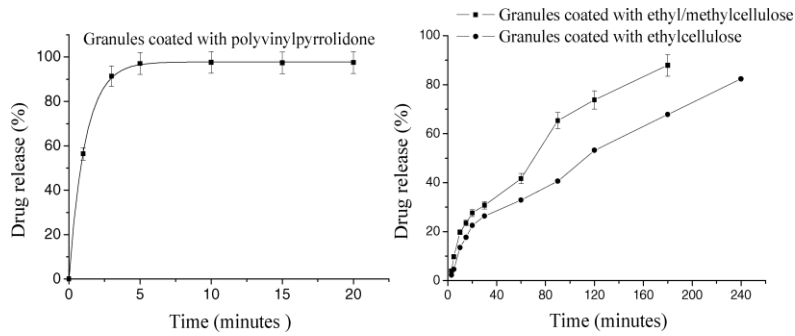


Figura 27. Assaig de dissolució *in vitro* dels granulats matricials de captopril (22).

El granulat de captopril formulat amb etilcel·lulosa com a modulador de la velocitat de dissolució és el que presenta una disminució més elevada de la velocitat de dissolució *in vitro*, si bé a les 4 hores ja es troba dissolt en el medi més del 80% de captopril. En aquests granulats s'estudia la influència del procés de fabricació en la forma cristal·lina del captopril mitjançant la tècnica de raigs X (22). El granulat recobert amb PVP, i el granulat recobert amb etilcel·lulosa i metilcel·lulosa, presenten una disminució dels pics característics del captopril en comparació amb el granulat recobert amb etilcel·lulosa (veure figura 28).

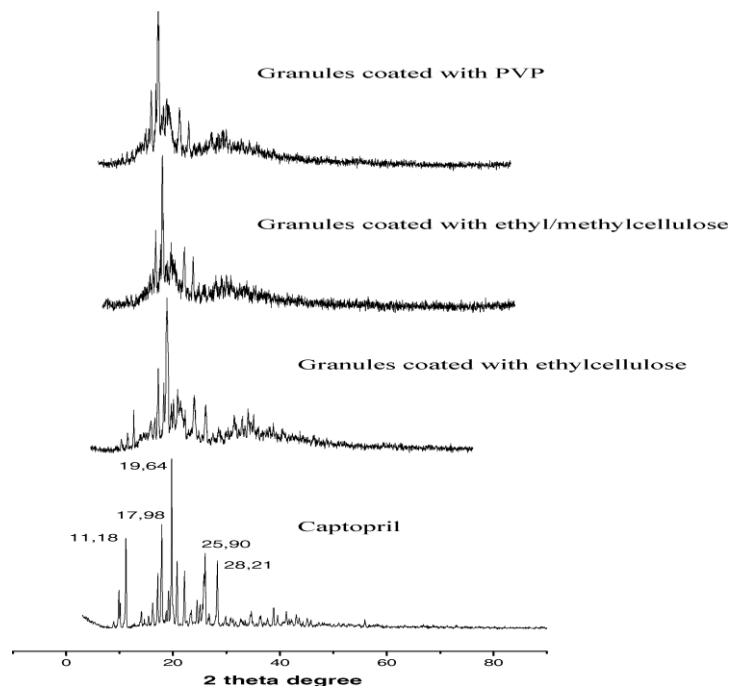


Figura 28. Difracció de Raigs X del captopril en els diferents granulats (22).

Amb aquests granulats es va fer un estudi *in vivo* en rates, i s'observa que el granulat d'etilcel·lulosa és el que presenta una inhibició més prolongada de l'enzim ECA, com es mostra en la figura 29.

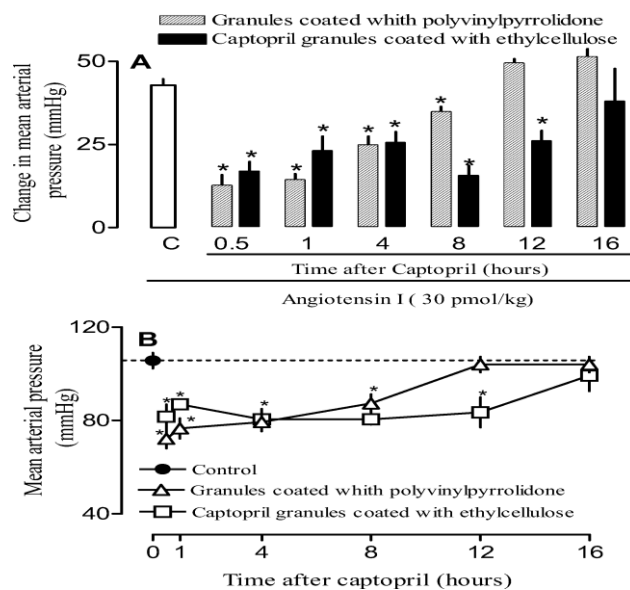


Figura 29. Inhibició de l'enzim ECA després d'administrar grànuls d'alliberació modificada de captopril en model animal (rates) (22).

Alguns autors (23) destaquen que l'ús de polímers hidròfobs presenta més avantatges respecte els hidròfils, ja que són més estables a les variacions de pH. Així estudien el Compritol® ATO 888 (Gliceril behenate), un excipient cerós d'ús recent amb un punt de fusió baix per controlar la velocitat d'alliberació de captopril afegint mentol a la barreja. La presència de traces de mentol podria millorar la biodisponibilitat oral del captopril, ja que aquest excipient millora la permeabilitat intestinal (23).

El procés consisteix en dissoldre el captopril en una mescla eutèctica a parts iguals de càmfora i mentol per tal d'obtenir una distribució homogènia de captopril dins la matriu. Posteriorment, s'afegeix la solució de Captopril (175 mg/ml, 60 ± 2 °C) amb agitació constant al Compritol® ATO 888 prèviament fos a 70 ± 2 °C. La mescla es refreda lentament fins a temperatura ambient. Després la mescla es granula per un tamís de 850 μm i, posteriorment, els grànuls es tornen a escalfar a 50 ± 2 °C fins que l'olor de la càmfora i del mentol desapareix. S'addiciona Cab-O-Sil M5 i etilcel·lulosa en la fracció extragranular i finalment es comprimeix la mescla.

En un altre estudi es realitzen 16 lots de prova, variant les proporcions de Compritol® ATO 888 i etilcel·lulosa. Les 16 formulacions presenten uns valors $t_{80\%}$ de captopril que oscil·len entre 280 i 705 minuts (23). L'assaig de dissolució *in vitro* es realitza durant 12 hores en un medi de dissolució 0,1N HCl en un pH de 1,2, a 50 rpm i a $37 \pm 0,5$ °C.

A les 2 hores es canvia el medi de dissolució per una solució reguladora de pH 6,8, a 50 rpm i a $37 \pm 0,5$ °C.

En un estudi (24) es formulen comprimits d'alliberació modificada de captopril. El procés consisteix en mesclar 400 g de lactosa o de fosfat dicàlcic amb o sense HPMC. Després la mescla es granula amb una solució aquosa d'etilcel·lulosa. La composició dels granulats es detalla en la taula 12.

Formulations of lactose and dicalcium phosphate (DCP) granules

Rx of Lactose	L1	L2	L3	L4	L5	L6				
% of EC ^a	1%	3%	1%	3%	5%	10%				
% of HPMC ^b	-	-	2%	2%	2%	2%				
H ₂ O ^c (g)	50	50	50	50	50	50				
Rx of DCP	DCP1	DCP2	DCP3	DCP4	DCP5	DCP6	DCP7	DCP8	DCP9	
% of EC ^a	1%	1%	1%	1%	3%	3%	5%	10%	10%	
% of HPMC ^b	2%	2%	4%	4%	2%	4%	-	-	-	
H ₂ O ^c (g)	70	90	70	90	90	90	90	90	70	

^a% of w/w of Ethylcellulose (EC) in lactose or dicalcium phosphate; ^b% w/w of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in lactose or dicalcium phosphate; ^ctotal weight of water in 400 g lactose or dicalcium phosphate

Taula 12. Composició dels granulats per a fer comprimits d'alliberació prolongada de captopril (24).

Posteriorment, es mescla un 25% p/p de captopril (50 mg) i un 1% de talc p/p amb el granulat obtingut i es comprimeix la mescla final.

Per l'assaig de dissolució s'utilitza el mètode de pales de la USP en un medi de dissolució de pH 1,2 a 37 °C, a una velocitat d'agitació de 50 rpm. Els resultats es mostren en la figura 30.

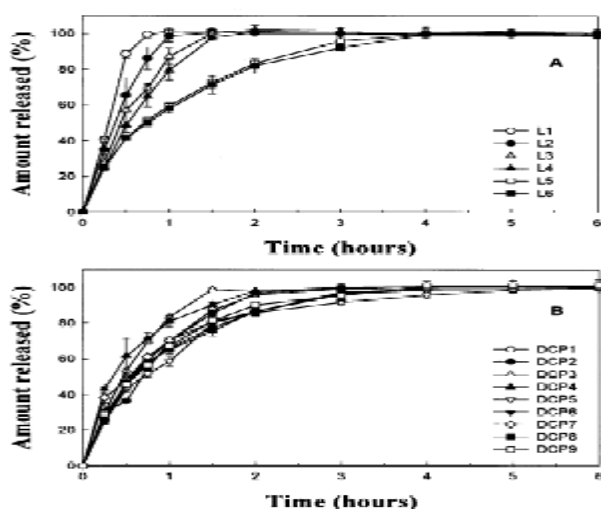


Figura 30. Perfils de dissolució dels comprimits de captopril fets amb granulats de lactosa i fosfat dicàlcic (24).

Els comprimits matricials de fosfat dicàlcic no presenten diferències en l'assaig de dissolució. En canvi els comprimits de lactosa presenten diferències entre les diferents formulacions ja que la lactosa és més hidròfila que el fosfat càlcic.

Amb algunes d'aquestes formulacions es va realitzar un estudi *in vivo* (24) en 8 voluntaris entre 21 i 25 anys amb un pes corporal de 60 a 75 kg. Els voluntaris van passar en dejú tota la nit i les 4 hores després de l'administració. Per l'estudi es van seleccionar les formulacions L1, L4, L6 i Capoten® (producte de referència d'alliberació immediata). Els perfils de dissolució *in vitro* d'aquestes formulacions es mostren en la figura 31.

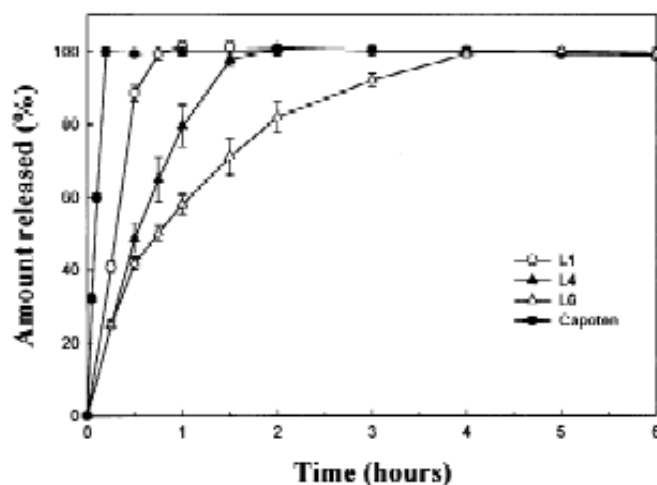


Figura 31. Perfils de dissolució *in vitro* de les formulacions L1, L4, L6 vs Capoten® (24).

La formulació L6 és la que presenta una alliberació més prolongada *in vitro* que la resta de formulacions. El capoten® presenta una alliberació immediata.

El perfil de les concentracions plasmàtiques de les 4 formulacions després de l'administració oral de captopril es mostra en la figura 32.

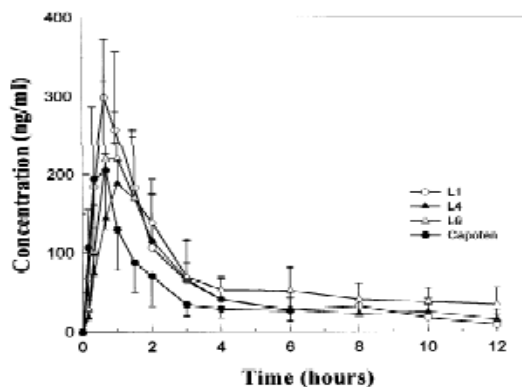


Figura 32. Perfils plasmàtics dels comprimits matricials i del Capoten® (24).

La concentració plasmàtica de Capoten ® és insignificant a les 6 hores després de l'administració, en canvi les formulacions L4 i L6 presenten una concentració de 20-50 ng · ml⁻¹ a les 12 hores. Els paràmetres farmacocinètics es detallen a la taula 13.

Formulacions	Paràmetres farmacocinètics			
	AUC total (µg·h·ml ⁻¹)	Tmax (hores)	Cmax (µg·ml ⁻¹)	Biodisponibilitat relativa*
L1	0.619 ± 0.201 (50 mg)	0.750 ± 0.144	-	77.57 %
L4	-	1.083 ± 0.263	0.222	75.80 %
L6	0.737 ± 0.222 (50 mg)	0.979 ± 0.241	0.331 ± 0.023	92.36 %
Capoten ®	0.399 ± 0.115 (25 mg)	0.501 ± 0.166	0.234	-

*Es calcula en base a la biodisponibilitat del producte de referència (capoten ®).

Taula 13. Paràmetres farmacocinètics de les formulacions estudiades (24).

Els comprimits matricials mostren una alliberació prolongada *in vivo*. No obstant això, el producte d'alliberació immediata presenta una biodisponibilitat més elevada en comparació amb els sistemes matricials. Una possible explicació seria la inestabilitat del captopril a l'intestí distal i al colon.

L'autor (24) recomana augmentar la quantitat de polímer hidrofòbic per tal d'aconseguir una alliberació més eficaç.

Seta i col.(25) van desenvolupar un sistema de comprimits d'alliberació prolongada de captopril. Prèviament al seu desenvolupament, van estudiar les característiques fisicoquímiques, les característiques farmacocinètiques i l'absorció en el tracte gastrointestinal del captopril. Les característiques fisicoquímiques es mostren en la taula 14.

Physicochemical characteristics of captopril

pK _a ^a	3.64 (-COOH)	
Solubility at 37 °C	118 mg/ml (JP 1st fluid)	
	125 mg/ml (Water, pH 1.9)	
Partition coefficient (K) (at 37 °C; n-octanol/water)	pH	K ^b
	2.0	0.19
	3.0	0.17
	4.0	0.03
	7.4	0.01
Stability at 37 °C (initial conc. 0.1 mg/ml)	pH	k ^c (h ⁻¹)
	1.2	-
	2.0	7.0 × 10 ⁻⁵
	3.0	9.3 × 10 ⁻⁵
	4.0	4.1 × 10 ⁻⁴
	5.0	4.5 × 10 ⁻⁴
	6.0	1.5 × 10 ⁻³
	6.8	3.1 × 10 ⁻³
	7.0	4.2 × 10 ⁻³
8.0	4.9 × 10 ⁻³	

^a Potentiometric titration method (0.01 M, at 25 °C).

^b K = C_{n-octanol} / C_{water}

^c Pseudo-first-order rate constant for captopril degradation.

Taula 14. Característiques fisicoquímiques del captopril (25).

L'absorció del captopril s'ha estudiat en 8 gossos entre 8 i 13 kg, els quals han estat en dejú 18 hores abans de l'experiment. Es dissenya un *loop* a la regió de l'estómac i a la part superior i inferior de l'intestí prim. Posteriorment, s'introdueix una solució aquosa de 2,5 ml de captopril (10 mg/ml) a cada *loop* i, finalment, es treuen mostres plasmàtiques de cada *loop* a diferents intervals de temps. Les concentracions plasmàtiques es detallen en la figura 33.

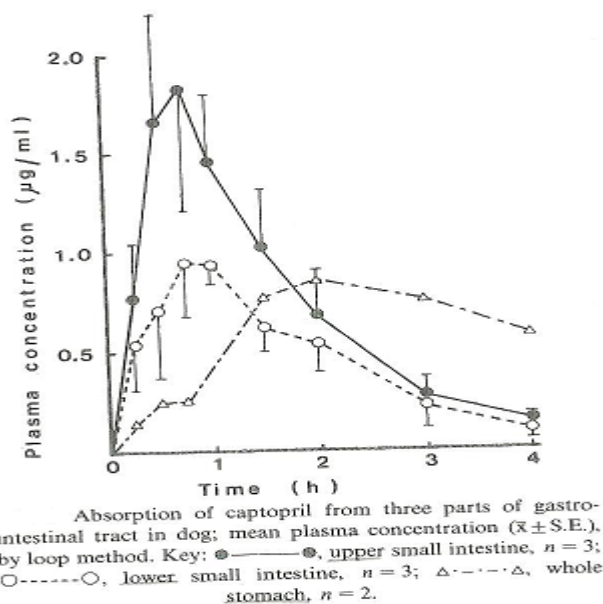


Figura 33. Concentracions plasmàtiques de captopril en el tracte gastrointestinal en model animal (gos) (25).

La part superior de l'intestí prim és la zona del tracte gastrointestinal on el captopril presenta la màxima absorció. El captopril s'absorbeix a la part inferior de l'intestí prim amb menys proporció. A l'estómac s'hi produeix una absorció retardada.

El transport de captopril a través de la capa lipídica de la membrana de les cèl·lules limita l'absorció (25). No obstant això, la ràpida i suficient absorció de captopril després d'una administració oral en comprimits convencionals suggereix que encara que el coeficient de partició sigui baix, no representa un problema pel procés d'absorció. Com a conseqüència de que la velocitat de degradació del captopril augmenta amb el pH, se'n pot deduir que el captopril és menys estable a l'intestí que a l'estómac.

Els paràmetres farmacocinètics del captopril en humans i en gossos es resumeixen en la taula 15. Els paràmetres es calculen en base a un model monocompartimental,

determinant les concentracions plasmàtiques després de l'administració per via oral de comprimits convencionals que contenen 25 mg captopril.

Pharmacokinetic parameters of captopril (mean \pm S.E.)

	Dose 100 mg/body: fasting condition						
	K_a (h ⁻¹)	K_e (h ⁻¹)	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} (h)	Absorption lag (h)	AUC_0^6 (μ g · h/ml)
Human	5.3 \pm 0.7	1.4 \pm 0.1	0.53 \pm 0.04	0.933 \pm 0.156	0.70 \pm 0.12	0.34 \pm 0.10	1.083 \pm 0.093
Dog	3.7 \pm 0.4	1.5 \pm 0.1	0.47 \pm 0.04	6.94 \pm 0.085	0.72 \pm 0.08	0.24 \pm 0.02	8.40 \pm 0.70

K_a = absorption rate constant; K_e = elimination rate constant; $T_{1/2}$ = biological half-life; C_{max} = maximum plasma concentration; T_{max} = time to reach maximum concentration.

Taula 15. Característiques farmacocinètiques del captopril (25).

Els valors dels temps de semivida ($t_{1/2}$) i el t_{max} són baixos tant en humans com en gossos, això indica que el captopril es distribueix ràpidament a la circulació sistèmica i també s'elimina ràpidament del compartiment central. La diferència que existeix entre els paràmetres de l'home i del gos és mínima, a excepció del C_{max} i de la AUC.

La ingesta d'aliments disminueix la biodisponibilitat del captopril, com es pot observar a la taula 16.

Influence of food intake on bioavailability of captopril

Dose (mg/body)	Condition	AUC (μ g · h/ml) (mean \pm S.E.)	Ratio $AUC_{n.f.}/AUC_f$
100 ^a	Non-fasting	3.57 \pm 0.27	0.42
	Fasting	8.43 \pm 0.59	
25 ^b	Non-fasting	0.71 \pm 0.05	0.39
	Fasting	1.81 \pm 0.16	

^a n = 6, cross-over; ^b n = 8, cross-over: beagles, $AUC_{n.f.}$ = AUC of non-fasting condition (0–6 h); AUC_f = AUC of fasting condition (0–6 h).

Taula 16. Biodisponibilitat del captopril en dejú i en presència d'aliments (25).

Per entendre la relació entre la velocitat de dissolució i l'absorció, es van dissenyar uns comprimits d'alliberació modificada amb diferents perfils de dissolució *in vitro*. Aquests comprimits consten d'un nucli de captopril que conté el captopril i un polímer soluble en aigua, i d'una capa insoluble que envolta el nucli. Els comprimits d'alliberació modificada C i D són bicapa. La composició unitària es mostra en la taula 17.

Composition of captopril modified release tablet

		mg/tablet							
		A		B		C		D	
						1st layer	2nd layer	1st layer	2nd layer
Core tablet	Captopril	25	25	5	20	7	18		
	Lactose	71	106	43	28	60.2	40.8		
	Hydroxypropyl-cellulose	100	65	50	50	70	-		
	Magnesium stearate	4	4	2	2	2.8	1.2		
	sum of core tablet	200	200		200		200		
Insoluble layer	Ethyl cellulose	270	270		270		270		
	Carnauba wax	30	30		30		30		
Total		500	500		500		500		

Taula 17. Composició unitària dels comprimits d'alliberació modificada (25).

Es va estudiar la relació *in vitro* – *in vivo* dels comprimits A i B. L'assaig de dissolució es realitza a $37 \pm 0,5$ °C, a 100 rpm, a un pH de 6,8. Els resultats es mostren a la figura 34.

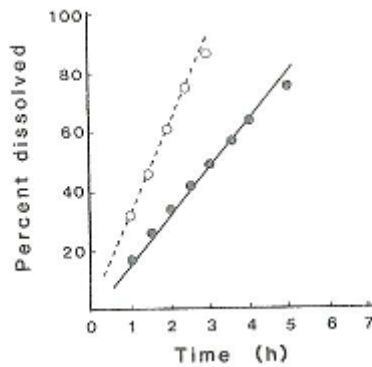
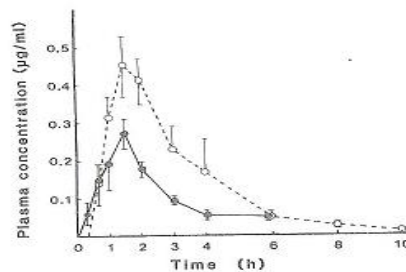


Figura 34. Assaig de dissolució dels comprimits B i A (Les rodones en negra corresponen als percentatges dels comprimits A, i les rodones blanques corresponen als percentatges dels comprimits B) (25).

L'estudi *in vivo* es va fer en gossos. Es va observar que no hi ha havia prolongació de la concentració plasmàtica entre els comprimits (veure figura 35).



Captopril plasma concentration after oral administration of modified release tablet A (●—●) and B (○- - -○); mean of 6 beagles ($\bar{x} \pm S.E.$), dose 50 mg, under fasting conditions.

Figura 35. Concentracions plasmàtiques dels comprimits A i B (25).

Es van preparar els comprimits C i D per millorar la concentració plasmàtica en un interval de temps posterior a les 3 hores després de l'administració. Els perfils de dissolució *in vitro* i les concentracions plasmàtiques *in vivo* es mostren en les figures 36 i 37, respectivament. Les metodologies analítiques són les mateixes que les utilitzades en els comprimits A i B.

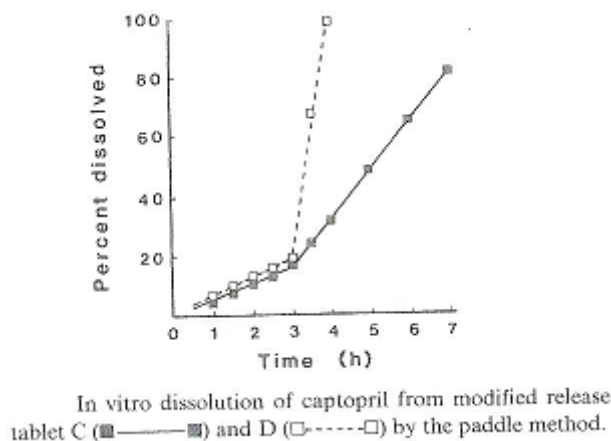


Figura 36. Assaig de dissolució dels comprimits C i D (25).

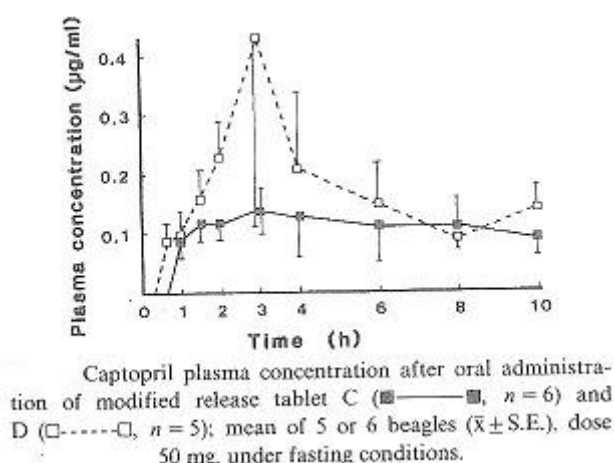


Figura 37. Concentracions plasmàtiques de captopril dels comprimits C i D (25).

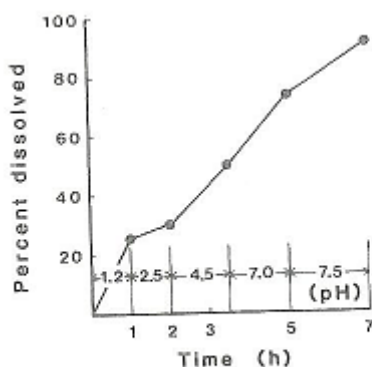
L'absorció del captopril es veu disminuïda després de 3 hores de l'administració del comprimit. Les AUC plasmàtiques es mostren a la taula 18.

Comprimit	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
A	$0,64 \pm 0,09$
B	$1,35 \pm 0,19$
C	$1,05 \pm 0,50$
D	$1,69 \pm 0,59$
Comprimits convencionals	[3,36 - 4,04]

Taula 18. AUC plasmàtiques (25).

Les AUC obtingudes dels comprimits A, B, C i D, són inferiors a la AUC del comprimit convencional.

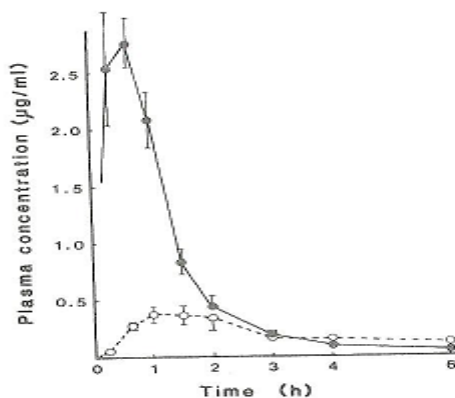
En el mateix article (25) es formulen uns grànuls d'alliberació controlada. Els grànuls estan formats per una mescla de 200 g de captopril, 500 g de cel·lulosa microcristal·lina i 260 g de lactosa. Posteriorment es granula amb una solució aquosa d'hidroxiopropilcel·lulosa (5 % p/p). Els grànuls obtinguts es recobreixen amb una solució d'alcohol estearílic (4,5 % p/p), oli de castor hidrogenat (5% p/p), i monoestearat de sorbitan (0,5% p/p), dissolts en metanol – cloroform (2:8 p/p). L'assaig de dissolució es realitza a 20 rpm a $37 \pm 0,5$ °C. Els resultats de l'assaig es detallen a la figura 38.



In vitro dissolution of captopril from coated slow-release granules by the rotating bottle method.

Figura 38. Assaig de dissolució dels grànuls d'alliberació modificada (25).

El perfil d'alliberació segueix una cinètica d'ordre 0, i no menys del 90% del captopril és alliberat a les 7 hores. A la figura 39 es mostren els nivells plasmàtics *in vivo* en gossos en estat de dejú.



Captopril plasma concentration after oral administration of coated slow-release granules (○-----○) and conventional tablets (●-----●); mean of 6 beagles ($\bar{x} \pm S.E.$), dose 50 mg, under fasting conditions.

Figura 39. Concentració plasmàtica del captopril (25).

La AUC_{0-6h} va ser de $1,23 \pm 0,22 \mu\text{g}\cdot\text{h} / \text{ml}$ en els grànuls d'alliberació lenta, mentre que la AUC_{0-6h} dels comprimits convencionals va ser de $3,76 \pm 0,50 \mu\text{g}\cdot\text{h} / \text{ml}$. Aquesta diferència dels valors pot ser deguda a la existència d'imperficcions en l'alliberació dels grànuls de captopril en el tracte gastrointestinal. Una possible explicació seria la poca capacitat dels grànuls per mantenir nivells constants de captopril a la part inferior de l'intestí prim, o bé que una elevada velocitat de transició en el tracte gastrointestinal provoqués que els grànuls passessin la regió d'absorció massa ràpid.

El mateix autor formula grànuls entèrics de captopril (25). Els grànuls consten d'una mescla de 200 g de captopril (25 mg / composició unitària), 455 g de lactosa, 100 g de cel·lulosa microcristal·lina, i 200 g de carboximetilcel·lulosa càlcica. Es granula amb una solució de hidroxipropilcel·lulosa en aigua (7% p/p), i finalment els grànuls són recoberts amb una solució d'hidroxipropilmetilcel·lulosa ftalat (10 % p/p) dissolt en acetona – alcohol etílic (1:1 p/p). L'assaig de dissolució es realitza a $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ a 100 rpm en un pH de 1,2. Després de dues hores, el pH canvia a 6,8. L'assaig de dissolució i els nivells plasmàtics es mostren a les figures 40 i 41.

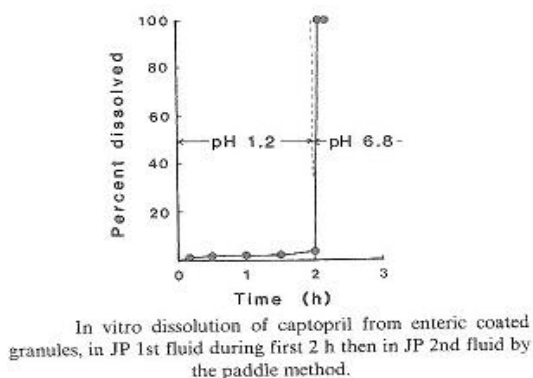


Figura 40. Assaig de dissolució dels grànuls entèrics de captopril (25).

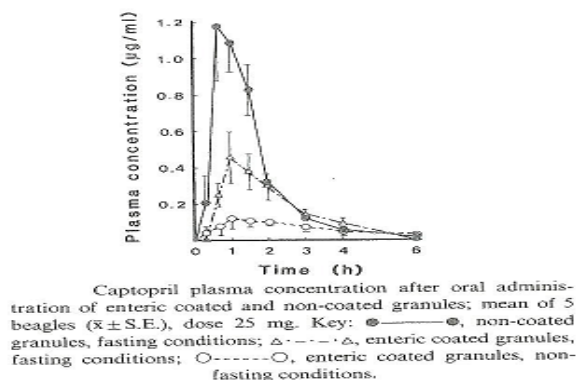


Figura 41. Concentracions plasmàtiques de captopril dels grànuls entèrics (25).

En els grànuls entèrics, el captopril és alliberat a la part superior de l'intestí prim. A priori, aquestes formulacions haurien de ser les idònies per aconseguir una alliberació eficaç de captopril, ja que en aquesta zona és on es produeix la màxima absorció. Els valors de la AUC en dejuni es mostren a la taula 19.

	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)
grànuls entèrics	0,99 \pm 0,18
grànuls no entèrics	1,72 \pm 0,34

Taula 19. Valors de la AUC dels grànuls en dejú (25).

En els grànuls entèrics, la quantitat de captopril és alta en la part superior de l'intestí prim, i com que no hi ha presència d'aliments, la biodisponibilitat hauria de ser igual a la dels grànuls no entèrics. No obstant això, en els grànuls entèrics la biodisponibilitat és més baixa que en els grànuls no entèrics, i això pot ser com a conseqüència de la inestabilitat *in vivo* del captopril en condicions neutres i alcalines del tracte gastrointestinal.

2.3.1.3 Microcàpsules

La viscositat i la concentració dels polímers modulen la velocitat d'alliberació del principi actiu (26).

Diferents graus d'etilcel·lulosa de diferent viscositat s'han fet servir per preparar microcàpsules de captopril. A partir dels grànuls formats s'obtenen comprimits que presenten una alliberació de captopril *in vitro* del 80-96 % del contingut en 12 hores. Es va concloure que amb aquest sistema d'alliberació modificada el captopril presenta una alliberació bifàsica, on inicialment es produeix una alliberació ràpida i posteriorment una alliberació prolongada (27).

2.3.1.4 Sistemes de matriu semisòlida

En un estudi (28) es dissenya un sistema d'alliberació modificada de captopril basat en una matriu semisòlida. En la formulació es fa servir glicèrids de polioxietilenglicol (Gelucires ®), un material semisòlid ambifílic inert capaç de formar micel·les. Està caracteritzat per 2 números, el primer fa referència al punt de fusió i el segon al n^oHLB. Com més alt sigui el n^oHLB, més ràpida serà la velocitat en què s'alliberarà el captopril.

Si el sistema de matriu presenta un punt de fusió més elevat, el sistema serà més estable i la velocitat de dissolució es veurà disminuïda.

El procés es basa en fondre el Gelucire(s) ® per sobre 10 - 15° C del punt de fusió. Posteriorment, s'afegeix el captopril amb agitació contínua i finalment s'omple en càpsules dures de gelatina. El contingut dins la càpsula es solidifica a temperatura ambient. La composició unitària de les diferents formulacions es detalla a la taula 20.

Composition of Formulations of Captopril/Gelucires ® (Total capsule weight is 610 mg)										
Example No. and Composition of Formulations expressed in milligrams/capsule										
Component	1	2	3	4	5	6	9	8	9	10
Captopril	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Gelucire 44/14	112	—	—	112	—	280	—	—	—	—
	(20%)*			(20%)		(50%)				
Gelucire 50/13	448	560	—	—	280	—	420	280	—	140
	(80%)	(100%)			(50%)		(75%)	(50%)		(25%)
Gelucire 48/09	—	—	560	448	280	280	—	—	—	—
			(100%)	(80%)	(50%)	(50%)				
Gelucire 53/10	—	—	—	—	—	—	140	280	560	420
							(25%)	(50%)	(100%)	(75%)
Total Weight (mg)	610	610	610	610	610	610	610	610	610	610
Calculated**	48.8/13.2	50/13	48/09	47.2/10.0	49/11.5	46/11.5	50.75/12.25	51.5/11.5	53/10	52.25/10.75

Taula 20. Composició unitària de les càpsules amb matriu semisòlida (28).

Els resultats analítics de l'assaig de dissolució es mostren a la taula 21. El medi de dissolució és amb HCl 0,1N a un pH = 1,2.

Summary of the Dissolution Parameters, T ₅₀ * and T ₉₀ *, of Different Captopril/Gelucires ® Prolonged Release Formulations in Simulated Gastric Fluid (0.1 N HCl, pH = 1.2)						
Formulation with Storage Time and Temperature	Dissolution Times					
	Basket 100 RPM		Basket 50 RPM		Basket 50 RPM	
	T ₅₀	T ₉₀	T ₅₀	T ₉₀	T ₅₀	T ₉₀
Example 1						
1 Day, RT**	—	—	226 min	690 min.	—	—
12 Days, RT	—	—	190 min.	600 min.	—	—
Example 2						
4 Days, RT	275 min.	680 min.	—	—	—	—
13 Days, RT	—	—	—	—	180 min	580 min.
25 Days, RT	—	—	250 min.	680 min.	—	—
Example 3						
3 Days, RT	675 min.	—	—	—	—	—
Example 4						
2 Days, RT	360 min.	1170 min.	—	—	—	—
6 Days, RT	—	—	—	—	330 min.	960 min.
Example 5						
1 Day, RT	325 min.	1040 min.	—	—	—	—
5 Days, RT	—	—	—	—	280 min.	800 min.
Example 6						
1 Day, RT	—	—	—	—	200 min.	85% at
Example 7						
1 Day, RT	—	—	280 min.	680 min.	200 min.	720 min.
4 days, RT	—	—	—	—	—	570 min.

Taula 21. Assaig de dissolució dels diferents sistemes de matriu semisòlida (28).

Summary of the Dissolution Parameters, T ₅₀ * and T ₉₀ *, of Different Captopril/ Gelucires® Prolonged Release Formulations in Simulated Gastric Fluid (0.1 N HCl, pH = 1.2)						
Formulation with Storage Time and Temperature	Dissolution Times					
	Basket 100 RPM		Basket 50 RPM		Basket 50 RPM	
	T ₅₀	T ₉₀	T ₅₀	T ₉₀	T ₅₀	T ₉₀
Example 8						
1 Day, RT	—	—	270 min.	670 min.	260 min.	750 min.
5 Days, RT	—	—	250 min.	720 min.	—	—
Example 9						
2 Days, RT	—	—	420 min.	1180 min.	480 min.	80% at 1200 min.
10 Days, RT	440 min.	1200 min.	—	—	—	—
Example 10						
3 Days, RT	—	—	410 min.	900 min.	350 min.	1200 min.
6 Days, RT	390 min.	960 min.	—	—	—	—

*Time needed for 50% and 90% of label drug released.
**Room temperature (23 ± 2° C.)

Taula 21 (cont.). Assaig de dissolució dels diferents sistemes de matriu semisòlida (28).

Amb els resultats obtinguts es conclou que el sistema de matriu semisòlida de Gelucire® proporciona un sistema d'alliberació modificada de captopril d'una única administració diària (28).

Seta i col. (25) descriuen un sistema de matriu semisòlida en el qual s'hi mesclen 45 g d'oli de soja amb 25 g de monoestearat de gliceril. Posteriorment la mescla s'escalfa a 70 °C, es refreda fins a temperatura ambient, i s'addiciona 5 g de captopril. La suspensió semisòlida obtinguda s'escalfa a 70 °C per omplir les càpsules dures de gelatina. L'assaig de dissolució es va realitzar a pH = 1,2 , a pH = 7,5, i amb aigua purificada. Els resultats obtinguts es mostren a la figura 42.

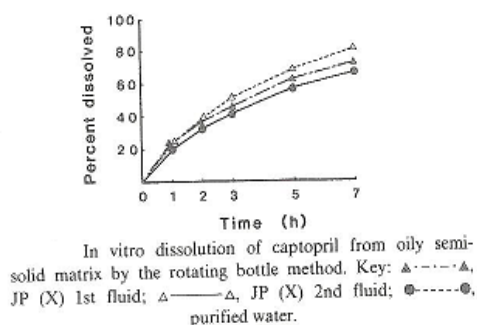


Figura 42 . Assaig de dissolució dels sistemes de matriu semisòlida (25).

Es va realitzar un estudi *in vivo* en gossos, en el que la forma farmacèutica es va administrar conjuntament amb els aliments. Les concentracions plasmàtiques després d'una administració oral d'una càpsula que conté 50 mg de captopril, es detallen a la figura 43.

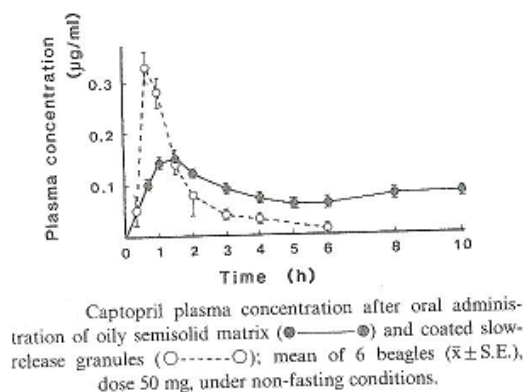


Figura 43. Concentracions plasmàtiques de captopril (25).

La AUC de les càpsules que contenen la matriu semisòlida va ser de $0,83 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{ml}$ (29). La matriu semisòlida s'adhereix a la superfície del tracte gastrointestinal provocant un augment del temps de permanència en la regió de màxima absorció. La base oliosa també proporciona una barrera contra els aliments augmentant la biodisponibilitat. No obstant això, l'absorció de captopril és la meitat que la dels comprimits convencionals en presència d'aliments ($\text{AUC} = 1,4 - 1,7 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{ml}$).

La presència d'aliments disminueix la biodisponibilitat del captopril (29). Això és degut a la formació d'un complex amb els aliments o amb les secrecions gastrointestinals i/o es degrada com a conseqüència d'un pH bàsic causat pels aliments o antiàcids.

El captopril és inestable en una solució que conté menjar per animals. Els resultats es detallen a la figura 44.

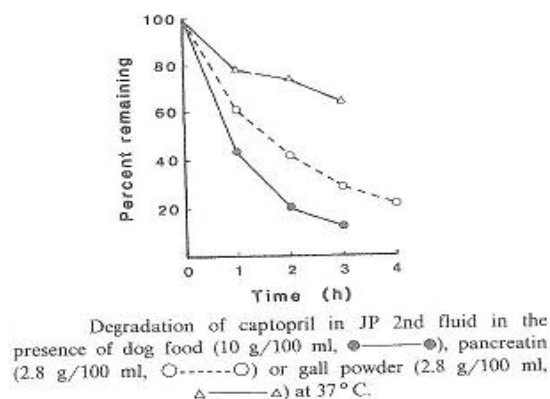


Figura 44. Estabilitat *in vitro* del captopril amb aliments (29).

Els resultats indiquen que el captopril és inestable en les 3 condicions. El captopril dissolt en la formulació pot ser degradat per enzims o bé per la formació d'un complex

amb les proteïnes dels aliments; en qualsevol cas, el captopril és inhibit pels components del menjar abans de ser absorbit.

La figura 45 mostra l'estabilitat del captopril en una solució que conté aliments en presència d'antioxidants.

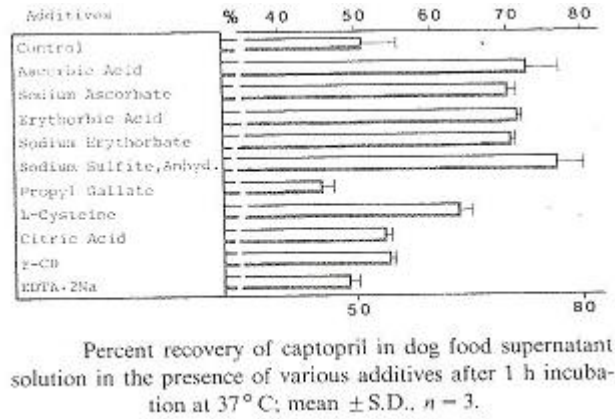


Figura 45. Percentatge de captopril en aliments en presència d'antioxidants (29).

Els antioxidants solubles en aigua mostren ser els més eficients. L'efecte estabilitzador de l'àcid ascòrbic es mostra en la figura 46.

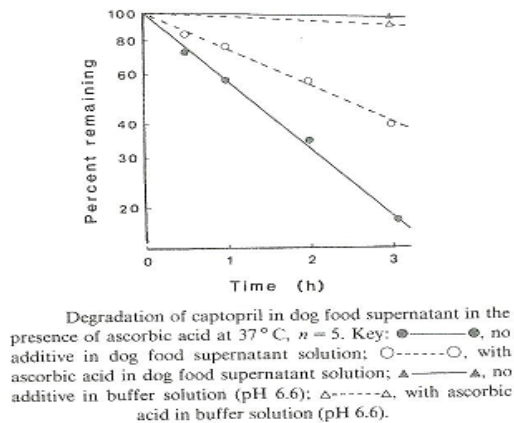


Figura 46. Estabilitat del captopril en presència d'àcid ascòrbic (29).

Amb els resultats obtinguts, s'afirma que l'addició de l'àcid ascòrbic a la solució de captopril que conté aliments millora la seva estabilitat. El mecanisme d'estabilització és incert, encara que la hipòtesis més versemblant és la inhibició que produeix l'àcid ascòrbic en la unió del grup SH del captopril amb els grups SH dels components dels aliments, ja que la unió dels grups SH és una reacció d'oxidació (29).

L'àcid ascòrbic es va afegir en el sistema matricial hidrofòbic descrit anteriorment, per estudiar la seva influència en la biodisponibilitat del captopril en gossos en presència d'aliments (veure figura 47).

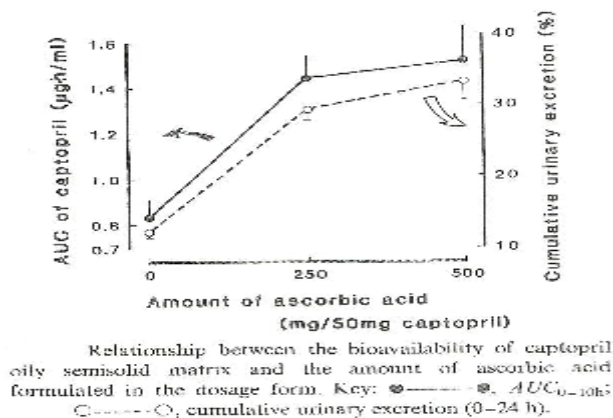
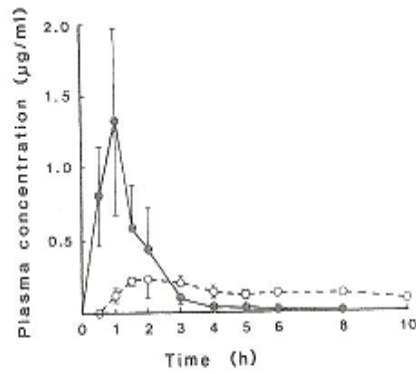


Figura 47. Influència de l'àcid ascòrbic en la biodisponibilitat del captopril (29).

Les formulacions tenien una dosi de 50 mg de captopril i un perfil de dissolució *in vitro* idèntic. La gràfica de la figura 47 indica que a dosis altes d'àcid ascòrbic millora la biodisponibilitat del captopril quan s'administra juntament amb aliments. Així mateix, s'observa que a partir de 250 mg d'àcid ascòrbic, l'augment en els valors de AUC no és tant significatiu.

Es va formular un sistema matricial (29) el qual estava format per 50 mg de captopril, 250 mg d'àcid ascòrbic, 350 mg d'oli de soja i 100 mg de monoestearat de gliceril. El procés de fabricació és idèntic al procés descrit en l'apartat anterior. Aquesta formulació juntament amb comprimits convencionals de captopril s'administren en gossos en presència d'aliments. Es mesuren les concentracions plasmàtiques de captopril i el percentatge d'inhibició de l'activitat ECA. Els resultats es detallen a la figura 48.

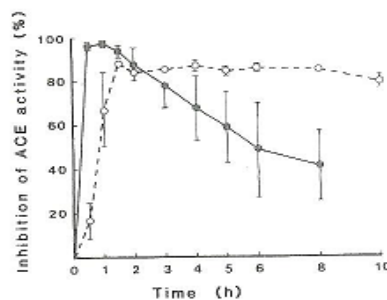


Plasma concentration of captopril after oral administration of conventional tablets (●—●) and oily semisolid matrix (○-----○) containing 50 mg of captopril in both formulations; mean of 3 beagles ($\bar{x} \pm S.E.$), under non-fasting conditions.

Figura 48. Concentracions plasmàtiques de captopril (29).

En els comprimits convencionals s'observa com la concentració plasmàtica de captopril presenta un C_{max} d'una hora després de la seva administració, i després desapareix ràpidament de la circulació sistèmica. El sistema de matriu semisòlida manté una concentració constant de captopril d'1 a 10 hores.

L'activitat ECA és perfectament inhibida pel captopril en els comprimits convencionals entre els 30 minuts i 1 hora. A les 3 hores presenta un 80% d'inhibició i un 50% a les 6 hores. D'altra banda, el sistema matricial semisòlid inhibeix un 90% l'activitat ECA després de 90 minuts de l'administració, i es manté al 80% fins al final del període d'observació (10 hores) (veure figura 49). En aquest estudi es demostra que la concentració plasmàtica és un paràmetre útil per determinar l'efecte antihipertensiu del captopril en gossos.



Inhibitory percent of plasma ACE activity after oral administration of conventional tablets (●—●) and oily semisolid matrix (○-----○) containing 50 mg of captopril in both formulations; mean of 3 beagles ($\bar{x} \pm S.E.$), under non-fasting conditions.

Figura 49. Percentatge d'inhibició de l'ECA (29).

Seta i col. (30) seleccionen una formulació de matriu semisòlida per fer un estudi amb humans. La formulació consta de 25 mg de captopril, 125 mg d'àcid ascòrbic, 175 mg d'oli de soja i 50 mg de monoestearat de gliceril.

En el disseny de l'estudi *in vivo*, s'ha administrat el comprimit convencional (25 mg de captopril) i la càpsula que conté el sistema matricial semisòlid en voluntaris sans, 30 minuts després d'una ingesta. La biodisponibilitat relativa es calcula en base als comprimits convencionals. Els resultats es detallen a la taula 22.

Paràmetre	Comprimits (25 mg captopril)	Càpsules (25 mg captopril)
Tmax (hores)	1,5	4
Tmax-u (hores)	0 - 2	2 - 4
Biodisponibilitat relativa (AUC 0-10 h captopril total en plasma)	-	50%
Biodisponibilitat relativa (AUC 0-10 h captopril lliure en plasma)	-	35%
Biodisponibilitat relativa (% excreció urinària acumulatiu)	-	48%

Taula 22. Paràmetres farmacocinètics en humans (30).

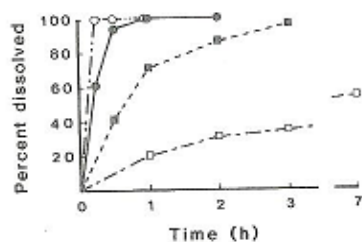
La disminució de la biodisponibilitat relativa en humans respecte als animals, concretament gossos, pot ser deguda a diferents motius: dosis, composició dels aliments, moviment del tracte gastrointestinal, velocitat del buidat gàstric, i les secrecions en el tracte gastrointestinal. La motilitat del tracte gastrointestinal és una diferència important entre les espècies animals.

L'autor (30) formula 4 tipus més de formulacions de càpsules amb sistemes matricials semisòlids amb diferents perfils de dissolució, mantenint constant la quantitat d'àcid ascòrbic (veure taula 23 i figura 50).

Composition of captopril oily semisolid matrix

	mg/single dose			
	A	B	C	D
Captopril	25	25	25	25
Ascorbic acid	500	500	500	500
Soybean oil	525	510	500	375
Glyceryl monostearate	-	15	25	150
Total	1050 (3 cap.)	1050 (3 cap.)	1050 (3 cap.)	1050 (3 cap.)

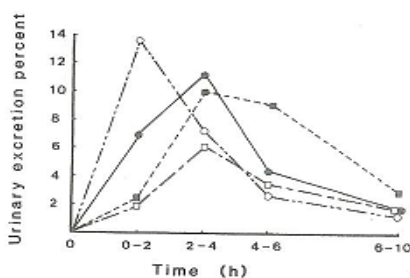
Taula 23. Composició de les càpsules amb sistemes matricials semisòlids (30).



In vitro dissolution of captopril from oily semisolid matrices by the rotating bottle method; 60 ml of purified water, 20 rpm. Key: ○- - - - ○, A; ●- - - - ●, B; ■- - - - ■, C; □- - - - □, D.

Figura 50. Perfil de dissolució *in vitro* de captopril (30).

Es va fer un estudi clínic amb 3 persones (30), 30 minuts després d'una ingesta. Com es mostra en la figura 51, el $T_{\max-u}$ de la formulació A, que és la formulació que presenta una velocitat de dissolució més elevada, és de 0-2 hores, mentre que les altres tres presenten el mateix $T_{\max-u}$ (2-4 hores), malgrat tenir diferents perfils de dissolució.



Captopril urinary excretion recovery per 2 h or 4 h after oral administration of the oily semisolid matrices to human subjects, mean of 3 male healthy volunteers under non-fasting conditions, dose 25 mg. Key: ○- - - - ○, A; ●- - - - ●, B; ■- - - - ■, C; □- - - - □, D.

Figura 51. Perfil d'excreció urinària (30).

En la taula 24 es detallen els percentatges d'excreció urinària a les 10 hores.

Formulacions	% d'excreció urinària
A	44%
B	35%
C	40%
D	21%

Taula 24. % d'excreció urinària de captopril a les 10 hores (30).

El percentatge d'excreció urinària és un paràmetre que indica l'absorció del principi actiu i el $T_{\max-u}$ indica la prolongació dels nivells de fàrmac en sang. L'autor (30) afirma que les formulacions A i D són inadequades per aquests sistemes d'alliberació modificada. La formulació A allibera el captopril massa ràpid i la formulació D és la

que presenta una biodisponibilitat més baixa. La formulació C és la formulació més adequada ja que presenta una alliberació més prolongada que la formulació B.

Per saber la influència de l'àcid ascòrbic en la biodisponibilitat del captopril en humans, es preparen 5 formulacions amb diferents quantitats d'àcid ascòrbic. Les formulacions presenten un perfil de dissolució similar a la formulació C descrita anteriorment. Això suposa que els percentatges de dissolució són del 40-55% als 30 minuts i no menys del 90% és alliberat a les 3 hores. La relació entre la quantitat d'àcid ascòrbic i el percentatge d'excreció urinària es detalla a la figura 52, on s'observa una millora de la biodisponibilitat a mesura que s'augmenta la quantitat d'àcid ascòrbic.

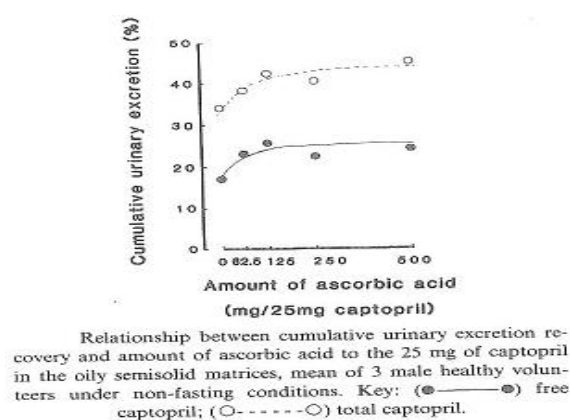


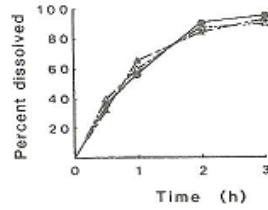
Figura 52. Relació entre l'àcid ascòrbic i la biodisponibilitat de captopril en humans (30).

Es selecciona la formulació II per fer estudis clínics amb humans. La formulació i els assajos de dissolució *in vitro* es mostren a la taula 25 i la figura 53.

Composition of captopril oily semisolid matrix

	mg/single dose	
	I	II
Captopril	25	25
Ascorbic acid	125	125
Soybean oil	175	142.9
Glyceryl monostearate	50	7.1
Total	375	300
(capsule size)	(No. 2)	(No. 3)

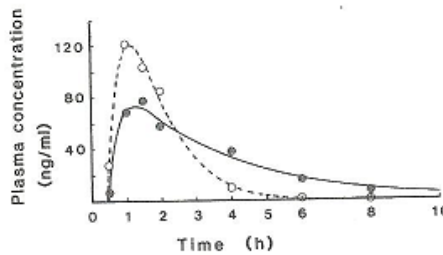
Taula 25. Composició de la formulació II (30).



In vitro dissolution of captopril from oily semisolid matrix (formulation II) by the rotating bottle method, fluid volume 60 ml, 20 rpm. Key: Δ -...- Δ , JP (X) 1st fluid; Δ -...- Δ , JP (X) 2nd fluid; \bullet -...- \bullet , purified water.

Figura 53. Velocitat de dissolució de la formulació II (30).

L'estudi clínic s'ha realitzat en 8 pacients. L'administració de les càpsules de la formulació II i dels comprimits convencionals ha estat 30 minuts després d'una ingesta. Les concentracions plasmàtiques i els paràmetres farmacocinètics es detallen en les figures 54 i 55, i en les taules 26 i 27. Aquesta formulació, amb una posologia de 2 administracions al dia, mostra un efecte antihipertensiu similar als comprimits convencionals administrats 3 cops al dia.



Captopril plasma concentration after oral administration of oily semisolid matrix and conventional tablets; mean of 8 male healthy volunteers under non-fasting conditions, dose 25 mg. The solid and dotted lines represent the fitted curve calculated from the experimental data; \bullet , oily semisolid matrix; \circ , conventional tablets.

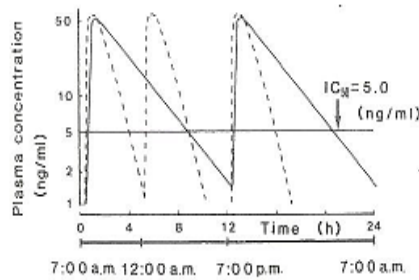
Figura 54. Concentracions plasmàtiques de captopril (30).

Summary of pharmacokinetic parameters of captopril for conventional tablet and oily semisolid matrix (based on plasma free captopril concentration)

Parameters	Formulation	
	Conventional tablet	Oily semi-solid matrix
C_{max} (ng/ml)	121.0	73.7
T_{max} (h)	1.13	1.25
$T_{1/2}$ (h)	0.62	2.13
AUC (ng·h/ml)	250.5	283.5
Xu_f (% of Dose)	25.1	25.7
Xu_t (% of Dose)	41.3	42.5
MRT (h)	1.75	3.59
VRT (h ²)	0.805	7.79

MRT = mean residence time; VRT = variance of residence time; Xu_f = urinary excretion of free captopril; Xu_t = urinary excretion of total captopril.

Taula 26. Paràmetres farmacocinètics de captopril (30).



Simulated time courses of captopril plasma concentration. Key: -----, conventional tablets (12.5 mg × 3)/day; ———, oily semisolid matrix (18.75 mg × 2)/day.

Figura 55. Paràmetres farmacocinètics de captopril administrat en règim de dosi múltiple (30).

Comparison of total duration time between conventional tablet and oily semisolid matrix

Dosage form	Dosage regimens			Total duration time ^a (h)	AUC _{0-24h} (ng · h/ml)
	Dose (mg)	Times/day	Time interval (h)		
Conventional tablet	12.5	3	5-5-14	10.95	351.5
	12.5	3	5-7-12	10.95	351.5
Oily semisolid matrix	25.0	2	10-14	18.85	577.8
	18.75	2	10-14	17.05	433.3
	12.5	2	10-14	14.55	288.9
	25.0	2	12-12	18.80	577.8
	18.75	2	12-12	17.00	433.3
	12.5	2	12-12	14.45	288.9

^a Total time during which plasma free captopril concentration is maintained above the 50% inhibitory level of ACE activity ($IC_{50} = 5.0$ ng/ml).

Taula 27. Règim posològic de les càpsules i dels comprimits convencionals (30).

2.3.1.5 Sistemes flotants

En un estudi es van desenvolupar diferents composicions de càpsules flotants de captopril, les quals contenen un polímer hidròfil amb un pes molecular elevat que en contacte amb l'aigua comença a inflar-se i a flotar, adquirint una densitat menor a 1 (31). El procés de fabricació consisteix únicament en una mescla dels components. Les diferents formulacions es mostren en la taula 28.

Matèria primera	Formulacions						
	1	2	3	4	5	6	7
Captopril	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Methocel K4M*	-	-	-	1.25	2.5	5.0	2.5
Methocel K15M*	1.25	2.5	5.0	-	-	-	2.5
Lactosa	5.57	4.95	3.7	5.57	4.95	3.7	3.7
Cel·lulosa microcristal·lina	5.57	4.95	3.7	5.57	4.95	3.7	3.7
Estearat magnèsic	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35

Taula 28. Formulacions de càpsules de sistemes flotants (31).

*HPMC (K4M i K15M són de 4000 i 15000 cps, respectivament).

L'assaig de dissolució *in vitro* es va realitzar en 900 ml d'aigua destil·lada a 50 rpm i a 37 °C. Per quantificar el captopril en un interval de 0,1 – 4,0 µg/ml es va utilitzar una tècnica colorimètrica que es basa en la formació d'un complex amb el reactiu N-1-naftil-etilendiamina dihidroclorur.

El percentatge dissolt de captopril en les diferents formulacions oscil·la entre 85-100 % a les 8 hores (veure figura 56), i és directament proporcional a la concentració i a la viscositat del polímer.

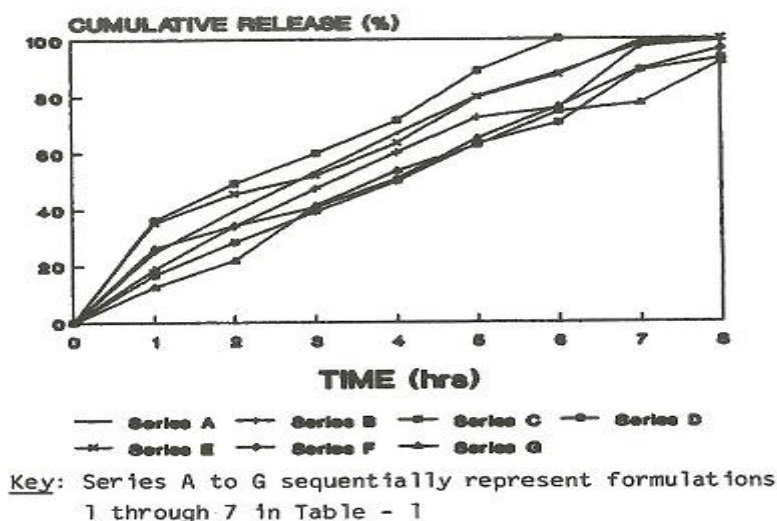


Figura 56. Perfils de dissolució de les diferents càpsules flotants (31).

Rahman i col. (32) destaquen la capacitat flotant *in vitro* d'un comprimit bicapa obtingut amb el mètode de compressió directa. La capa flotant del comprimit està formada per una mescla de HPMC K100M, àcid cítric i bicarbonat sòdic. L'HPMC

atrapa la bombolla de CO₂ generada per la reacció àcid-base efervescent. La capa que regula l'alliberació està formada de HPMC K15M, PVP-K30 i Carbopol 934P.

La composició de les formulacions es mostra a la taula 29.

Layer	Formulation code	HPMC-K100M (mg)	Citric acid (mg)	Sodium bicarbonate (mg)	HPMC-K15M (mg)	Captopril (mg)	PVP-K30 (mg)	Carbopol-934p (mg)
Floating	FD2	160	20	20	-	-	-	-
Release	RH1	-	-	-	25.0	25	-	-
	RH2	-	-	-	50.0	25	-	-
	RH3	-	-	-	75.0	25	-	-
	RH4	-	-	-	100.0	25	-	-
	RH5	-	-	-	125.0	25	5.0	-
	RJ1	-	-	-	120.0	25	12.5	-
	RJ2	-	-	-	112.5	25	20.0	-
	RJ3	-	-	-	105.0	25	27.5	-
	RJ4	-	-	-	97.5	25	35.0	-
	RJ5	-	-	-	90.0	25	5.0	-
	RK1	-	-	-	75.0	25	5.0	12.5
	RK2	-	-	-	75.0	25	5.0	25.0
	RK3	-	-	-	75.0	25	5.0	37.5

Taula 29. Composició unitària dels comprimits bicapa flotants (32).

En el procés de fabricació, primer es mesclen les parts per separat, després es compacta la mescla de la capa flotant, s'addiciona la mescla que proporciona l'alliberació modificada i es comprimeix.

L'assaig de dissolució de les diferents formulacions es va dur a terme en l'aparell de pales en condicions sink, en un pH = 1,2, a $37 \pm 0,2$ °C i 50 rpm de velocitat de pales. (veure figura 57).

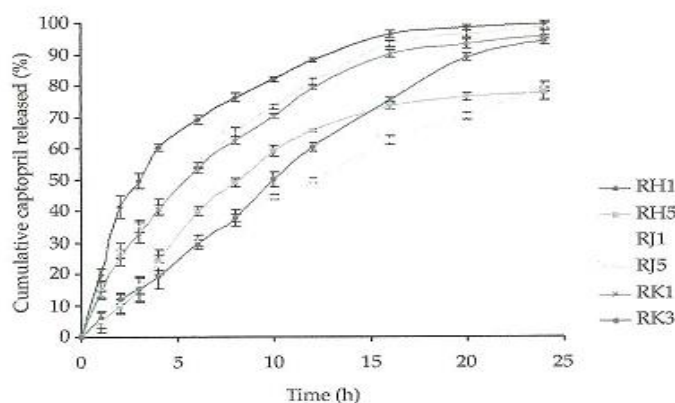


Figura 57. Perfils de dissolució del captopril en comprimits bicapa flotants (32).

El Carbopol 934P incorporat en el referències RK1, RK2 i RK3, disminueix l'efecte *burst* a l'inici i augmenta l'alliberació de captopril al final de l'assaig de dissolució.

Això és degut a que presenta un $pK_a = 6,0$ i es manté no ionitzat en medi àcid. L'alliberació la modula l'HPMC-K15M i PVP-K30, i les partícules no ionitzades de Carbopol 934P actuen com a barrera física en l'alliberació de captopril. La formulació RK3 es va escollir per fer l'estudi *in vivo* atès que és la que presenta més linealitat en l'assaig de dissolució. El comprimit es va administrar amb 200 ml d'aigua i es van realitzar radiografies gàstriques a les 0, 2, 4, 6, i 8 hores. La durada del comprimit a l'estómac va ser de $6,4 \pm 0,8$ hores. Aquesta formulació no presenta canvis significatius en estabilitat a $45\text{ }^\circ\text{C} / 75\%$ HR durant 3 mesos ni en el comportament flotant ni en l'alliberació de captopril.

Patel i col. (33) formulen uns comprimits flotants en què la mescla de captopril, lactosa, HPMC K15MCR i/o HPMC K100MCR, es granula amb alcohol isopropílic o amb una solució alcohòlica de PVP K-30 o etilcel·lulosa. Les formulacions dels comprimits es mostren a la taula 30.

Ingredients	Formulation						
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
CAP	100	100	100	100	100	100	100
HPMC K15MCR*	400	-	400	-	400	-	200
HPMC K100MCR [‡]	-	400	-	400	-	400	200
PVP K-30	-	-	30	30	-	-	-
EC	-	-	-	-	20	20	20
Lactose	94	94	64	64	74	74	74
Talc	6	6	6	6	6	6	6
Total	600	600	600	600	600	600	600

Taula 30. Composició unitària dels comprimits flotants de captopril (33).

El granulat es mescla amb talc i es comprimeix la mescla obtenint comprimits flotants amb dureses entre 30 - 40 N. Per l'assaig de dissolució s'ha fet servir el mètode de pales a una velocitat de 50 rpm en 900 ml d'àcid clorhídric 0,1N a $37 \pm 0,5\text{ }^\circ\text{C}$. Les mostres obtingudes a cada temps es dilueixen i es mesuren en un espectrofotòmetre UV-visible a 212 nm.

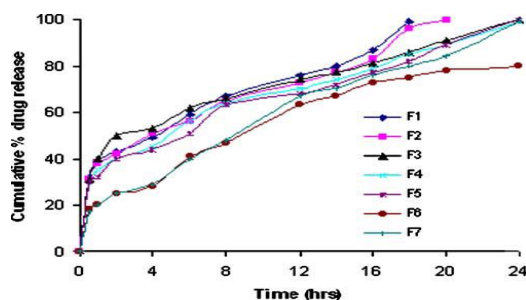


Figura 58. Perfils de dissolució del captopril (33).

Com es pot observar en els perfils de dissolució (veure figura 58), els comprimits que només tenen HPMC no són suficients per evitar l'efecte *burst*. L'ús de PVP millora la integritat del comprimit però no l'efecte *burst*, mentre que l'etilcel·lulosa millora la integritat del comprimit i el control de l'alliberació a l'inici de la dissolució. Tantmateix, la formulació 6 presenta una alliberació incompleta de captopril ja que l'HPMC és d'alta viscositat. L'autor (33) afirma que la formulació 7 és l'òptima. En aquesta formulació, la capacitat flotant del comprimit i la formació de la capa de gel en contacte amb aigua no varien quan hi ha canvis en el pH i en l'osmolaritat del medi.

En un altre estudi es van desenvolupar uns comprimits matricials flotants els quals l'excipient Metolose SH 4000 SR és l'excipient modulador de la velocitat de dissolució (34). La formulació del comprimit matricial consta de 50 mg de captopril amb diferents quantitats de Metolose SH 4000 SR per comprimit: 150, 200, 250, 300, 350, i 400 mg.

L'assaig de dissolució es va dur a terme en 900 ml d'HCl 0,1N amb el mètode de pales, a 50 rpm i a 37 °C. La concentració de captopril es va obtenir mesurant el complex format pel captopril amb la 2,2-ditiodipiridina a 343 nm.

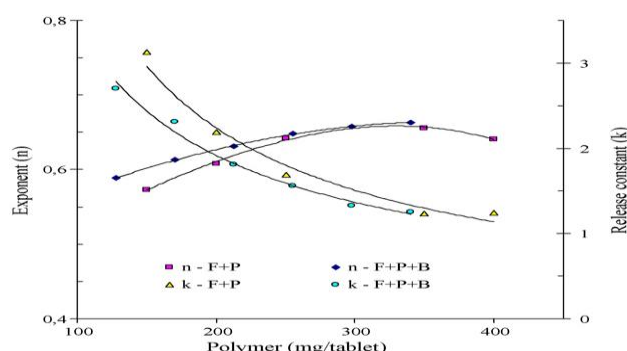


Figura 59. Relació de la constant d'alliberació, quantitat de polímer i l'exponent indicatiu del mecanisme d'alliberació (34).

El mecanisme d'alliberació predominant del captopril és per difusió (veure figura 59). Les bombolles de CO₂ produïdes en la reacció del bicarbonat sòdic amb el medi àcid augmenten la relaxació de la matriu i disminueixen la seva coherència. També provoquen un augment de la trajectòria del fàrmac dins la matriu fins al medi de dissolució. Aquest efecte produït pel CO₂ en l'alliberació de captopril es minimitza a mesura que s'augmenta la quantitat de Metolose.

La figura 60 mostra la relació del volum màxim d'hidratació amb les diferents variables del procés i de la formulació.

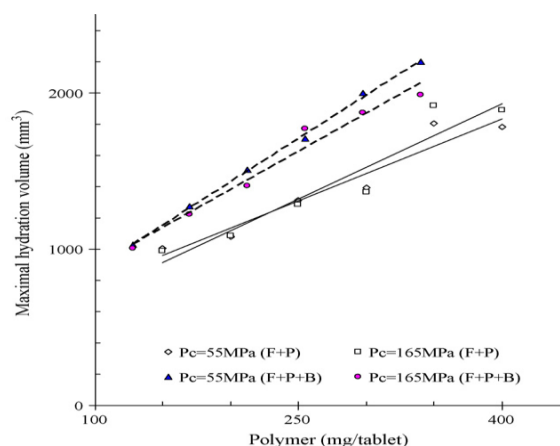


Figura 60. Efecte de la proporció de polímer, amb o sense bicarbonat sòdic, en el volum màxim d'hidratació de les matrius, compactades a 55 MPa i 165 MPa (34).

Les diferències en el volum d'hidratació dels comprimits són atribuïbles a l'expansió del volum de la matriu degut a les bombolles de CO₂. El volum d'hidratació és directament proporcional a la quantitat de polímer, mentre que la força de compressió no influeix significativament.

2.3.1.6 Sistemes bioadhesius

En un estudi (31) es formulen sistemes bioadhesius de captopril, la composició dels quals es mostra en la taula 31.

INGREDIENT (g) [For 50 tablets]	FORMULA NUMBER							
	8	9	10	11	12	13	14	
Captopril	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
Lactose	2.15	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
Eudragit RS 100	-	0.25	0.5	1.0	-	-	-	
Ethyl cellulose	-	-	-	-	0.25	0.5	1.0	
Carbopol 934P	10.0	-	-	-	-	-	-	
Mag. stearate	0.35	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	
Bioadhesive polymer**	-	9.35	9.1	8.6	9.35	9.1	8.6	

** Poly(acrylic acid) cross linked with 0.001 % ethylene glycol dimethacrylate [synthesized in this laboratory]

Taula 31. Composició dels comprimits bioadhesius (31).

El procés de fabricació de la fórmula n°8 consisteix en mesclar els components, i en compactar i comprimir la mescla obtinguda. En les altres formulacions, primer es

mescla el captopril amb la lactosa, i posteriorment es granula amb una solució de polímer modulador de la velocitat de dissolució (Eudragit o etilcel·lulosa) en alcohol isopropílic. Els grànuls obtinguts s'assequen a 37 °C, es mesclen amb estearat de magnesi i amb l'àcid poliacrílic, i finalment es comprimeixen. Aquests sistemes bioadhesius s'han de fabricar en sales amb una humitat relativa <30%.

L'assaig de dissolució *in vitro* es va fer a 50 rpm en un medi de dissolució en 900 ml d'aigua destil·lada a 37 °C. La velocitat d'alliberació és directament proporcional a la viscositat i a la concentració del polímer utilitzat. En els perfils de dissolució s'observa com l'etilcel·lulosa és un modulador de l'alliberació més retardant que l'eudragit RS 100 (veure figura 61).

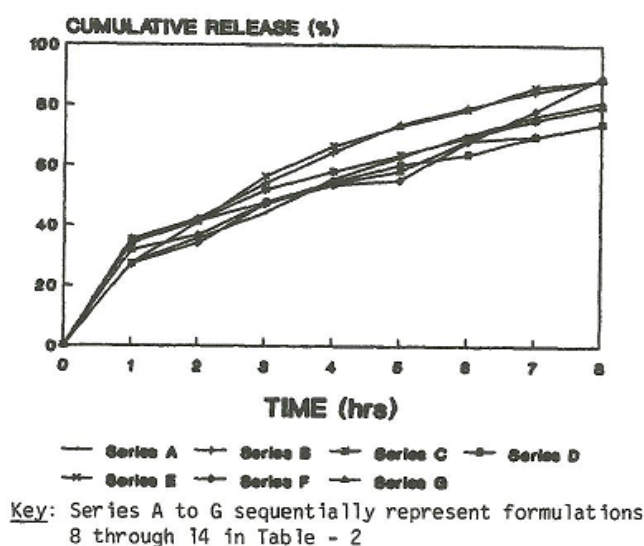


Figura 61. Perfils de dissolució *in vitro* dels sistemes bioadhesius (31).

2.3.1.7 Pellets

En un estudi (35) es formulen càpsules dures de gelatina les quals estan formades de;

- Una dosi inicial de captopril en forma de pols, granulat o pellets. En aquesta dosi inicial se li pot addicionar excipients.
- Un primer tipus de pellets d'alliberació retardada de captopril.
- Un segon tipus de pellets d'alliberació retardada de captopril.

L'autor (35) descriu 3 formulacions les quals es detallen a continuació:

Formulació 1

La formulació consta de 3 tipus de pellets:

Pellets 1: la composició es mostra a la taula 32.

captopril	5 mg
Avicel (microcrystalline cellulose)	3 mg
Tabletose	2 mg

Taula 32. Composició dels pellets (35).

Pellets 2: 700 g de pellets del tipus I són recoberts amb 40,48 g d'Opadry II en 250 g d'aigua. Posteriorment, es recobreixen amb una segona capa de recobriment, la composició de la qual es mostra a la taula 33.

EUDRAGIT® S 100	62.5 g
dibutyl phthalate	6.25 g
96% ethanol	350.00 g
purified water	87.5 g

Taula 33. Composició de la solució de recobriment (35).

Pellets 3: 700 g de pellets del tipus I són recoberts amb 40,48 g d'Opadry II en 250 g d'aigua. Posteriorment, es recobreixen amb una segona capa de recobriment, la composició de la qual es mostra a la taula 34.

EUDRAGIT® S 100	192.5 g
dibutyl phthalate	19.25 g
96% ethanol	1078 g
purified water	269.5 g

Taula 34. Composició de la solució de recobriment (35).

Per la preparació de les càpsules d'alliberació controlada de captopril, 100 mg de pellets 1, 700 mg de pellets 2 i 700 mg de pellets 3 s'introdueixen en una càpsula dura de gelatina. La quantitat total de captopril per càpsula és de 150 mg.

Els nivells plasmàtics i la inhibició de l'ECA es determinen en un disseny creuat basat en dosis individuals (veure figura 62 i 63). El producte de referència conté 50 mg de captopril.

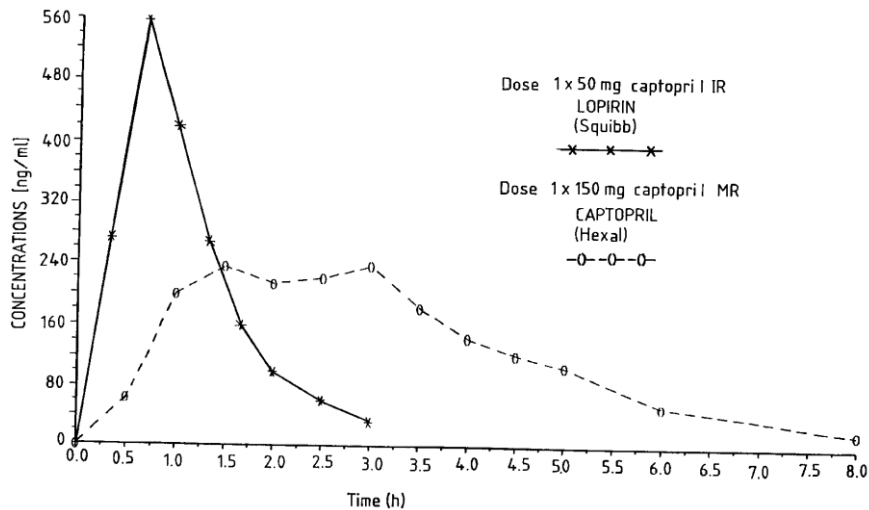


Figura 62. Concentracions plasmàtiques de captopril (35).

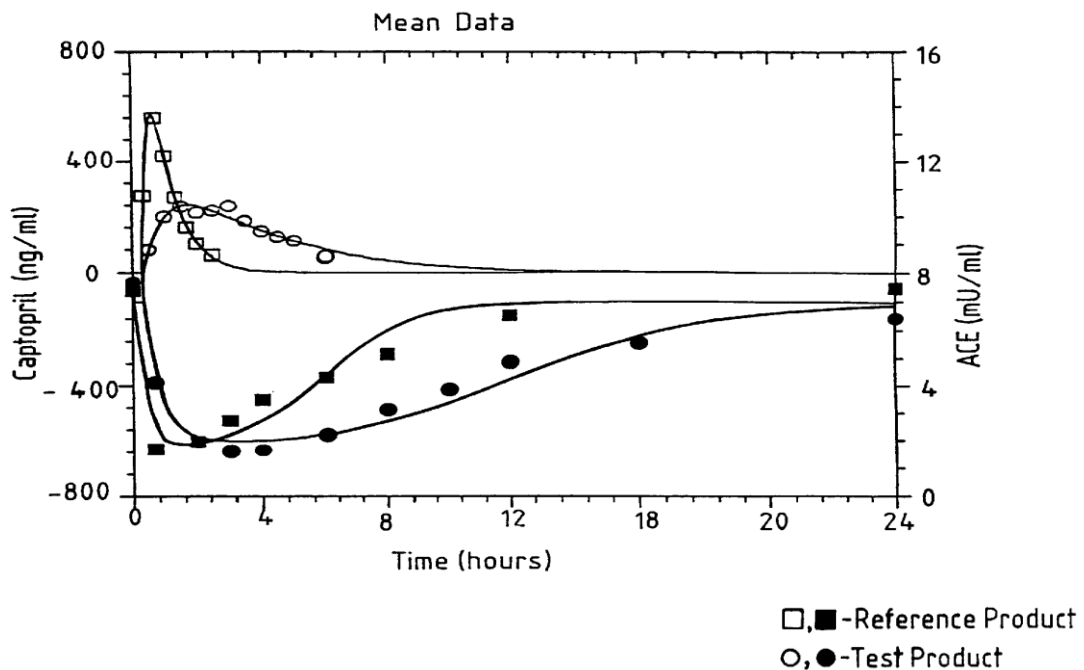


Figura 63. Relació de les concentracions plasmàtiques de captopril amb la inhibició de l'activitat de l'enzim ECA (35).

Formulació 2:

La formulació consta d'una dosi inicial de 20 mg de captopril juntament amb dos tipus de pellets de captopril d'alliberació retardada. La quantitat per càpsula de captopril és de 150 mg. Es va realitzar un estudi *in vivo* i es va demostrar que la formulació presentava una alliberació modificada de captopril.

Pellets 1: La seva composició es mostra en la taula 35.

captopril	50 mg
microcrystalline cellulose	49.37 mg
Opadry, white, consisting of lactose H ₂ O	2.07 mg
hydroxypropylmethyl cellulose	1.61 mg
titanium dioxide	1.49 mg
Macrogol 4000	0.58 mg
EUDRAGIT® S 100	6.13 mg
dibutyl phthalate	0.61 mg

Taula 35. Composició dels pellets 1 (35).

Pellets 2: La seva composició es mostra en la taula 36.

captopril	80 mg
microcrystalline cellulose	81.64 mg
Opadry, white, consisting of lactose H ₂ O	3.37 mg
hydroxypropylmethyl cellulose	2.62 mg
titanium dioxide	2.43 mg
Macrogol 4000	0.93 mg
EUDRAGIT® S 100	50 mg
dibutyl phthalate	5 mg

Taula 36. Composició dels pellets 2 (35).

Formulació 3

La formulació consta de 3 parts. La quantitat per càpsula de captopril és de 150 mg. En aquesta formulació no s'han realitzat ni estudis *in vitro* ni *in vivo*.

Part 1: La dosi inicial de captopril és de 20 mg. La composició es detalla en la taula 37.

captopril	20 mg
lactose D80	56 mg
microcrystalline cellulose	24 mg

Taula 37. Composició dels pellets part 1 (35).

Part 2: Format per un primer tipus de pellets d'alliberació retardada (veure taula 38).

captopril pellets 50%	99.93 mg
Opadry	5.78 mg
EUDRAGIT® S 100	6.17 mg
dibutyl phthalate	0.62 mg
water	44.33 mg
96% ethanol	34.54 mg

Taula 38. Composició dels pellets part 2 (35).

Part 3: Format per un segon tipus de pellets d'alliberació retardada (veure taula 39).

captopril pellets 50%	160.21 mg
Opadry	9.27 mg
EUDRAGIT® S 100	49.56 mg
dibutyl phthalate	4.96 mg
water	126.61 mg
96% ethanol	277.56 mg

Taula 39. Composició dels pellets part 3 (35).

En un estudi es formulen pellets d'alliberació controlada de captopril mitjançant la tècnica extrusió – esferonització amb Surelease® (etilcel·lulosa) com a modulador de la cessió, produint-se una alliberació del 15%-35%, 40%-65% i del 75% del contingut a les 2, 5 i 10 hores respectivament, seguint una cinètica d'ordre 0 (36).

En un altre estudi es formulen pellets de captopril amb etilcel·lulosa, Eudragit L100 i alcohol estearílic, modificant significativament la velocitat d'alliberació de captopril tot seguint una cinètica d'ordre 0 (37).

Chen i col.(38) formulen pellets de captopril fent servir una mescla d'Eudragit RS 30D i Eudragit RL 30D per retardar-ne l'alliberació. Quan la relació Eudragit RS 30D i Eudragit RL 30D és de 4:1, l'augment de pes en polímer és del 10% i la quantitat de

plastificant és d'un 20%, s'observa una alliberació controlada d'un 20-35%, 40-65%, i per sobre del 75%, en els intervals de 1, 4 i 8 hores (38).

2.3.1.8 Comprimits osmòtics

Khan i col. (39) formulen un sistema d'alliberació de comprimits osmòtics bicapa, recoberts amb pseudolàtex d'acetat de cel·lulosa. Un avantatge que suposa aquesta formulació és la menor influència del pH, de la motilitat gàstrica i de la presència d'aliments en l'alliberació del fàrmac.

El procés de fabricació consta en mesclar 37,5 mg de captopril, 100 o 250 mg de Polyox® N10, 0 o 5 mg de Carbopol® 934P, 187,5 mg d'àcid ascòrbic, 5 mg de lactosa, i 0,8 mg d'estearat de magnesi. Per separat es mesclen 100 o 250 mg de Polyox® N80, 0 o 5 mg de Carbopol® 974P, 20 o 60 mg NaCl i 0,8 mg d'estearat de magnesi. Les dues capes es mesclen per separat i, posteriorment, es comprimeixen per obtenir comprimits amb dureses de 7-8 Kp. Els comprimits es recobreixen amb un 2% p/v d'acetat de cel·lulosa dissolt en acetona. El diàmetre de l'orifici del comprimit osmòtic és de 0,51 mm amb una profunditat és de 1,52 mm.

L'autor (39) destaca l'estabilitat d'una solució de captopril en 24 hores a 37 °C i 60 °C en presència d'àcid ascòrbic (1:5). L'estabilitat del captopril en aigua disminueix en una solució reguladora de citrat, i també disminueix en una mescla de solució reguladora de citrat i àcid ascòrbic.

Fent un *screening* de les variables de la formulació, les que influeixen més significativament en l'alliberació de captopril es classifiquen en aquest ordre: quantitat de Polyox ®N10, augment de pes del comprimit recobert, quantitat de Carbopol ®974P, i la quantitat de Carbopol ®934P.

2.3.1.9 Sistemes d'alliberació pulsatiu colònica

Wilding i col.(40) realitzen un estudi amb 8 voluntaris sans on el captopril és formulat en un sistema pulsatiu que allibera el contingut de principi actiu en el colon. El sistema consta d'una càpsula que conté 25 mg de captopril i 5 mg de DTPA, un marcador per seguir l'evolució del captopril en el trànsit gastrointestinal. Posteriorment, les càpsules es sellen amb un adhesiu d'hidrogel, el qual s'infla amb la presència de fluids aquosos i, seguidament, és expulsat alliberant el contingut de dins la càpsula.

Encara que el sistema alliberi un 75% de captopril a les 6 hores en l'assaig de dissolució *in vitro*, en l'administració en voluntaris *in vivo* s'observa com els valors de la AUC són 16 vegades inferiors en comparació amb l'AUC dels comprimits convencionals administrats en les mateixes condicions. Aquest fet s'atribueix a la inestabilitat del captopril a la regió del colon del tracte gastrointestinal.

PART EXPERIMENTAL

3. MATERIALS I MÈTODES

3.1 MATERIALS

El principi actiu en estudi és el captopril (Farmhispania, Espanya). Els excipients que s'han fet servir han estat la cel·lulosa microcristal·lina (Avicel® PH101, FMC Biopolymer (Nourega)), sulfat de bari (Panreac, Espanya), àcid ascòrbic (Fagron, Espanya), etilcel·lulosa (Ethylcellulose N100®, Aqualon, (Estats Units)), hidroxipropilmetilcel·lulosa (HPMC K15M Premium®, Colorcon, Inc. (USA)), talc (Fagron, Espanya), estearat de magnesi (Fagron, Espanya), i diòxid de sílice col·loïdal (Aerosil®, Fagron, (Espanya)).

Els equips que s'han utilitzat són els següents:

- Mesclador Bicònic.
- Màquina de comprimir excèntrica Bonals.
- Equip de dissolució Aparell II, Erweka DT80.
- Espectrofotòmetre UV Specord 205 Analytik Jena.
- Anàlisi Tèrmica Diferencial Mettler Toledo DSC822e.
- Microscopi Electrònic de Rastreig SEM JEOL JSM-6510.
- Microscopi de Força Atòmica Dimension 3100 amb electrònica Nanoscope Iva.
- Microscopi Confocal LEICA 3DCM.
- Angle de Contacte Dataphysics OCA15plus.

3.2 MÈTODES

3.2.1 Diagrama SeDeM

El sistema expert SeDeM és una eina innovadora que proporciona informació sobre la idoneïtat de la formulació per ser obtinguda per compressió directa. Aquest nou mètode es basa en la selecció i aplicació de diferents paràmetres que la formulació ha de complir per tal que pugui ser elaborada per compressió directa (41-52). Els 12 paràmetres que s'han determinat per la caracterització de les formulacions són els següents:

- Densitat aparent (Da)
- Densitat compactada (Dc)

- Porositat entre partícules (Ie)
- Índex de Carr (IC)
- Índex de cohesivitat (Icd)
- Hausner ratio (IH)
- Angle de repòs (α)
- Velocitat de lliscament (t'')
- Humitat relativa (% HR)
- Higroscopicitat (% H)
- Percentatge de partícules fines (% Pf)
- Índex d'homogeneïtat (I θ)

A partir dels valors obtinguts dels 12 paràmetres es calcula l'Índex de Bona Compressió, que ens indica la idoneïtat de la formulació per ser obtinguda per compressió directa. L'explicació del mètode es pot trobar en el primer article de la tesi doctoral (apartat 4.1 de la tesi).

3.2.2 Procés de fabricació dels comprimits d'àcid ascòrbic

El procés de fabricació és el següent:

1. Tamisar per un tamís de 0,8 mm de llum les següents primeres matèries en l'ordre següent: Avicel® PH101 (90% de la quantitat total), àcid ascòrbic, Etilcel·lulosa N100, HPMC K15M, i sulfat de bari.
2. Mesclar l'àcid ascòrbic amb Avicel® PH101 (90% de la quantitat total) 5 minuts a 20 rpm en el mesclador bicònic.
3. Incorporar l'Etilcel·lulosa N100, HPMC K15M i el sulfat de bari en la mescla obtinguda del punt 2.
4. Mesclar 5 minuts a 20 rpm.
5. Tamisar per un tamís de 0,5 mm de llum les següents primeres matèries en l'ordre que s'indica: talc, Aerosil®, Avicel® PH101 (10 % de la quantitat total) i estearat de magnesi.
6. Incorporar el talc, Aerosil®, Avicel® PH101 (10 % de la quantitat total) i l'estearat de magnesi en la mescla obtinguda del punt 4.

7. Mesclar 5 minuts a 20 rpm.
8. Comprimir la mescla obtinguda del punt 7 amb punxons de dimensions de 19 mm x 10 mm amb un pes nominal de 1 gram.

3.2.3 Procés de fabricació dels comprimits de captopril

El procés de fabricació és el següent:

1. Incorporar en un recipient les següents primeres matèries en l'ordre següent: captopril, àcid ascòrbic, talc, Etilcel·lulosa N100, HPMC K15M, sulfat de bari, i un 70% d'Avicel® PH101.
2. Mesclar el producte 2 minuts manualment.
3. Tamisar el producte obtingut per un tamís de llum de 0,8 mm.
4. Mesclar el producte 8 minuts a 20 rpm en el mesclador bicònic.
5. Incorporar en un altre recipient el 30% restant d'Avicel® PH101, Aerosil® i l'estearat de magnesi.
6. Mesclar manualment durant 2 minuts el producte obtingut del punt 5.
7. Tamisar el producte obtingut del punt 6 per un tamís de llum de 0,6 mm.
8. Incorporar la mescla del punt 7 en la mescla obtinguda del punt 4.
9. Mesclar el producte 3 minuts a 20 rpm en el mesclador bicònic.
10. Comprimir la mescla obtinguda del punt 9 amb punxons de dimensions de 19 mm x 10 mm amb un pes nominal de 1 gram.

3.2.4 Mètode analític per la determinació de l'àcid ascòrbic a l'assaig de dissolució

Es determina per espectroscòpia UV a 244 nm. Es prepara una recta de calibratge amb diferents concentracions per tal de poder quantificar l'àcid ascòrbic alliberat amb el temps, tenint en compte que tots els valors de l'assaig de dissolució hauran d'estar dins la recta patró per minimitzar l'error analític. El dissolvent utilitzat per fer les dilucions és HCl 0,1N (pH = 1,2). Les mesures d'absorbància es realitzen a una longitud d'ona de 244 nm en l'espectrofotòmetre UV, que és on l'àcid ascòrbic presenta un màxim d'absorbància en la prova d'escombrada de longituds d'ona realitzada prèviament. La recta de calibratge obtinguda es mostra en la figura 64.

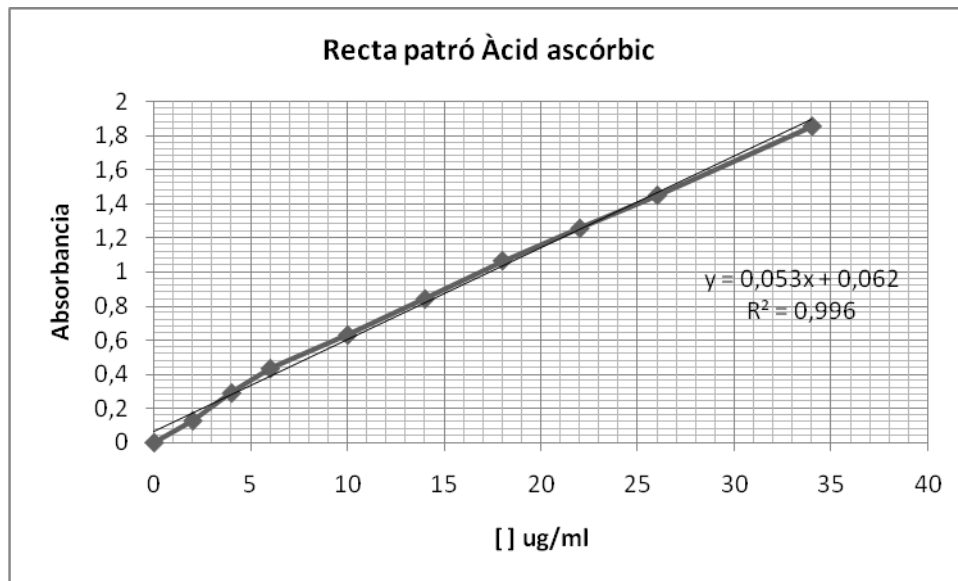


Figura 64. Recta de calibratge de l'àcid ascòrbic a 244 nm.

3.2.5 Mètode analític per la determinació del captopril a l'assaig de dissolució

Es determina per espectroscòpia UV a 206 nm. Es prepara una recta de calibratge amb diferents concentracions per tal de poder quantificar l'àcid ascòrbic alliberat amb el temps, tenint en compte que tots els valors de l'assaig de dissolució hauran d'estar dins la recta patró per minimitzar l'error analític. El dissolvent utilitzat per fer les dilucions és HCl 0,1N (pH = 1,2). Les mesures d'absorbància es realitzen a una longitud d'ona de 244 nm en l'espectrofotòmetre UV, que és on l'àcid ascòrbic presenta un màxim d'absorbància en la prova d'escombrada de longituds d'ona realitzada prèviament.

Es prepara una recta de calibratge amb diferents concentracions per tal de poder quantificar el captopril alliberat amb el temps, tenint en compte que tots els valors de l'assaig de dissolució hauran d'estar dins la recta patró per minimitzar l'error analític. El dissolvent utilitzat per fer les dilucions és HCl 0,1N (pH = 1,2). Les mesures d'absorbància es realitzen a una longitud d'ona de 206 nm en l'espectrofotòmetre UV, que és on el captopril presenta un màxim d'absorbància en la prova d'escombrada de longituds d'ona realitzada prèviament.

3.2.5.1 Anàlisi de multicomponents

El captopril presenta un màxim d'absorció a 206 nm, i l'àcid ascòrbic presenta un màxim d'absorció a 244 nm i també a 206 nm, per tant, es durà a terme una

determinació quantitativa simultània de 2 components. Les absorbàncies són additives, per tant,

$$A_{206 \text{ nm}} = a_{\text{captopril } 206 \text{ nm}} \times B \times C_{\text{captopril}} + a_{\text{àcid ascòrbic } 206 \text{ nm}} \times B \times C_{\text{àcid ascòrbic}}$$

$$A_{244 \text{ nm}} = a_{\text{captopril } 244 \text{ nm}} \times B \times C_{\text{captopril}} + a_{\text{àcid ascòrbic } 244 \text{ nm}} \times B \times C_{\text{àcid ascòrbic}}$$

On a són els coeficients d'absortivitat molar a 206 nm i a 244 nm, B és l'espessor de la cubeta, i C són les concentracions de cada component. Coneixent els coeficients d'absortivitat molar de l'àcid ascòrbic i del captopril a 206 nm i a 244 nm, el problema queda plantejat com un sistema d'equacions de 2 incògnites.

3.2.6 Assaig de dissolució

La velocitat de dissolució es va mesurar fent servir el mètode de pales (Aparell II, Erweka DT80, Espanya). La velocitat de pales va ser de 50 rpm, amb una temperatura de $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ i un volum de medi de dissolució de 900 ml HCl 0,1N, simulant les condicions gàstriques. A intervals predeterminats, es van treure mostres de 5 ml i posteriorment es van addicionar 5 ml de medi en cadascun dels vasos. Les mostres es filtren a través de filtres de $0,45 \text{ } \mu\text{m}$, es dilueixen amb HCl 0,1N i es mesura l'absorbància fent servir un espectrofotòmetre UV (Specord 205 AnalytikJena, Spain) a 206 nm per quantificar el captopril i a 244 nm per quantificar l'àcid ascòrbic. Les determinacions es van dur a terme en els 6 medis de dissolució.

Es va fer servir el mètode analític multicomponent UV per determinar la concentració de captopril i d'àcid ascòrbic.

3.2.7 Validació del mètode analític multicomponent

Segons les Normes de Correcta Fabricació (NCF), la validació és l'obtenció de proves que qualsevol procediment, procés, equip, material, activitat o sistema, produeix en realitat el resultat previst.

La definició analítica de validació és l'establiment de l'evidència documental que un procediment analític conduirà, amb un elevat grau de seguretat, a l'obtenció de resultats precisos i exactes, dins de les especificacions i dels atributs crítics de qualitat prèviament establerts.

La ICH Q2(R1) (53) fa una recomanació dels paràmetres a avaluar en la validació dels mètodes analítics. Els paràmetres a avaluar durant la validació dependran bàsicament del tipus d'assaig (veure taula 40).

Paràmetres	Identificació	Impureses		Valoració: -Dissolució ⁽⁵⁾ -Contingut
		Quantitatiu	Test límit	
Exactitud	No	Sí	No ⁽⁴⁾	Sí
Precisió:	No	Sí	No	Sí
Reproductibilitat				
Precisió intermèdia				
Selectivitat ⁽²⁾	Sí	Sí ⁽¹⁾	Sí	Sí ⁽¹⁾
Límit de detecció	No	No ⁽³⁾	Sí	No
Límit de quantificació	No	Sí	No	No
Linealitat	No	Sí	No	Sí
Interval	No	Sí	No ⁽⁴⁾	Sí

Taula 40. Paràmetres a avaluar en la validació del mètode analític.

Notes:

- (1) En els casos en què es realitza la reproductibilitat no és necessari realitzar la precisió intermèdia.
- (2) La falta de selectivitat d'un procediment analític pot ser compensada per altres procediments.
- (3) Pot ser necessari en alguns casos.
- (4) Pot ser requerit segons el mètode de la USP 38.
- (5) La USP 38 només considera l'estudi de la precisió en els assajos de comprovació de característiques (assaig de dissolució). Els altres paràmetres poden ser requerits.

Per tant, i tenint en compte que els excipients de la formulació no absorbeixen a 206 nm ni a 244 nm en l'assaig de dissolució, es validarà el mètode analític multicomponent per l'assaig de dissolució, determinant els següents paràmetres: exactitud, precisió (reproductibilitat), selectivitat, linealitat i interval, per tal d'assegurar una quantificació precisa i exacte de captopril en el sistema multicomponent d'àcid ascòrbic i de captopril.

3.2.7.1 Selectivitat

La selectivitat és la capacitat d'un mètode analític per mesurar i/o identificar simultània o separatament els analits d'interès, de forma inequívoca, en presència d'altres substàncies químiques que poden estar presents en la mostra. El mètode analític és multicomponent, ja que tant el captopril com l'àcid ascòrbic presenten un màxim

d'absorció a 206 nm dissolts en HCl 0,1N, i per tant, la selectivitat del mètode analític per identificar l'àcid ascòrbic i el captopril s'avaluarà en l'estudi de l'exactitud, a partir de concentracions conegudes de cadascun dels components. També es demostra la no interferència dels excipients en la lectura.

3.2.7.2 Linealitat

La linealitat és la capacitat del mètode per proporcionar resultats que són directament (o mitjançant transformacions matemàtiques) proporcionals a la concentració de l'analit en la mostra dins d'un interval establert. Sempre que sigui possible es buscarà una resposta de tipus lineal que facilitarà la traçabilitat, interpolació i interpretació dels resultats.

Per calcular la recta de regressió de captopril, es fan servir 6 concentracions de captopril i es calcula la recta de regressió tant a 206 nm com a 244 nm. Per calcular la recta de regressió d'àcid ascòrbic, es fan servir 5 concentracions d'àcid ascòrbic i es calcula la recta de regressió tant a 206 nm com a 244 nm. El dissolvent utilitzat ha estat HCl 0,1N.

3.2.7.3 Exactitud

L'exactitud d'un procediment analític expressa la proximitat entre el valor que és acceptat convencionalment com a valor veritable o valor de referència i el valor experimental trobat. L'exactitud s'ha de demostrar en tot l'interval especificat del mètode analític.

La matriu en estudi és el captopril i l'àcid ascòrbic en solució, ja que els 2 components presenten un màxim d'absorció a 206 nm. Per tal de determinar l'exactitud del mètode analític, es preparen 4 mescleres de concentracions conegudes de captopril i d'àcid ascòrbic, cadascuna preparada per triplicat, amb un total de 12 determinacions. Les 12 preparacions són elaborades a partir de pesades independents. El dissolvent utilitzat és HCl 0,1N. L'exactitud s'expressa com a percentatge de quantificació de captopril i d'àcid ascòrbic.

3.2.7.4 Precisió

La precisió expressa el grau de dispersió entre una sèrie de múltiples mesures a partir d'una mateixa mostra homogènia en les condicions prescrites. L'objectiu de l'estudi de

la precisió és conèixer la variabilitat del mètode analític. En aquest estudi es determina la reproductibilitat.

La matriu en estudi és el captopril i l'àcid ascòrbic en solució, ja que els 2 components presenten un màxim d'absorció a 206 nm. Per tal de determinar la precisió del mètode analític, es preparen 4 mescles de concentracions conegudes de captopril i d'àcid ascòrbic, cadascuna preparada per triplicat, amb un total de 12 determinacions. Les 12 preparacions s'elaboren a partir de pesades independents. El dissolvent utilitzat és HCl 0,1N. La precisió s'expressa amb els coeficients de variació obtinguts.

3.2.7.5 Interval

L'interval es defineix com l'espai existent entre la concentració superior i inferior de l'analit on es demostra la correcta precisió, exactitud i linealitat del mètode descrit.

3.2.8 Anàlisi Tèrmica Diferencial

L'estudi de compatibilitat s'ha realitzat amb la tècnica de DSC (Calorimetria Diferencial de Rastreig). Les anàlisis de DSC (DSC 822e, Mettler Toledo, Suïssa) s'han obtingut amb aproximadament 5 mg de la mostra. S'ha utilitzat una atmosfera de N₂ amb un flux de 50 ml x min⁻¹ i un flux de calor de 10°C x min⁻¹ en un interval de temperatura de 30.0 a 300.0 °C. Els termogrames s'han analitzat amb el programa Mettler Toledo Star, analitzant la posició dels pics i quantificant els valors d'entalpia de cada endoterma. Les possibles interaccions es dedueixen de les modificacions dels termogrames de les mescles en comparació amb els termogrames dels components purs. S'han analitzat els termogrames del captopril, excipients, i de les mescles binàries de captopril amb cadascun dels excipients presents en la formulació, amb una proporció 1:1 p/p que correspon al percentatge teòric dels components en la formulació i també amb una proporció 1:2 p/p. En el cas de l'etilcel·lulosa i de la hidroxipropilmetilcel·lulosa, s'han agafat els percentatges teòrics de les formulacions 1 i 7 respectivament.

3.2.9 Caracterització dels polímers i del principi actiu

Segons el mètode descrit en la Farmacopea Europea per determinar la mida de partícula per tamisació, es determina la mida de partícula d'una mostra de 100 grams de captopril, àcid ascòrbic, HPMC K15M i etilcel·lulosa N100, durant 10 minuts a una velocitat de 10 (CISA vibrator). Les llums de malla utilitzades són: 0,355 mm, 0,212 mm, 0,100 mm i 0,05 mm. Es calcula el percentatge de producte retingut en cada tamís.

3.2.10 Microscòpia Electrònica de Rastreig

La superfície dels comprimits ha estat examinada mitjançant la microscòpia electrònica de rastreig (SEM JEOL JSM-6510, Japó) fent servir un accelerador de voltatge a 10 kV i a 5kV per veure el tall longitudinal dels comprimits. Per observar l'estructura amorfa de la capa de gel, els comprimits es van introduir en un got de vidre de 400 ml amb aigua en un agitador magnètic durant 5 segons a 300 rpm. Els comprimits hidratats van ser examinats pel mètode Cryo-SEM mitjançant un Cryostage (GATAN ALTO-1000, Estats Units) unit al microscopi, el qual pot mantenir l'estructura dels materials hidratats en el seu estat natural. Les mostres hidratades es van congelar introduint-les en nitrogen líquid i després es va fer el buit en el sistema Cryo-unit en el SEM. Les mostres es van sublimar a -70 °C durant 15 segons en condicions de buit. Després, els comprimits es van recobrir amb or. Les mostres recobertes es van observar en el SEM a 10 kV mantenint la temperatura a -192 °C. Les imatges es van realitzar amb comprimits de les formulacions 1, 4 i 7.

3.2.11 Estudi d'inflament de les formulacions

L'estudi d'inflament de les formulacions es va dur a terme amb blau de metilè (0,004% p/v) en 900 ml d'HCl 0,1N per millorar la visualització dels diferents fronts. L'experiment es va realitzar a 37 °C i a 100 rpm. Als 150 minuts es van fer fotografies dels comprimits.

Per estudiar la cinètica d'inflament, es va fer servir el mètode gravimètric. En intervals definits, els comprimits es van treure dels vasos, es va eliminar l'aigua de la superfície amb un paper i, posteriorment, es van pesar. L'experiment es va realitzar en 900 ml d'HCl 0,1N, a 37 °C i a 50 rpm. L'inflament es calcula a partir de la següent equació;

Pt/ Po, on Pt és el pes del comprimit inflat en el temps t, i Po és el pes del comprimit abans d'entrar en contacte amb l'aigua.

3.2.12 Anàlisi cinètic del mecanisme d'alliberació

El mecanisme d'alliberació del captopril dels comprimits matricials ha estat investigat fent servir el programa Phoenix-WinNonlinver 6.3 (Certara LP, 1998-2012), el qual avalua quin model cinètic és el que millor explica la cinètica d'alliberació de la formulació, tot aplicant el criteri AKAIKE.

Els models cinètics que s'han fet servir per determinar el mecanisme d'alliberació han estat el model de Higuchi, Korsmeyer-Peppas i d'ordre 0, fent servir els perfils d'alliberació en fracció (F_t), calculats a partir de la proporció entre la quantitat acumulada alliberada a temps t (M_t) i a temps infinit (M_∞).

El model de Higuchi (54): $\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^{0.5}$

on k representa la constant de velocitat d'alliberació incorporant les variables del disseny del sistema. El model assumeix que la difusió de Fick és l'etapa limitant i predominant del mecanisme d'alliberació.

El model de Korsmeyer-Peppas (55): $\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n$

on k representa la constant de velocitat d'alliberació incorporant característiques estructurals i geomètriques del sistema, i n és l'exponent d'alliberació. Per sistemes cilíndrics, un valor de $n = 0,45$ suggereix una difusió de Fick, mentre que un valor de $n = 0,89$ es relaciona amb un mecanisme de transport de classe II, i valors de n entre 0,45 i 0,89 es consideren una combinació dels dos mecanismes (transport anòmal).

El model d'ordre zero (56): $\frac{M_t}{M_\infty} = k_0 \cdot t$

On K_0 és la constant d'alliberació d'ordre 0. En aquest model, la quantitat de principi actiu alliberat és la mateixa per unitat de temps i és independent de la concentració inicial. Aquests models representen els més comuns per analitzar el mecanisme

d'alliberació. No obstant això, en tots aquests mecanismes s'analitza el 60% de la quantitat alliberada de principi actiu (57).

3.2.13 Angle de Contacte

La determinació de l'angle de contacte entre l'aigua i el diiodometà amb la superfície del comprimit es determina per saber l'energia de superfície. Els angles de contacte de l'aigua i del diiodometà es van determinar en les formulacions 1, 4 i 7. Els resultats es van obtenir fent servir el sistema OCA15plus (Dataphysics, Alemanya) i es van analitzar amb el *software* SCA 20 (Dataphysics, Alemanya) en condicions ambientals. Amb l'ús d'una microxeringa, es va dipositar una gota de 2 µl d'aigua i una gota de 2 µl de diiodometà en la superfície dels comprimits amb una velocitat de 1 µl/s. Els angles de contacte es van determinar per triplicat a 0 segons i a 1,2 segons fent servir la càmera interna de l'equip. Les forces polars i les forces de dispersió es van calcular a partir dels angles de contacte a 0 segons.

3.2.14 Microscòpia de Força Atòmica (AFM)

La microscòpia de força atòmica (AFM) es va fer servir per caracteritzar la topografia de les formulacions 1, 4 i 7. Les anàlisis es van realitzar amb un microscopi de força atòmica (Dimension 3100, amb una electrònica Nanoscope Iva, Bruker) i es va fer servir una sonda de silici de forma rectangular amb un radi de curvatura de 10 nm i una constant de molla de 15 N/m, determinant la microestructura de la superfície dels comprimits en una àrea de 5 µm x 5 µm a una velocitat d'escanejat de 1 Hz i amb una definició d'imatge de 512 pixels x 512 pixels.

3.2.15 Microscòpia Confocal

La textura de la superfície de les formulacions 1, 4 i 7 es va mesurar amb un microscopi Confocal LEICA 3DCM (LEICA Microsystems, Alemanya), amb un objectiu EPL 20x/0.50, cobrint una àrea de 636,61 mm x 477,25 mm.

Es van fer servir 8 paràmetres quantitius per caracteritzar la morfologia i la rugositat de la superfície de les formulacions 1, 4 i 7: desviació mitjana aritmètica de la superfície (S_a), arrel quadrada de la desviació mitjana de la superfície (S_q), asimetria de la distribució de l'altura topogràfica (S_{sk}), curtosis de la distribució de l'altura topogràfica (S_{ku}), mitjana dels 10 punts de les altures absolutes (S_z), altura del pic més alt (S_p),

profunditat de la vall més profunda (S_v), i la distància vertical entre el pic més alt i la vall més profunda (S_t).

El volum del material (V_m), el volum dels forats (V_v), el volum en massa (V_{mc}) i el volum dels forats en massa (V_{vc}) també van ser determinats. La mesura de l'interval d'alçades (Z) ha estat de $\pm 50 \mu\text{m}$ i la resolució va ser de 500 nm (lateral) i de 30 nm (vertical) fent servir mides d'imatge de 0,6 mm x 0,43 mm.

Per l'estudi d'inflament, es van afegir 2 ml d'aigua a la superfície dels comprimits de les formulacions 1, 4 i 7. La morfologia i la rugositat dels comprimits es van caracteritzar abans i després de l'addició dels 2 ml d'aigua.

3.2.16 Friabilitat

La friabilitat de cada formulació es determina segons la Farmacopea Europea a partir de 5 comprimits, pesant-los abans i després de la determinació, i es calcula el percentatge de friabilitat. La friabilitat es determina a 25 rpm (50 voltes).

La pèrdua màxima que es considera acceptable, per la majoria dels productes, es del 1% de la massa dels comprimits. Com a normal general, l'assaig no es repeteix, però si la pèrdua de massa és superior al 1%, la friabilitat s'ha de repetir dos cops més i es calcula la mitjana dels tres resultats.

3.2.17 Resistència a la ruptura

La resistència a la ruptura de cada formulació s'ha determinat segons la Farmacopea Europea mitjançant la determinació de 20 dureses individuals durant el procés de compressió. S'han determinat els valors mínims, els valors màxims, i les mitjanes de cada formulació. Tots els resultats han estat expressat amb Newtons.

4. RESULTATS

4.1 ARTICLE 1

“The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression”

Saurí J, Millán D, Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Sarrate R, Fàbregas A, Carrillo C, Miñarro M, Tico JR, García-Montoya E.

International Journal of Pharmaceutics, 2014; 461: 38-45. **Impact factor 2014: 3,650**

Resum

Fonament i objectiu: El diagrama expert SeDeM permet caracteritzar i avaluar les formulacions galèniques elaborades amb l'objectiu de determinar quina formulació és l'òptima per compressió directa. La ICH Q8 estableix que el desenvolupament d'un producte s'ha de realitzar en base als coneixements de les variables que influeixen en el sistema, per així, poder construir un espai de disseny. L'objectiu d'aquest capítol ha estat dissenyar un espai de disseny amb les formulacions obtingudes de captopril per compressió directa fent servir el paràmetre Índex de Bona Compressió (IGC) com a resposta del sistema, que és el valor que engloba tots els valors obtinguts en cadascun dels paràmetres que es fan servir per construir el Diagrama expert SeDeM.

Materials i mètodes: S'han obtingut 7 formulacions de captopril fent servir el disseny de mescles, el qual el 30% de la formulació consisteix en una mescla variable d'etilcel·lulosa N100 i de HPMC K15M, i l'altre 70% de la formulació es manté constant. Les matèries primes i les formulacions elaborades s'han caracteritzat mitjançant el diagrama expert SeDeM a partir de la determinació de 12 paràmetres galènics. L'espai de disseny es construeix en base al valor de l'Índex de Bona Compressió (IGC) de cada una de les formulacions, processant les dades amb el programa estadístic Statgraphics Centurion XVI.

Resultats: S'obté un espai de disseny en el qual s'observa com a mesura que augmenta la proporció d'etilcel·lulosa respecte a l'hidroxiopropilmetilcel·lulosa, l'Índex de Bona Compressió augmenta, per tant, la formulació és més adient per ser obtinguda per compressió directa. La relació entre l'índex de Bona Compressió amb la proporció d'etilcel·lulosa respecte l'hidroxiopropilmetilcel·lulosa és estadísticament significativa amb un nivell de confiança del 95%.

Conclusions: Mitjançant l'aplicació del Sistema Expert Diagrama SeDeM s'ha desenvolupat una formulació viable per a l'obtenció de comprimits matricials d'alliberació prolongada de captopril mitjançant compressió directa. El Diagrama SeDeM és una eina útil per la caracterització galènica d'excipients i principis actius pel que fa a la seva idoneïtat per compressió directa. El Diagrama SeDeM és una eina útil

pel disseny d'experiments, utilitzant els valors de l'Índex de Bona Compressió com atribut crític de qualitat per l'estudi del sistema.

La formulació 1 és la millor formulació per compressió directa de captopril, amb un valor de 5,80 en el paràmetre Índex de Bona Compressió. Hi ha una relació gairebé lineal entre l'Índex de Bona Compressió amb el percentatge d'etilcel·lulosa N100 i HPMC K15M en les 7 formulacions en el model lineal i en el model Y^2 – arrel quadrada X. El Diagrama SEDEM és una eina útil per observar el comportament del sistema, si és lineal, o si hi ha alguna interacció entre els factors.

Paraules clau: SeDeM, Diagrama Expert, Preformulació, Compressió directa, Quality by Design (ICH Q8), Índex de bona compressió, Captopril, alliberació modificada.



The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression



J. Saurí^a, D. Millán^b, J.M. Suñé-Negre^{a,c}, P. Pérez-Lozano^{a,c}, R. Sarrate^a, A. Fàbregas^a, C. Carrillo^a, M. Miñarro^{a,c}, J.R. Ticó^{a,c}, E. García-Montoya^{a,c,*}

^a Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Lab. Kern Pharma, Barcelona, Spain

^c IDIBELL-UB Research Group: Pharmacotherapy, Pharmacogenomics & Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 July 2013

Received in revised form

13 November 2013

Accepted 18 November 2013

Available online 24 November 2013

Keywords:

SeDeM

Diagram expert system

Preformulation

Direct compression

Quality by Design (ICH Q8)

Index good compression (IGC)

Captopril

Slow release

ABSTRACT

The SeDeM diagram expert system has been used to study excipients, Captopril and designed formulations for their galenic characterization and to ascertain the critical points of the formula affecting product quality to obtain suitable formulations of Captopril direct compression SR matrix tablets.

The application of the SeDeM diagram expert system enables selecting excipients with in order to optimize the formula in the preformulation and formulation studies.

The methodology is based on the implementation of ICH Q8, establishing the design space of the formula with the use of experiment design, using the parameters of the SeDeM diagram expert system as system responses.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The SeDeM Method (Suñé-Negre et al., 2005) is a new galenic method for application in tablet-preformulation and formulation studies. It provides information about the suitability of active ingredients and excipients in powder for direct compression. This information indicates the degree to which the substances can be successfully compressed by means of direct-compression technology. The SeDeM method makes it possible to detect the powder properties that need to be adjusted to facilitate the formulation of the end product for direct compression. The SeDeM method is therefore also a useful tool for studying the reproducibility of the process used to prepare a powder substance and, consequently, for its validation (Pérez-Lozano et al., 2006).

Furthermore, it has been shown to be a suitable tool for preformulation and formulation by characterizing the galenic properties

of excipients in order to define their suitability for direct compression (Aguilar et al., 2009; Suñé-Negre et al., 2008)

The SeDeM diagram expert system is based on the concept of quality by design described in ICH Q8 (EMA, 2004) since it evaluates critical quality attributes that have an impact on the quality of the final product. The SeDeM diagram expert system provides the profile of excipients and active product ingredients (API) in powder form with respect to their suitability for direct compression. This profile indicates whether a powder can successfully be compressed by direct compression technology or whether it needs to be adjusted with appropriate additional excipients. In addition, this SeDeM diagram expert system could be seen as an innovative quality by design (ICH Q8) tool, since it evaluates factors that are not studied in the traditional drug formulation method and provides information about which properties can be improved. Thus, this tool helps the formulator to design robust processes which can influence the quality of the final product when it is marketed.

Captopril is an angiotensin-converting enzyme inhibitor that has been widely used for the treatment of hypertension and congestive heart failure. Captopril acts orally and the dosage used for the treatment of congestive heart failure ranges from 50 to 150 mg daily. After oral ingestion of a single dose the maximum hemodynamic effect is observed after 45–90 min. The drug is freely water

* Corresponding author at: Encarna García-Montoya, Avda. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Spain. Tel.: +34 934034712; fax: +34 93404546.

E-mail addresses: encarnagarcia@ub.edu, egarciamontoya@gmail.com (E. García-Montoya).

Table 1
Parameters and equations used in SeDeM methodology.

Incidence	Parameter	Symbol	Unit	Equation
Dimension	Bulk density	Da	g/ml	Da = P/V _s
	Tapped density	Dc	g/ml	Dc = P/V _c
Compressibility	Inter-particle porosity	Ie	–	Ie = Dc – Da/Dc × Da
	Carr index	IC	%	IC = (Dc – Da/Dc) 100
Flowability/powder flow	Cohesion index ^a	Icd	N	Experimental
	Hausner ratio	IH	–	IH = Dc/Da
	Angle of repose	(α)	°	Tgα = h/r
Lubricity/stability	Powder flow	t ^o	s	Experimental
	Loss on drying	%HR	%	Experimental
Lubricity/dosage	Hygroscopicity	%H	%	Experimental
	Particles < 50 μm	%PF	%	Experimental
	Homogeneity index ^b	(Iθ)	–	Eq. (1)

^a Hardness (N) of the tablets obtained with the product in question, alone or blended with lubricants if highly abrasive.
^b Determines particle size. In accordance with the percentages of the different particle-size fractions by applying Eq. (1).

soluble and has elimination half-life after an oral dose of 1.7 h. It is stable at pH 1.2, and as the pH increases, the drug becomes unstable and undergoes a degradation reaction. Captopril has been the drug of choice in hypertension management. However, after a single oral dosage of the drug, the antihypertensive action is only effective for 6–8 h. Development of a controlled delivery system for Captopril

• Homogeneity index (Iθ)

These parameters are determined by means of the new SeDeM diagram method, based on known equations (Pérez-Lozano et al., 2006; Suñé-Negre et al., 2005, 2011a, 2011b) and duly validated and reproducible experimental tests, as shown in Table 1.

Eq. (1) named in Table 1 is

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}} \quad (1)$$

where

- Iθ: Relative homogeneity index. Particle-size homogeneity in the range of the fractions under study.
- F_m: Percentage of particles in the majority range.
- F_{m-1}: Percentage of particles in the range immediately below the majority range.
- F_{m+1}: Percentage of particles in the range immediately above the majority range.
- n: Order number of the fraction under study, within a series, with respect to the majority fraction.
- d_m: Mean diameter of the particles in the majority fraction.
- d_{m-1}: Mean diameter of the particles in the fraction of the range immediately below the majority range.
- d_{m+1}: Mean diameter of the particles in the fraction of the range immediately above the majority range.

is difficult because of in vivo and in vitro instability. The drug also undergoes dose dumping and burst phenomenon (being freely water soluble) when formulated as a controlled or sustained release formulation (Jiménez-Martínez et al., 2008).

The concept of the ICH Q8 guideline is based on defining a design space. The aim of this paper is to establish a design space that enables knowing the system using the SeDeM diagram expert system as a critical attribute of product quality.

In another article it will explain the design of experiments with the aim of establishing the design space in the dissolution test as the product's most important critical attribute. In this paper we use the same variables but taking as answers the variables of the SeDeM diagram expert system, with the final goal of understanding the behavior of the system from a pharmacotechnical viewpoint.

2. Product characterization using the SeDeM method

As established in earlier studies (Pérez-Lozano et al., 2006; Suñé-Negre et al., 2005) the SeDeM Method is based on the experimental study and quantitative determination of the characterization parameters of powdered substances that provide the necessary information about a substance's appropriateness for obtaining tablets using direct-compression technology.

The parameters considered are the following:

- Bulk density (Da)
- Tapped density (Dc)
- Inter-particle porosity (Ie)
- Carr index (IC)
- Cohesion index (Icd)
- Hausner ratio (IH)
- Angle of repose (α)
- Powder flow (t^o)
- Loss on drying (%HR)
- Hygroscopicity (%H)
- Particle size (%Pf)

Once the values have been obtained following the specific methods, certain limits are set based on the study of the chosen parameters and the values described in the handbook of pharmaceutical excipients (Rowe et al., 2009) (see Table 2). The next step is to convert the numeric limits for each SeDeM Diagram parameter to radius values r, in accordance with Table 2 (Aguilar et al., 2009, 2012; Pérez-Lozano et al., 2006; Suñé-Negre et al., 2005, 2008, 2011a,b).

When all radius values are 10, the SeDeM Diagram takes the form of a circumscribed regular polygon, drawn by connecting the radius values with linear segments. The results obtained from the earlier parameter calculations and conversions are represented by the radius. The figure formed indicates the characteristics of the product and of each of the parameters that determine whether or not the product is suitable for direct compression. In this case, the SeDeM Diagram is made up of 12 parameters, which would form an irregular 12-sided polygon.

To determine whether or not the product is acceptable for direct compression in numerical form, the following indexes are calculated based on the SeDeM Diagram as:

$$\text{Parameter index (IP)IP} = \frac{\text{No. } p \geq 5}{\text{No. Pt}} \quad (2)$$

Table 2
Conversion of limits for each parameter into radius values (*r*).

INCIDENCE	Parameter	Limit value	Radius (<i>r</i>)	Factor applied to <i>v</i>
Dimension	Bulk density	0–1 g/ml	0–10	10 <i>v</i>
	Tapped density	0–1 g/ml	0–10	10 <i>v</i>
Compressibility	Inter-particle porosity	0–1.2	0–10	10 <i>v</i> /1.2
	Carr index	0–50 (%)	0–10	<i>v</i> /5
	Cohesion index	0–200 (N)	0–10	<i>v</i> /20
Flowability/powder flow	Hausner ratio	1–3	10–0	5(3 – <i>v</i>) ²
	Angle of repose	50–0 (°)	0–10	10 – (<i>v</i> /5)
	Powder flow	20–0 (s)	0–10	10 – (<i>v</i> /2)
Lubricity/stability	Loss on drying	0–10 (%)	10–0	10 – <i>v</i>
	Hygroscopicity	20–0 (%)	0–10	10 – (<i>v</i> /2)
Lubricity/dosage	Particles < 50 μm	50–0 (%)	0–10	10 – (<i>v</i> /5)
	Homogeneity index	0–2 × 10 ⁻²	0–10	500 <i>v</i>

² Same equation than (30–10*v*)/2, but simplified.

No. $p \geq 5$: Indicates the number of parameters whose value is equal to or higher than 5, No. Pt: Indicates the total number of parameters studied.

The acceptability limit would correspond to: $IP \geq 5$
Parameter profile index (IPP) $IPP = \text{mean } r \geq 5$ of all parameters
Mean $r = \text{mean value of the parameters calculated.}$

The acceptability limit would correspond to: $IPP = \text{mean } r \geq 5$
Good compression index (IGC) is calculated as follows:

$$\text{Good compression index (IGC)} = IPP \times f \quad (3)$$

where *f* is the reliability factor and is calculated as follows:

$$f = \text{Polygon area/circle area} \quad (4)$$

The acceptability limit will be calculated by:

$$\text{IGC} = IPP \times f > 5. \quad (5)$$

3. Materials and methods

3.1. Materials

The active substance under study is Captopril (Farmahispania, Spain).

The excipients that have been used for the study SeDeM were microcrystalline cellulose (Avicel® PH101, FMC Biopolymer (Norway)), barium sulfate (Panreac, Spain), ascorbic acid (Fagron, Spain), ethylcellulose (Ethylcellulose N100®, Aqualon, (USA)), and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K15 M Premium®, Colorcon, Inc. (USA)).

Other ingredients used were talc (Fagron, Spain), magnesium stearate (Fagron, Spain), and colloidal silicon dioxide (Aerosil®, Fagron, (Spain)).

3.2. Methods

3.2.1. Preparation of the different formulations

A formulation is presented for obtaining sustained release matrix tablets which can be obtained by direct compression. Given the characteristics of Captopril, it is decided to opt for a tablet consisting of ascorbic acid as the antioxidant which produces an acid pH in the gastrointestinal system to minimize the oxidation of Captopril, barium sulfate to give density to the tablet (Clarke et al., 1995) so that it is retained in the stomach, a combination of HPMC K15M Premium® and Ethylcellulose N100® to modulate the release of Captopril (Chattaraj and Das, 1996; Hjartstam and Hjertberg, 1998; Ju et al., 2006; Katicaneni et al., 1995; Lin and Lin, 1995, 1996; Siepmann and Peppas, 2001; Upadrashta et al., 1993),

Avicel® PH101 to obtain a good cohesion, and magnesium stearate, talc and Aerosil® to enhance the lubricity and flow properties of the formulation.

The manufacturing process of the formulations is as follows: the raw materials are weighed individually into polyethylene bags. Then the following raw materials are mixed in a polythene bag: Captopril, ascorbic acid, talc, ethylcellulose N100®, HPMC K15 M Premium®, barium sulfate and 70% of the Avicel® PH101. Subsequently the product is mixed manually for 2 min, it is sieved in a 0.8 mm sieve, it is transferred to a suitable container, and mixed for 8 min at 20 rpm in the Glatt biconical mixer. This intermediate product is called mixture A.

In a plastic bag, 30% of the Avicel® PH101, Aerosil® and the magnesium stearate are mixed by hand for 2 min. The product is sieved in a 0.6 mm sieve and is incorporated to mixture A. Finally the product is mixed at 20 rpm for 3 min in the biconical Glatt drum. The different formulations are shown in Table 3.

The experimental design used is the design of mixtures (Refs. 1 to 7), wherein the variables are the concentration of Ethylcellulose N100® and of HPMC K15M Premium®, setting the other components of the formula at 70% (w/w), with 30% (w/w) being the maximum concentration for each of the variables.

3.2.2. Tablets preparation

The blends were compressed in a Bonals® (Cornellà de Ll., Spain) continuous eccentric press, provided with 19 mm × 10 mm punches.

3.2.3. Tablets characterization

In the characterization of the tablets the methods applied were resistance to crushing of tablets and Friability.

4. Results and discussions

4.1. SeDeM diagram results for the API and excipients

Fig. 1 shows the SeDeM diagram expert system of Captopril and different excipients in the formula, and Table 4 shows the radius obtained for each of the parameters studied.

Captopril has bulk and tapped density values that enable direct compression technology as it represents 10% (w/w) in the formula: however, it presents poor flow and compressibility values, and so the use of excipients presenting a good compressibility, such as Avicel® PH101, Ethylcellulose N100® and HPMC K15M Premium®, is critical. Avicel® PH101 is the excipient of the formula that has the best compressibility due to its plastic behavior and its ability to generate hydrogen bridge bonds. Ethylcellulose N100® is more

Table 3
Composition of the different formulations (Refs. 1–7).

Raw materials	Percentage (%)						
	Ref. 1	Ref. 2	Ref. 3	Ref. 4	Ref. 5	Ref. 6	Ref. 7
Ethylcellulose N100®	30	25	20	15	10	5	0
HPMC K15M Premium®	0	5	10	15	20	25	30
Captopril	10	10	10	10	10	10	10
Talc	4	4	4	4	4	4	4
Aerosil®	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Magnesium stearate	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Avicel® PH101	25	25	25	25	25	25	25
Ascorbic acid	20	20	20	20	20	20	20
Barium sulfate	10	10	10	10	10	10	10
Total	100	100	100	100	100	100	100

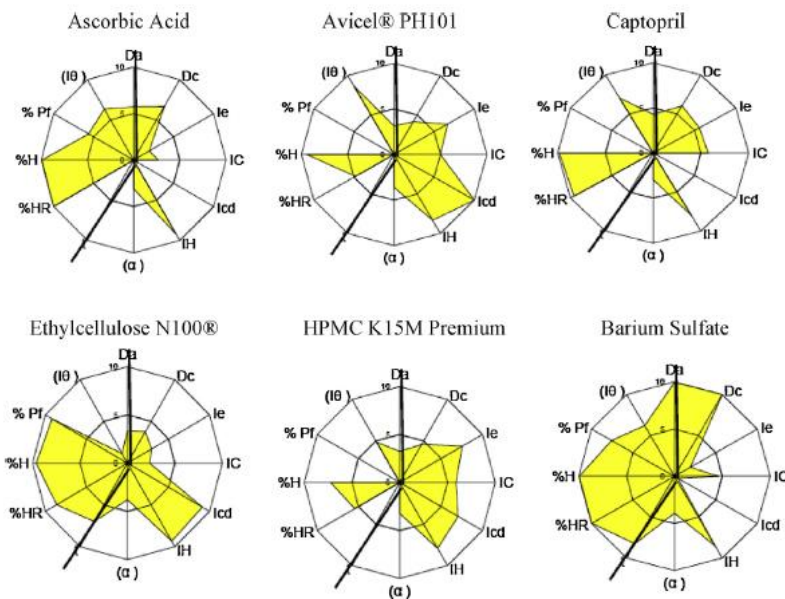


Fig. 1. SeDeM diagram for the raw materials.

Table 4
Individual radius parameters, mean incidence values and parametric index for excipients and captopril.

Parameter/Incidence	HPMC K15M Premium®	Ethylcellulose N100®	Captopril	Barium sulfate	Ascorbic acid	Avicel® PH101
Bulk density	3.24	3.32	4.30	9.95	5.75	3.12
Tapped density	4.59	3.76	6.04	10.00	6.65	4.16
Dimension	3.92	3.54	5.17	9.98	6.20	3.64
Inter-particle Porosity	7.57	2.93	5.58	1.92	1.96	6.68
Carr index	5.88	2.34	5.76	4.59	2.71	5.00
Cohesion index	7.05	9.11	0.00	0.41	0.00	10.00
Compressibility	6.83	4.79	3.78	2.30	1.56	7.23
Hausner Ratio	7.92	9.34	7.98	8.52	9.22	8.34
Angle of repose	3.23	3.78	2.96	3.91	3.09	3.62
Powder flow	0.00	7.00	0.00	8.25	0.00	0.00
Flowability/powder flow	3.71	6.71	3.65	6.89	4.10	3.98
Loss on drying	5.45	8.62	9.56	9.96	10.00	4.81
Hygroscopicity	7.24	9.63	9.85	9.94	9.92	9.42
Lubricity/Stability	6.35	9.12	9.70	9.95	9.96	7.12
Particles <50 µm	0.00	9.18	0.00	7.59	5.63	0.00
Homogeneity index	4.85	1.15	7.05	6.20	6.35	8.65
Lubricity/dosage	2.43	5.17	3.53	6.89	5.99	4.33
Good compression index	4.52	5.57	4.69	6.44	4.86	5.06

compressible than HPMC K15M[®] as it has a higher capacity of plastic deformation, although chemically it is less susceptible to make hydrogen bridge bonds and, by having a larger particle size, it presents less cohesive Van der Waals forces.

The SeDeM diagram expert system predicts the galenic behavior of the formulations from the characteristics of the excipients. In this case, the radius values of the fine particles and flow of Avicel[®] PH101, HPMC K15M Premium[®] and Captopril exhibit very poor values, and so it was decided to incorporate 0.5% (w/w) of Aerosil in the formulations to optimize the flow of the fine particles. During compression of Captopril and ascorbic acid, adhesion on punches is observed, and thus a need was seen to incorporate an antiadherent in the formula such as talc at a concentration of 4% (w/w) and 0.5% (w/w) of magnesium stearate as a lubricant.

4.2. SeDeM diagram results for the formulations

Fig. 2 shows the SeDeM diagram expert system of the different formulations, and in Table 5 the radius for each of the parameters under study.

Table 6 shows the results of friability and resistance of crushing of the tablets of each reference. The values of both the friability as the resistance of crushing are similar in all formulations, indicating that there are no differences between the tablets in relation to these pharmacotechnical parameters when variation exists in the proportion of Ethylcellulose N100[®] with HPMC K15M[®].

4.2.1. Dimension

There are no differences in the apparent and tapped density between the different formulations (Table 5). The radius of the dimension parameter of HPMC K15M[®] is 3.92 while that of the Ethylcellulose N100[®] is 3.54, so it is logical that as the percentage of HPMC K15M[®] in the formula increases, no differences between the apparent and tapped density are observed.

4.2.2. Compressibility

When the percentage of HPMC K15M[®] in the formula increases, the compressibility parameter and the radius values of the carr index, also increase. The cohesion index radii remain constant from formula 2–7 with values of 10. The cohesion index is higher as the percentage of HPMC K15M[®] increases. That is because the HPMC K15M[®] has a particle size of <50 microns greater than the Ethylcellulose N100[®]. By decreasing particle size, the cohesive forces of the formula are higher due to the increase in Van der Waals forces and the increased contact surface area between the particles. Furthermore, the HPMC K15M[®] has a higher percentage of water thereby increasing the capillary forces between the particles. The HPMC K15M[®] is more polar than the Ethylcellulose N100[®], and so more hydrogen bridge bonds will be established with the other components of the formula, since being mainly polar components there will be more interaction between them.

However, ethylcellulose N100[®] when compressed alone has better compressibility compared with HPMC K15M[®]. This means that the physicochemical properties of the HPMC K15M[®] are more conducive to the compressibility of the formula by providing moisture that favors capillary forces between the particles and particle size, by increasing the contact surfaces and, consequently, the particle bonds giving rise to tablets with greater hardness.

4.2.3. Flowability/powder flow

By increasing the percentage of HPMC K15M[®], the flowability/powder flow parameter decreases, obtaining a radius value of 6.96 for formulation 1 and a radius value of 3.90 for formulation 7. This is because the HPMC K15M[®] has a 51% of fine particles <50 μm compared to 4% of the Ethylcellulose N100[®], and so when increasing HPMC K15M[®] there are more Van der Waals interparticle forces

associated with particles of less than 50 μm, resulting in a greater cohesion of the product thus decreasing the radius values of the Hausner ratio parameters, angle of repose, and powder flow. The flow behavior of formulation 1 is mass flow, while when increasing the percentage of HPMC K15M[®], the flow behavior changes to core flow.

Whereas all excipients have poor radius values in the flow parameter except ethylcellulose N100[®] and barium sulfate as shown in Table 4, the incorporation of 0.5% Aerosil[®] (w/w) was considered of great importance in the preformulation stage to achieve correct powder flow for the manufacture of direct compression tablets, as shown in Table 5 in the radius values >5 obtained in the Flowability/powder flow parameter in formulations 1–4.

4.2.4. Lubricity/stability

The HPMC K15M[®] has a higher percentage of humidity than the ethylcellulose N100[®], besides being more hygroscopic, and hence increasing the percentage of HPMC K15M[®] also increases the percentage of humidity and hygroscopicity of the formula. All formulations present radius values of >5 in the lubricity/stability parameter. However, when the percentage of HPMC K15M[®] increases it is more likely that Captopril will oxidize resulting in degradation products, because the formulation is more hygroscopic and contains more moisture (Table 5).

4.2.5. Lubricity/dosage

When the percentage of HPMC K15M[®] is increased, the percentage of particles <50 μm increases, obtaining radius values of 0 in formulations 6 and 7, and of 2.15 in formulation 1. The radius values in the dosage/lubricity parameter vary between 1 and 2 (Table 5).

Formulation 7 is the one that has a more narrow distribution of particle size, and is therefore the formulation that has a higher radius value in the homogeneity index parameter.

The high percentage of fine particles is the major cause of the poor flow of formulations 4, 5, 6 and 7 (Table 5).

4.2.6. Good compression index

The IGC values obtained for each formulation designed (Ref. 1 to Ref. 7) were processed statistically using Statgraphics Centurion XVI software. The results have been adjusted to a simple linear regression model considering the good compression index as dependent variable and the formulations as independent variable resulting in an $r^2 = 0.9532$, the results of which are shown in Table 7.

Since the p -value in the ANOVA table is less than 0.05, there is a statistically significant relationship between good compression index and Formulations with a confidence level of 95.0%. The R -squared statistic indicates that the adjusted model explains 95.3232% of the variability in good compression index. The correlation coefficient is equal to -0.976336 , indicating a relatively strong relationship between variables. Standard error of the estimate indicates that the standard deviation of residuals is 0.077127. The mean absolute error (MAE) of 0.0591837 is the average value of the residual. The Durbin–Watson (DW) statistic examines the residuals to determine if there is any significant correlation. Since the p -value is greater than 0.05, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals with a confidence level of 95.0%.

Fig. 3 shows the values of the good compression index, adjusting to a linear equation to describe the relationship between the good compression index and formulations.

In order to find the linear regression that best adjusts to the results obtained, we have considered a total of 27 models, and the one that best adjusts is the squared Y square root X model, giving a correlation coefficient of 0.9852 and an $r^2 = 0.9707$ the results of which are shown in Table 8.

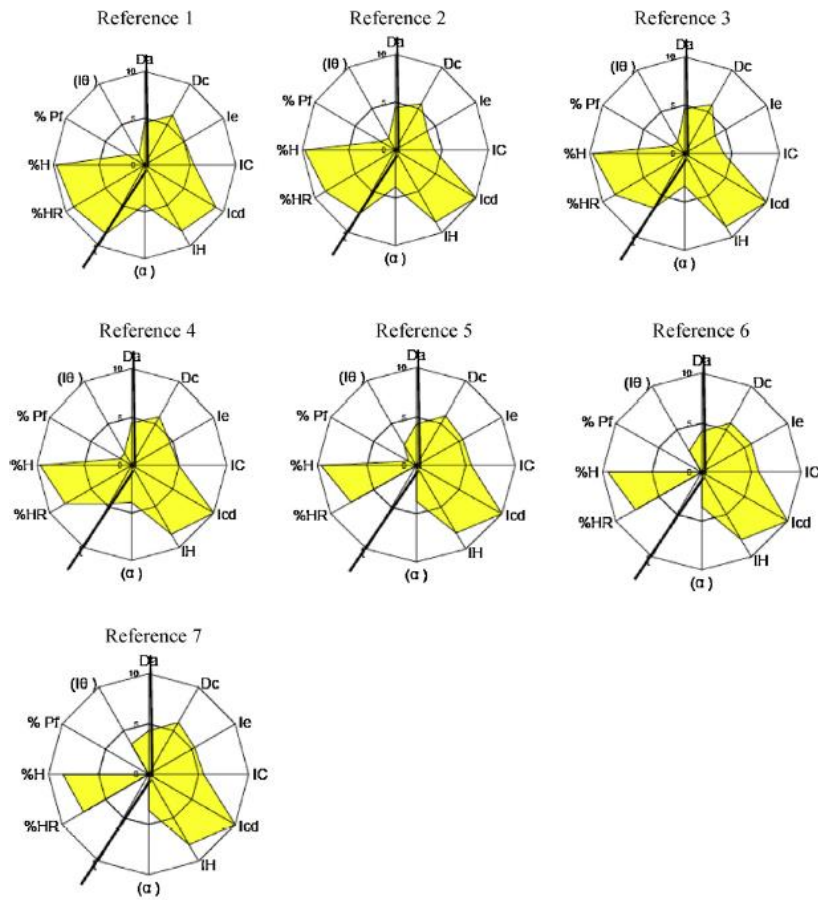


Fig. 2. SeDeM diagram for the different formulations.

Table 5
Radius parameters, mean incidence values and parametric index for the different formulations.

Parameter/incidence	Formulations						
	1	2	3	4	5	6	7
Bulk density	4.48	4.42	4.64	4.42	4.28	4.15	4.32
Tapped density	6.15	5.59	5.85	5.87	5.93	5.83	5.96
Dimension	5.32	5.01	5.25	5.15	5.11	4.99	5.14
Inter-particle Porosity	5.05	3.95	3.72	4.66	5.42	5.78	5.31
Carr index	5.43	4.19	4.14	4.94	5.57	5.76	5.50
Cohesion index	9.03	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Compressibility	6.50	6.05	5.95	6.53	6.99	7.18	6.94
Hausner ratio	8.14	8.68	8.70	8.36	8.07	7.98	8.10
Angle of repose	4.24	3.88	3.34	3.89	3.71	3.53	3.59
Powder flow	8.50	7.67	6.50	4.67	0.00	0.00	0.00
Flowability/powder flow	6.96	6.74	6.18	5.64	3.93	3.83	3.90
Loss on drying	9.00	8.69	8.48	8.09	7.61	7.70	7.51
Hygroscopicity	9.69	9.75	9.72	9.67	9.64	9.45	8.57
Lubricity/stability	9.34	9.22	9.10	8.88	8.62	8.58	8.04
Particles <50 μm	2.15	1.82	1.59	1.34	0.92	0.00	0.00
Homogeneity index	1.20	1.40	1.45	1.50	2.45	2.50	3.45
Lubricity/dosage	1.67	1.61	1.52	1.42	1.68	1.25	1.73
Good compression index	5.80	5.56	5.40	5.35	5.04	4.97	4.94

Table 6
Friability and rupture strength values obtained in the different formulations.

	Formulations						
	1	2	3	4	5	6	7
Friability (%)	0.39	0.39	0.32	0.24	0.32	0.33	0.35
Rupture strength (Newtons)	172 ± 16	169 ± 20	174 ± 25	169 ± 62	161 ± 58	177 ± 30	195 ± 25

Table 7
Results of adjusted to simple linear regression model of the IGC.

Coefficients				
Parameter	Least squares Estimates	Standard Error	t-Statistic	p-Value
Intercept	5.88286	0.0651842	90.2497	0.0000
Slope	-0.147143	0.0145756	-10.0951	0.0002

Analysis of variance					
Source	Sum of squares	Df	Mean square	F-statistic	p-Value
Model	0.606229	1	0.606229	101.91	0.0002
Residual	0.0297429	5	0.00594857		
Total (corr.)	0.635971	6			

Correlation coefficient = -0.976336.
R-squared = 95.3232%.
R-squared (adjusted for d.f.) = 94.3879%.
Standard error of EST. = 0.077127.
Mean absolute error = 0.0591837.
Durbin-Watson statistic = 2.16591 ($p = 0.3682$).
Lag 1 residual autocorrelation = -0.280088.
The equation of the adjusted model is as follows:
Good compression index = 5.88286 - 0.147143 × Formulations.

Since the p -value in the ANOVA table is less than 0.05, there is a statistically significant relationship between good compression index and formulations with a confidence level of 95.0%. The R -squared statistic indicates that the adjusted model explains 97.0704% of the variability in good compression index after being transformed to a logarithmic scale to linearize the model. The correlation coefficient is equal to -0.985243, indicating a relatively strong relationship between variables. Standard error of the estimate indicates that the standard deviation of residuals is 0.651761. The mean absolute error (MAE) of 0.440439 is the average value of the residual. The Durbin-Watson (DW) statistic examines the residuals to determine if there is any significant correlation. Since the p -value is greater than 0.05, there is no indication

Table 8
Results of adjusted to squared Y square root X regression model of the IGC.

Coefficients					
Parameter	Least squares Estimates	Standard Error	t-Statistic	p-Value	
Intercept	39.3994	0.91026	43.2837	0.0000	
Slope	-5.85815	0.45513	-12.8714	0.0001	

Analysis of variance					
Source	Sum of squares	Df	Mean square	F-statistic	p-Value
Model	70.3763	1	70.3763	165.67	0.0001
Residual	2.12396	5	0.424793		
Total (corr.)	72.5003	6			

Correlation coefficient = -0.985243.
R-squared = 97.0704%.
R-squared (adjusted for d.f.) = 96.4845%.
Standard error of EST. = 0.651761.
Mean absolute error = 0.440439.
Durbin-Watson statistic = 2.62428 ($p = 0.6542$).
Lag 1 residual autocorrelation = -0.374093.
The equation of the adjusted model is as follows:
Good compression index = $\sqrt{39.3994 - 5.85815 \times \sqrt{\text{Formulations}}}$.

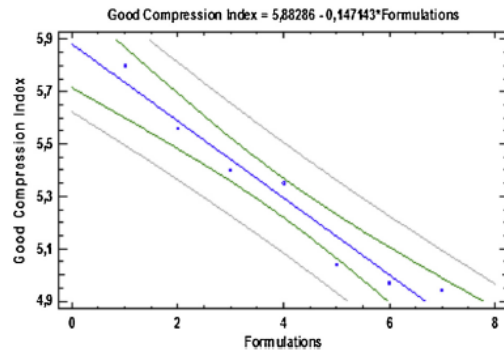


Fig. 3. Good compression index (simple linear model).

of serial autocorrelation in the residuals with a confidence level of 95.0%.

Fig. 4 shows the values of the good compression index adjusting the equation with the squared Y square root X model to describe the relationship between the good compression index and formulations.

The squared Y square root X model is the one which gives the highest value of R -Square at 97.0704%, that is 1.74717% higher than the linear model.

Formulation 1 is the one with the best good compression index with a radius value of 5.80, while formula 7 has a radius value of 4.94.

There is an almost linear relationship between the different formulations in the good compression index parameter. Increasing the percentage of HPMC K15M® causes an increase in the percentage of fine particles which hinders the flow of the powder, in addition

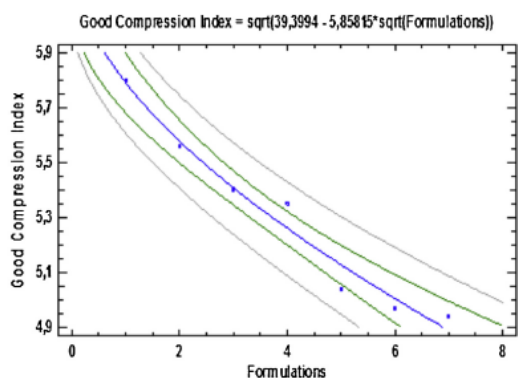


Fig. 4. Good compression index (Y-square-X square root model).

to increasing the humidity and the hygroscopicity of the formula, thereby increasing the percentage of HPMC K15M[®] in the formula, the radius value of the good compression index decreases linearly as shown in Figs. 3 and 4.

Accordingly, the greater the percentage of ethylcellulose N100[®] there is in the formulation and the lower that of HPMC K15M[®], the powder mixture will have better characteristics for direct compression.

5. Conclusions

1. The SeDeM Diagram is a useful tool for the galenic characterization of excipients and drugs with respect to their suitability for direct compression.
2. The SeDeM Diagram is a useful tool for the design of experiments, using the values of the radius of the formulations in the Good compression index parameter as the critical quality attribute for the study of the system.
3. Formulation 1 is the best formulation for direct compression of Captopril, with a radius value of 5.80 in the good compression index parameter.
4. There is an almost linear relationship in the radii of good compression index according to the percentage of ethylcellulose N100[®] and HPMC K15M[®] among the 7 formulations in the linear model and in the Y-square X-square root model.
5. The SeDeM Diagram is a useful tool to observe the behavior of the system, if it is linear, or if there are any interactions between the factors.

References

- Aguilar, J.E., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Suñé-Negre, J.M., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2009. The use of the SeDeM diagram expert system to determine the suitability of diluents-disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73, 414–423.
- Aguilar, J.E., García-Montoya, E., Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2012. Predicting orally disintegrating tablets formulation of Ibuprofen tablets: an application of the new SeDeM-ODT expert system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, 638–648.
- Chatrari, S.C., Das, S.K., 1996. Effect of formulation variables on dissolution profile of Diclofenac sodium from ethyl- and hydroxypropyl methylcellulose tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 114, 555–559.
- Clarke, G.M., Newton, J.M., Short, M.B., 1995. Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. *Int. J. Pharm.* 114, 1–11.
- EMA, 2004. Guideline on ICH Topic Q8, Note for Guidance on Pharmaceutical Development. EMEA/CHMP/167068/2004.
- Hjartstam, J., Hjertberg, T., 1998. Swelling of pellets coated with a composite film containing ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose. *Int. J. Pharm.* 161, 23–28.
- Jiménez-Martínez, I., Quirino-Barreda, T., Villafuente-Robles, L., 2008. Sustained delivery of Captopril from floating matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 362, 37–43.
- Ju, T., Qu, Y., Liu, P., 2006. Diffusion-controlled drug delivery systems. In: Li, X., Jasti, B.R. (Eds.), *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. McGraw-Hill, New York, pp. 107–138.
- Katikaneni, P.R., Upadrashta, S.M., Rowlings, C.E., Neau, S.H., Hileman, G.A., 1995. Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed, and lubricant. *Int. J. Pharm.* 117, 13–21.
- Lin, S.Y., Lin, K.H., 1995. Compression behavior of the different grades of ethyl cellulose. *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.* 55, 254–260.
- Lin, S.Y., Lin, K.H., 1996. Water uptake and drug release behavior of drug loaded compacts prepared from different grades of ethylcellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42, 193–198.
- Pérez-Lozano, P., Suñé-Negre, J.M., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., García-Montoya, E., Hernández, C., Ruhí, R., Ticó, J.R., 2006. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64, 351–359.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sixth ed. American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical Press, London.
- Siepmann, J., Peppas, N.A., 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 139–157.
- Suñé-Negre, J.M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Miñarro, M., Pérez-Lozano, P., Ticó, J.R., 2005. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Cienc. Tecnol. Pharm.* 3, 125–136.
- Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Ticó, J.R., 2008. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 1029–1039.
- Suñé-Negre, J.M., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Aguilar, J.E., Roig, M., Fuster, R., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2011a. SeDeM Diagram: A New Expert System for the Formulations of drugs in Solid Form. In: Petric, V. (Ed.), *Expert Systems for Human, Materials and Automation*. Editorial InTech, Rijeka, Croatia, ISBN 978-953-307-334-7, pp. 17–34 <http://www.intechopen.com/books/expert-systems-for-human-materials-and-automation/sedem-diagram-a-new-expert-system-for-the-formulation-of-drugs-in-solid-form>
- Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2011b. Optimization of parameters of the SeDeM diagram expert system: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 79, 464–472.
- Upadrashta, S.M., Katikaneni, P.R., Hileman, G.A., Keshary, P.R., 1993. Direct compression controlled release tablets using ethylcellulose matrices. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 19, 449–460.

4.1.1 Resultats addicionals Article 1

4.1.1.1 Desenvolupament d'una formulació d'alliberació modificada per principis actius molt solubles en aigua mitjançant compressió directa

L'àcid ascòrbic és un component molt soluble en aigua, per tant, la seva alliberació en l'assaig de dissolució indicarà si la formulació obtinguda és adient per assolir una alliberació modificada de captopril.

La formulació conté àcid ascòrbic com antioxidant que produeix un pH àcid en el sistema gastrointestinal per minimitzar la oxidació del captopril, sulfat de bari per donar densitat al comprimit perquè sigui retingut a l'estómac, una combinació de HPMC K15M Premium® i etilcel·lulosa N100 per modular l'alliberació de captopril, Avicel® PH101 per obtenir una bona cohesió en el comprimit, i estearat de magnesi, talc i Aerosil®, per millorar la lubricació i les propietats del flux de les formulacions.

La composició unitària i la composició quantitativa per una mida de lot de 100 grams es detallen a la taula 41.

Primeres matèries	% (p/p)	Funció	Quantitat (grams)	Lot
HPMC K15M Premium	15,00	Modificar la velocitat de dissolució	15	CQ-3480
Etilcel·lulosa N100	15,00	Modificar la velocitat de dissolució	15	CQ-3854
Talc	4,00	Antiadherent	4	CQ-4769
Aerosil®	0,50	Lliscant	0,5	CQ-4583
Estearat de magnesi	0,50	Lubricant	0,5	CQ-4457
Avicel ®PH 101	23,52	Diluent	23,52	CQ-2879
Àcid ascòrbic	31,48	Antioxidant	31,48	10C11-B08
Sulfat de bari	10,00	Augmentar la densitat	10	0000309731
TOTAL	100		100	

Taula 41. Composició unitària i composició quantitativa per 100 grams.

El procés de fabricació es troba descrit a l'apartat 3.2.2 de la tesi doctoral. Els comprimits obtinguts presenten dureses individuals entre 145 i 176 Newtons.

El percentatge alliberat d'àcid ascòrbic dels 6 comprimits es detalla a la taula 42.

minuts	% àcid ascòrbic						Mitjana (%)	desviació estàndard	Coeficient de variació (%)
30	16,37	16,48	17,31	16,70	15,54	23,81	17,70	3,05	17,23
60	30,36	24,82	25,47	24,84	25,43	28,40	26,55	2,29	8,63
120	41,22	37,69	40,00	39,03	39,57	38,01	39,25	1,31	3,34
180	48,31	47,90	52,57	50,29	50,82	46,27	49,36	2,28	4,62
240	57,26	55,59	61,20	58,18	61,99	58,07	58,72	2,43	4,14
300	61,96	65,07	69,85	66,47	68,03	66,70	66,35	2,69	4,05
360	69,82	70,50	75,55	71,08	79,26	74,96	73,53	3,69	5,02
420	76,90	77,15	84,22	78,65	81,13	78,51	79,43	2,79	3,51
470	79,16	82,82	85,59	85,47	84,02	82,85	83,32	2,37	2,84

Taula 42. Percentatge alliberat d'àcid ascòrbic.

En la figura 65 es detalla el percentatge alliberat d'àcid ascòrbic (mitjana de 6 comprimits).

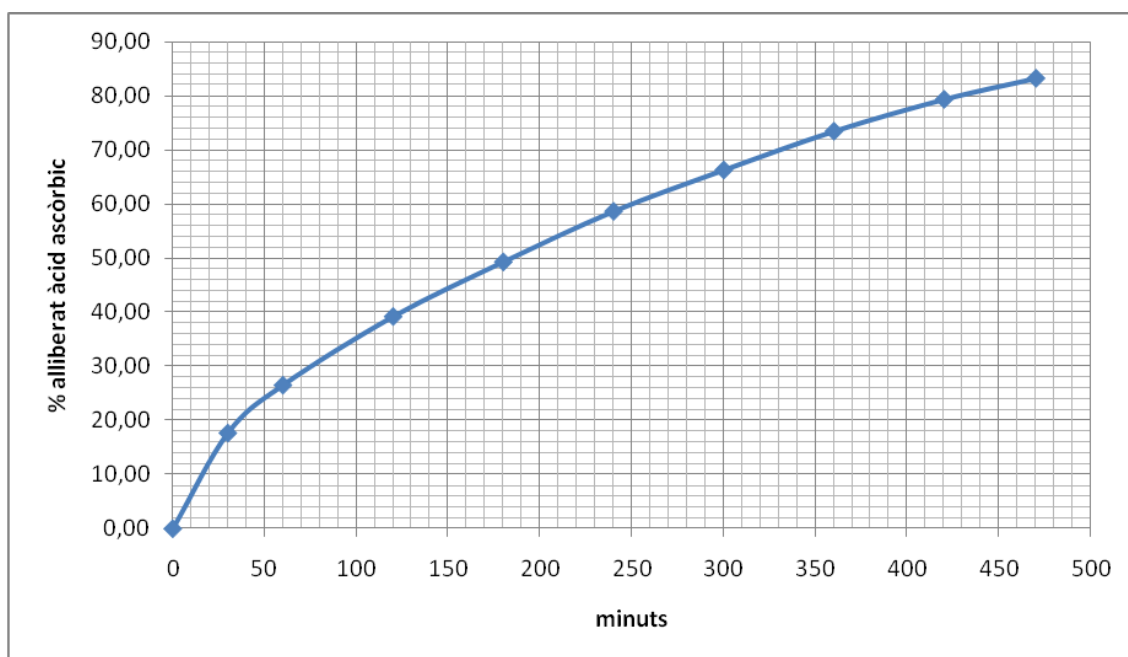


Figura 65. Percentatge alliberat d'àcid ascòrbic (mitjana de 6 comprimits).

4.1.1.2 Elaboració de les diferents formulacions de captopril

El disseny experimental utilitzat ha estat el disseny de mesclades de dos components (Referències 1-7), on les variables són la concentració d'etilcel·lulosa N100® i de HPMC K15M Premium®, fixant els altres components de la fórmula al 70% p/p. La màxima concentració d'etilcel·lulosa N100® o de HPMC K15M Premium® és d'un 30% p/p. Les diferents formulacions es mostren en la taula 43.

Primeres matèries	Percentatge (%)							Lot
	Ref. 1	Ref.2	Ref. 3	Ref. 4	Ref. 5	Ref. 6	Ref. 7	
Etilcel·lulosa N100®	30	25	20	15	10	5	0	CQ-3854
HPMC K15M Premium®	0	5	10	15	20	25	30	CQ-3480
Captopril	10	10	10	10	10	10	10	139.0020.25.10
Talc	4	4	4	4	4	4	4	CQ-4769
Aerosil®	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	CQ-4583
Estearat de magnesi	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	CQ-4457
Avicel® PH101	25	25	25	25	25	25	25	CQ-2879
Àcid Ascòrbic	20	20	20	20	20	20	20	10C11-B08
Sulfat de bari	10	10	10	10	10	10	10	0000309731
Total	100	100	100	100	100	100	100	

Taula 43. Composició de les diferents formulacions (Referències 1-7).

El procés de fabricació de les formulacions es troba descrit a l'apartat 3.2.3 de la tesi doctoral. Els comprimits obtinguts de les formulacions presenten dureses entre 161 i 195 Newtons i valors de friabilitat entre 0.24 i 0.39 %.

Els Diagrames SeDeM de les primeres matèries es mostren a la figura 66.

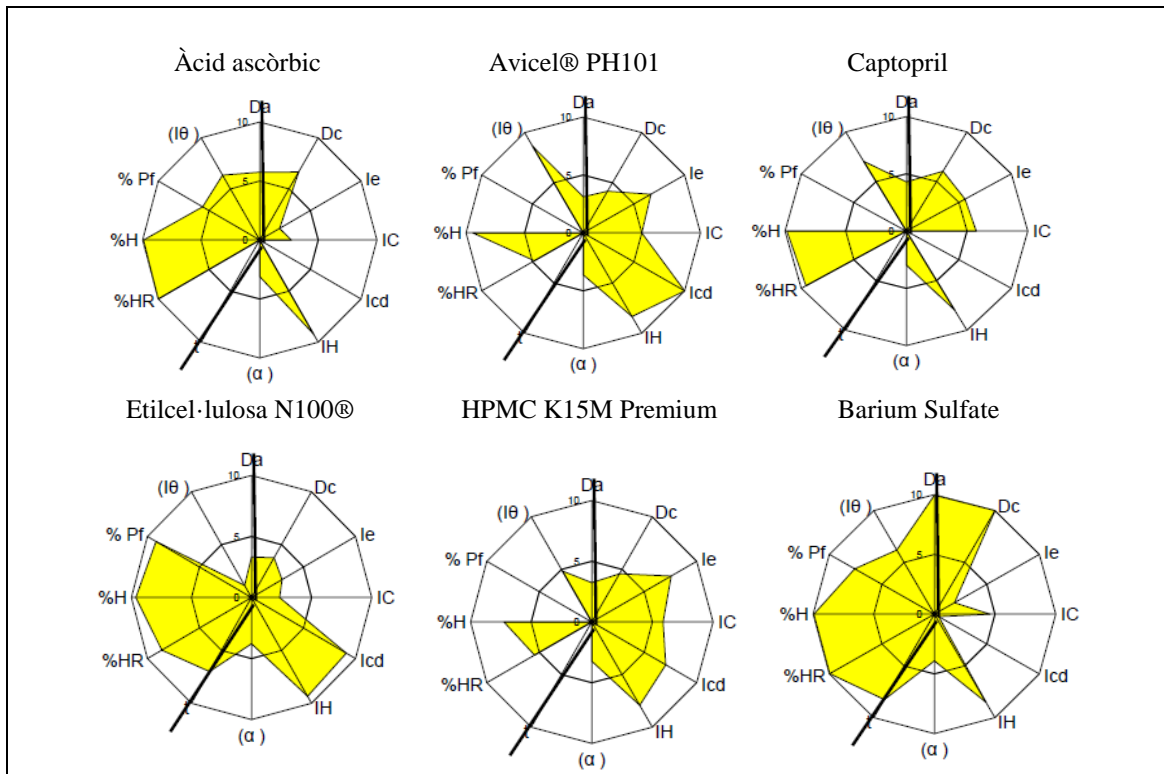


Figura 66. Diagrama SeDeM de les primeres matèries.

En la figura 67 es mostren els Diagrames SeDeM de les diferents formulacions.

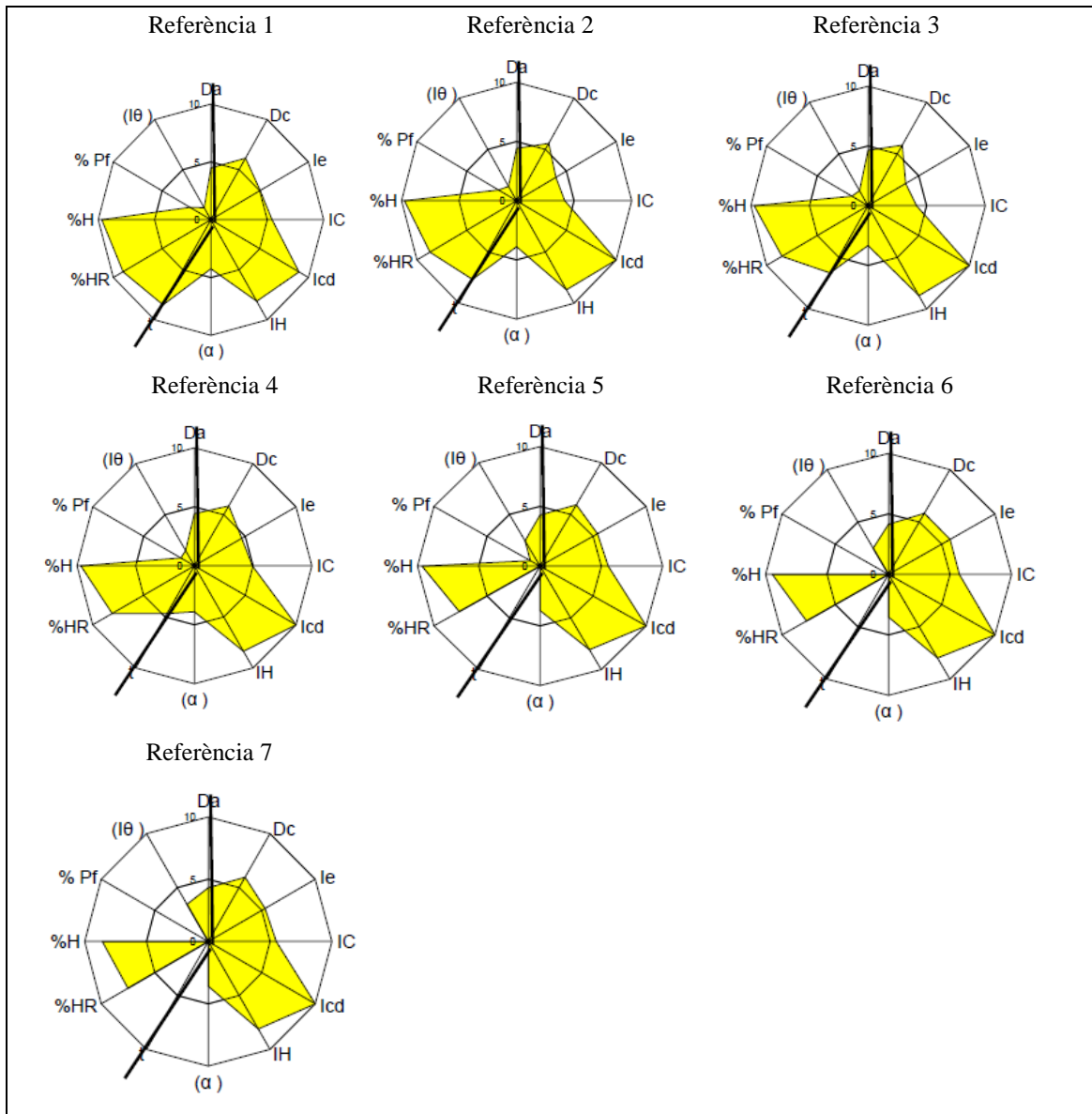


Figura 67. Diagrames SeDeM de les diferents formulacions.

4.1.1.3 Validació del mètode analític multicomponent

4.1.1.3.1 Linealitat

Àcid ascòrbic

Les absorbàncies de l'àcid ascòrbic i les rectes de regressió a 206 nm i a 244 nm es mostren en la taula 44 i en les figures 68 i 69.

concentració teòrica (µg/ml)	concentració real (µg/ml)	Absorbància (206 nm)	Absorbància (244 nm)
5	5,073	0,0611	0,2741
6	6,246	0,0709	0,3411
10	10,245	0,1290	0,5499
20	20,450	0,2609	1,1370
25	26,213	0,3321	1,4705

Taula 44. Absorbàncies obtingudes d'àcid ascòrbic a 206 nm i a 244 nm.

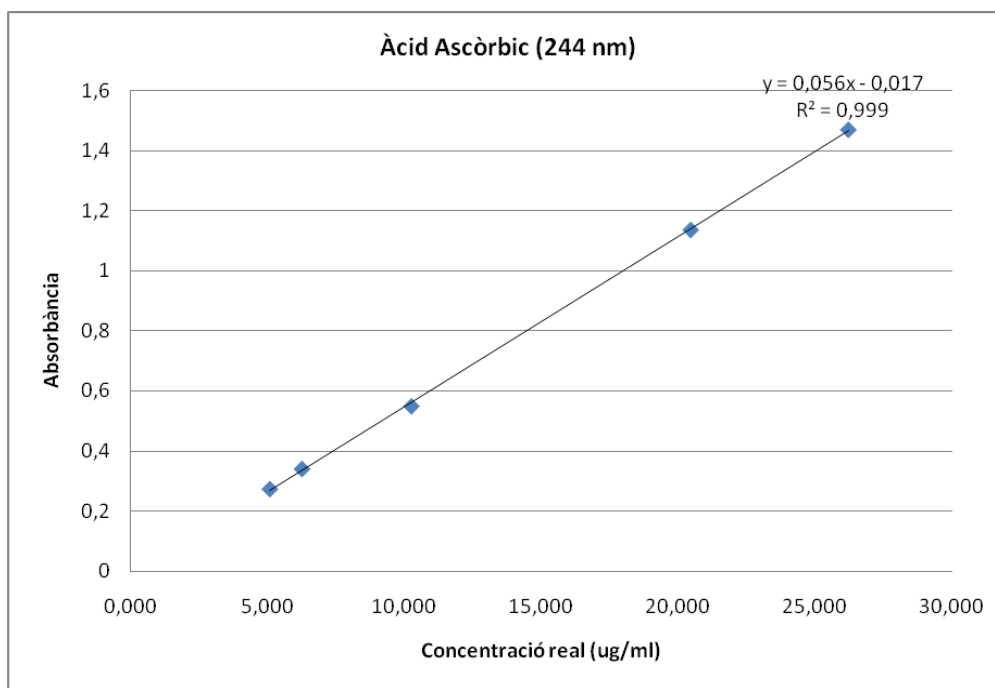


Figura 68. Recta de regressió de l'àcid ascòrbic a 244 nm.

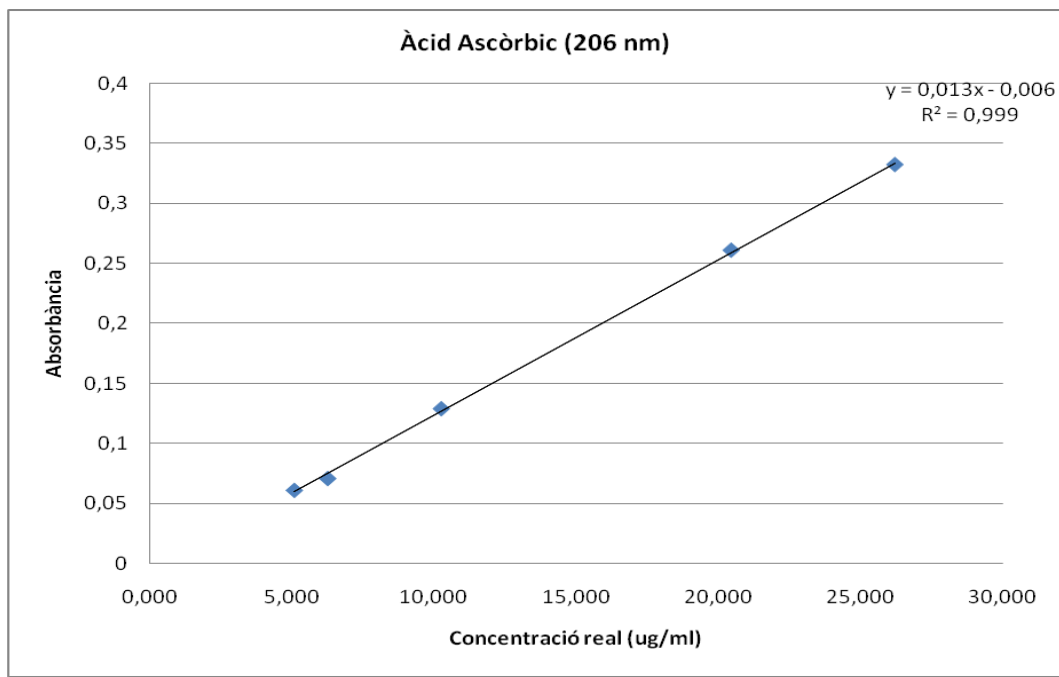


Figura 69. Recta de regressió de l'àcid ascòrbic a 206 nm.

Els coeficients de determinació (r^2) són de 0,999 tant a 206 nm com a 244 nm. Valors superiors o iguals a 0,999 es consideren correctes (58).

Els factors de resposta obtinguts es mostren en la taula 45.

	Factor de resposta (206 nm)	Factor de resposta (244 nm)	concentració teòrica (µg/ml)
	0,012	0,054	5
	0,011	0,055	6
	0,013	0,054	10
	0,013	0,056	20
	0,013	0,056	25
Mitjana	0,012	0,055	
Desviació estàndard	0,0006	0,0010	
Coefficient de variació (CV)	4,8%	1,9%	

Taula 45. Factors de resposta a 206 nm i a 244 nm.

Els coeficients de variació són inferiors al 5% (58), per tant, les relacions entre l'absorbància i la concentració són satisfactòries tant a 244 nm com a 206 nm.

Els resultats obtinguts en el test estadístic F-Snedecor per valorar la homogeneïtat de variàncies entre els factors de resposta a 206 nm i a 244 nm, $F_{\text{exp}}(3,019) < F_{\text{tab}}(\alpha = 0,05)$ (9,605), per tant, s'accepta la hipòtesi nul·la de que les variàncies obtingudes a 244 nm i a 206 nm són iguals amb un nivell de confiança del 95% (veure taula 46).

Prueba F para varianzas de dos muestras

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	0,05480412	0,01228312
Varianza	1,0527E-06	3,4869E-07
Observaciones	5	5
Grados de libertad	4	4
F	3,01890506	
P(F<=f) una cola	0,15492907	
Valor crítico para F (una cola)	9,60452988	

Taula 46. Homogeneïtat de variàncies F-Snedecor entre els factors de resposta a 206 nm i a 244 nm de l'àcid ascòrbic.

S'extrapolen les concentracions a partir de les absorbàncies i de les rectes de regressió obtingudes i s'estableix una relació entre la concentració extrapolada i la concentració real d'àcid ascòrbic, tant a 206 nm com a 244 nm (veure taules 47 i 48).

concentració real Àcid Ascòrbic (µg/ml)	concentració extrapolada Àcid Ascòrbic (µg/ml) 244 nm	concentració extrapolada Àcid Ascòrbic (µg/ml) 206 nm
5,073	5,198	5,162
6,246	6,395	5,915
10,245	10,123	10,385
20,450	20,607	20,531
26,213	26,563	26,008

Taula 47. Concentracions reals i concentracions extrapolades a 206 nm i a 244 nm.

concentració real Àcid Ascòrbic (µg/ml)	% quantificat Àcid Ascòrbic (244 nm)	% quantificat Àcid Ascòrbic (206 nm)
5,073	102,5	101,8
6,246	102,4	94,7
10,245	98,8	101,4
20,450	100,8	100,4
26,213	101,3	99,2
Mitjana	101,2	99,5
Desviació estàndard	1,49	2,85
Coefficient de variació (CV)	1,47%	2,86%

Taula 48. % quantificat d'àcid ascòrbic a 244 nm i a 206 nm.

En els resultats obtinguts del test estadístic F-Snedecor per valorar la homogeneïtat de variàncies entre els percentatges de quantificació d'àcid ascòrbic a 206 nm i a 244 nm, $F_{\text{exp}} (3,631) < F_{\text{tab}} (\alpha =0,05) (9,605)$, per tant, s'accepta la hipòtesi nul·la que les variàncies obtingudes en els percentatges de quantificació d'àcid ascòrbic a 244 nm i a 206 nm són iguals amb un nivell de confiança del 95% (veure taula 49).

Prueba F para varianzas de dos muestras

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	99,4876946	101,1546182
Varianza	8,102697187	2,231605635
Observaciones	5	5
Grados de libertad	4	4
F	3,630882204	
P(F<=f) una cola	0,119753251	
Valor crítico para F (una cola)	9,604529885	

Taula 49. Homogeneïtat de variàncies F-Snedecor amb els percentatges de quantificació d'àcid ascòrbic a 206 nm i a 244 nm.

En els resultats obtinguts del test estadístic *t*-Student per valorar la igualtat de mitjanes entre els percentatges de quantificació d'àcid ascòrbic a 206 nm i a 244 nm, $t_{\text{exp}} (1,159) < t_{\text{tab}} (\alpha =0,05) (2,306)$, per tant, s'accepta la hipòtesi nul·la que les mitjanes obtingudes dels percentatges de quantificació d'àcid ascòrbic a 244 nm i a 206 nm són iguals amb un nivell de confiança del 95% (veure taula 50).

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	101,1546182	99,4876946
Varianza	2,231605635	8,102697187
Observaciones	5	5
Varianza agrupada	5,167151411	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	1,15947155	
P(T<=t) una cola	0,139848924	
Valor crítico de t (una cola)	1,859548033	
P(T<=t) dos colas	0,279697848	
Valor crítico de t (dos colas)	2,306004133	

Taula 50. *t*-Student d'igualtat de mitjanes amb els percentatges de quantificació d'àcid ascòrbic a 206 nm i a 244 nm.

S'utilitza el test estadístic *t*-Student per veure si el percentatge de quantificació és estadísticament igual al 100% a 206 nm i a 244 nm.

$$t_{\text{exp } 244 \text{ nm}} = (|100 - \bar{x}| \times n^{1/2}) / CV = (|100 - 101,15| \times 5^{1/2}) / 1,47 = 1,749$$

$$t_{\text{tab}} (\alpha=0.05; \text{gl}=5-1 = 4) = 2,776$$

$$t_{\text{exp } 206 \text{ nm}} = (|100 - \bar{x}| \times n^{1/2}) / CV = (|100 - 99,49| \times 5^{1/2}) / 2,86 = 0,399$$

$$t_{\text{tab}} (\alpha=0.05; \text{gl}=5-1 = 4) = 2,776$$

Tant a 244 nm com a 206 nm, $t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}} (\alpha=0,05)$, per tant, s'accepta la hipòtesi nul·la que les mitjanes obtingudes dels percentatges de quantificació d'àcid ascòrbic a 244 nm i a 206 nm són iguals al 100% amb un nivell de confiança del 95%.

Captopril

Les absorbàncies del captopril i les rectes de regressió a 206 nm i a 244 nm es mostren a en la taula 51 i en les figures 70 i 71.

concentració teòrica (µg/ml)	concentració real (µg/ml)	Absorbància (206 nm)	Absorbància (244 nm)
3	3,126	0,1209	0,0022
4	4,054	0,1405	0,0033
10	10,265	0,3866	0,0024
14	14,917	0,5464	0,0051
20	20,000	0,7688	0,0086
25	25,050	0,9366	0,0068

Taula 51. Absorbàncies obtingudes de captopril a 206 nm i a 244 nm.

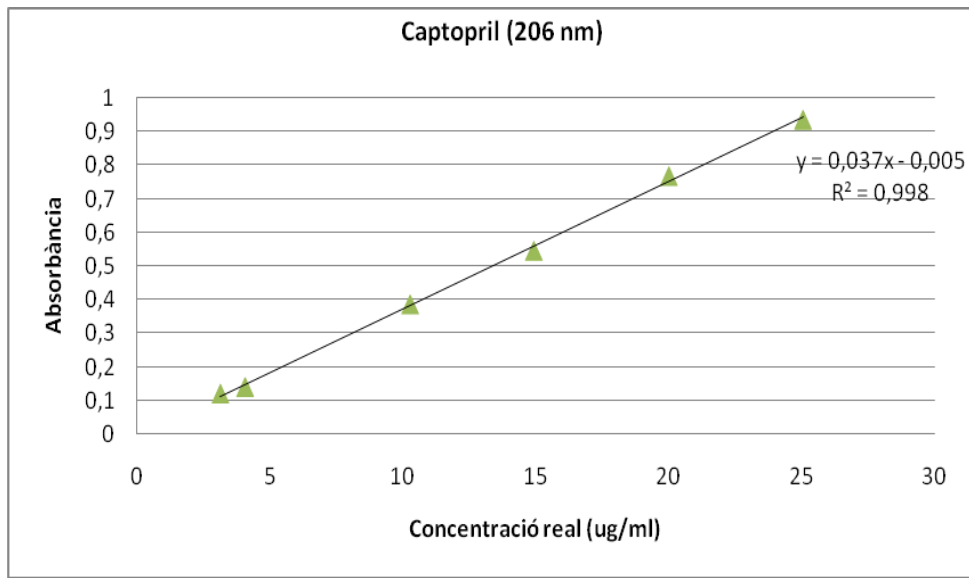


Figura 70. Recta de regressió de captopril a 206 nm.

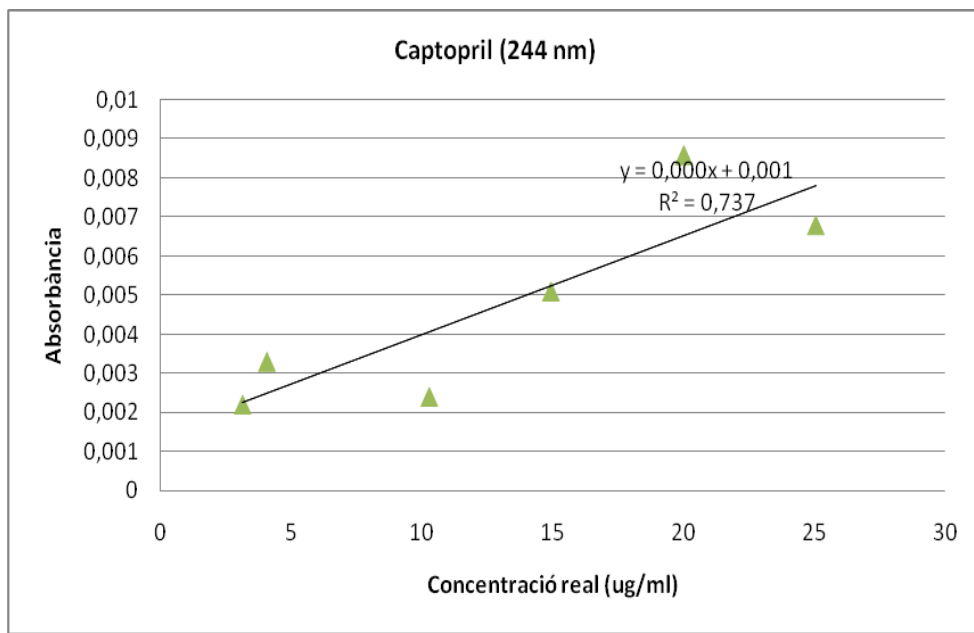


Figura 71. Recta de regressió de captopril a 244 nm.

El coeficient de determinació (r^2) és de 0,998 a 206 nm, mentre que a 244 nm el captopril no presenta absorció. Valors superiors o iguals a 0,999 es consideren correctes (58). No obstant això, la diferència és mínima, per tant, el coeficient de determinació es considera vàlid per l'estudi.

Els factors de resposta obtinguts a 206 nm es mostren en la taula 52.

	Factor resposta (206 nm)	concentració teòrica (µg/ml)
	0,039	3
	0,035	4
	0,038	10
	0,037	14
	0,038	20
	0,037	25
Mitjana	0,037	
Desviació estàndard	0,0015	
Coefficient de variació (CV)	3,94%	

Taula 52. Factors de resposta a 206 nm.

El coeficient de variació és inferior al 5%, per tant, les relacions entre l'absorbància i la concentració són satisfactòries a 206 nm (58).

S'extrapolen les concentracions a partir de les absorbàncies i de la recta de regressió obtinguda i s'estableix una relació entre la concentració extrapolada amb la concentració real de captopril a 206 nm (veure taula 53).

concentració real captopril (µg/ml)	concentració extrapolada captopril (µg/ml) 206 nm	% quantificat captopril (206 nm)
3,126	3,403	108,9
4,054	3,932	97,0
10,265	10,584	103,1
14,917	14,903	99,9
20,000	20,914	104,6
25,050	25,449	102,0
	Mitjana	102,5
	Desviació estàndard	4,07
	Coefficient de variació (CV%)	3,97

Taula 53. % quantificat de captopril a 206 nm.

S'utilitza el test estadístic *t*-Student per veure si el percentatge de quantificació és estadísticament igual al 100% a 206 nm.

$$t_{\text{exp } 206 \text{ nm}} = (|100 - x| \times n^{1/2}) / CV = (|100 - 102,5| \times 6^{1/2}) / 3,97 = 1,542$$

$$t_{\text{tab}} (\alpha=0.05; \text{gl} = 6-1 = 5) = 2,571$$

$t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}} (\alpha = 0,05)$, per tant, s'accepta la hipòtesi nul·la que la mitjana obtinguda dels percentatges de quantificació de captopril a 206 nm és igual al 100% amb un nivell de confiança del 95%.

4.1.1.3.2 Exactitud

Captopril

Els resultats es detallen en la taula 54.

captopril + àcid ascòrbic (µg/ml)	concentració real captopril (µg/ml)	concentració extrapolada captopril (µg/ml)	% captopril quantificat	desviació estàndard (% quantificat de captopril)	Variància (s²)
3+6	3,069	2,958	96,4	3,391	11,499
3+6	3,084	2,924	94,8		
3+6	3,134	2,817	89,9		
10+10	10,230	10,113	98,9	2,727	7,437
10+10	10,280	10,070	98,0		
10+10	10,445	10,765	103,1		
20+20	20,460	20,584	100,6	1,017	1,034
20+20	20,560	20,338	98,9		
20+20	20,890	20,635	98,8		
25+25	25,575	25,621	100,2	0,936	0,876
25+25	25,700	25,325	98,5		
25+25	26,113	25,741	98,6		
Mitjana			98,0		
desviació estàndard			3,3		
CV (%)			3,4		

Taula 54. % de captopril quantificat.

S'utilitza el test de Cochran per determinar si el factor concentració de captopril i d'àcid ascòrbic té alguna influència en la quantificació de captopril.

$$G_{\text{exp}} = S_{\text{max}}^2 / (s_1^2 + s_2^2 + s_3^2 + s_3^2) = 11,499 / (11,499 + 7,437 + 1,034 + 0,876) = 0,552$$

$$G_{\text{taules}} (\alpha=0.05; k=4; n=3) = 0,7679$$

$G_{\text{exp}} < G_{\text{taules}}$, per tant les variàncies de les concentracions utilitzades són equivalents, és a dir, el factor concentració de captopril i d'àcid ascòrbic no influeix en la variabilitat dels resultats en la quantificació de captopril amb un nivell de confiança del 95%. El % quantificat de captopril és satisfactori (mitja=98,0%). Per confirmar els resultats s'aplica un test de *t*-Student.

$$t_{\text{exp}} = (|100 - x| \times n^{1/2}) / CV = (|100 - 98,0| \times 12^{1/2}) / 3,4 = 2,038$$

$$t_{\text{tab}} (\alpha=0.05; gl=12-1=11) = 2,201$$

$t_{exp} < t_{tab} (\alpha = 0,05)$, per tant, s'accepta la hipòtesi nul·la que la mitjana obtinguda del percentatge de quantificació de captopril és igual al 100% amb un nivell de confiança del 95%.

Àcid ascòrbic

Els resultats es detallen en la taula 55.

captopril + àcid ascòrbic (µg/ml)	concentració real àcid ascòrbic (µg/ml)	concentració extrapolada àcid ascòrbic (µg/ml)	% àcid ascòrbic quantificat	desviació estàndard (% quantificat d'àcid ascòrbic)	Variància (s²)
3+6	6,210	6,404	103,1	0,386	0,149
3+6	6,096	6,330	103,8		
3+6	6,219	6,421	103,3		
10+10	10,350	10,471	101,2	0,933	0,870
10+10	10,160	10,293	101,3		
10+10	10,365	10,661	102,9		
20+20	20,700	20,775	100,4	0,356	0,127
20+20	20,320	20,521	101,0		
20+20	20,730	20,930	101,0		
25+25	25,875	25,948	100,3	0,319	0,102
25+25	25,400	25,621	100,9		
25+25	25,913	26,007	100,4		
Mitjana			101,6		
desviació estàndard			1,3		
CV (%)			1,3		

Taula 55. % d'àcid ascòrbic quantificat.

S'utilitza el test de Cochran per determinar si el factor concentració de captopril i d'àcid ascòrbic té alguna influència en la quantificació d'àcid ascòrbic.

$$G_{exp} = S^2_{max} / (s^2_1 + s^2_2 + s^2_3 + s^2_4) = 0,870 / (0,870 + 0,149 + 0,127 + 0,102) = 0,697$$

$$G_{taules} (\alpha=0.05; k=4; n=3) = 0,7679$$

$G_{exp} < G_{taules}$, per tant les variàncies de les concentracions utilitzades són equivalents, és a dir, el factor concentració de captopril i d'àcid ascòrbic no influeix en la variabilitat dels resultats en la quantificació d'àcid ascòrbic amb un nivell de confiança del 95%. El % quantificat d'àcid ascòrbic és satisfactori (mitja=101,6%). Per confirmar els resultats s'aplica un test de *t*-Student.

$$t_{exp} = (|100 - x| \times n^{1/2}) / CV = (|100 - 101,6| \times 12^{1/2}) / 1,3 = 4,263$$

$$t_{taules} (\alpha=0.05; gl = 12-1 = 11) = 2,201$$

$\% \text{ discrepància} = (D_i - D_s) / D_s \times 100 = (101,6 - 100) / (100) \times 100 = 1,6 \%$

on D_i és la resposta mitja amb interferència i D_s és el 100%.

Encara que $t_{\text{exp}} > t_{\text{taules}} (\alpha = 0,05)$, el % de discrepància és mínim (1,6%), per tant, indica que tant l'exactitud com la quantificació d'àcid ascòrbic són correctes.

4.1.1.3.3 Precisió (reproductibilitat)

Captopril

Els resultats es detallen en la taula 56.

captopril + àcid ascòrbic (µg/ml)	concentració real captopril (µg/ml)	concentració extrapolada captopril (µg/ml)	% captopril quantificat	desviació estàndard (% quantificat de captopril)	Coefficient de variació (%)
3+6	3,069	2,958	96,4	3,391	3,6
3+6	3,084	2,924	94,8		
3+6	3,134	2,817	89,9		
		Mitjana	93,7		
10+10	10,230	10,113	98,9	2,727	2,7
10+10	10,280	10,070	98,0		
10+10	10,445	10,765	103,1		
		Mitjana	100,0		
20+20	20,460	20,584	100,6	1,017	1,0
20+20	20,560	20,338	98,9		
20+20	20,890	20,635	98,8		
		Mitjana	99,4		
25+25	25,575	25,621	100,2	0,936	0,9
25+25	25,700	25,325	98,5		
25+25	26,113	25,741	98,6		
		Mitjana	99,1		
		Mitjana (12 determinacions)	98,0		
		desviació estàndard	3,3		
		CV (%)	3,4		

Taula 56. Coeficients de variació (CV) en la quantificació de captopril.

El coeficient de variació de les 12 determinacions és mínim (CV = 3,4%), per tant, la precisió (reproductibilitat) del mètode analític per la quantificació de captopril és correcte. Valors de coeficients de variació inferiors a 6,71% amb tres replicats es consideren acceptables si l'interval d'acceptació està entre el 90.0 – 110.0% (58), per tant, els valors obtinguts en els coeficients de variació són correctes. No obstant això, el coeficient de variació disminueix a mesura que augmenten les concentracions d'àcid ascòrbic i de captopril.

Àcid ascòrbic

Els resultats es detallen en la taula 57.

captóril + àcid ascòrbic (µg/ml)	concentració real àcid ascòrbic (µg/ml)	concentració extrapolada àcid ascòrbic (µg/ml)	% àcid ascòrbic quantificat	desviació estàndard (% quantificat d'àcid ascòrbic)	Coefficient de variació (%)
3+6	6,210	6,404	103,1	0,386	0,4
3+6	6,096	6,330	103,8		
3+6	6,219	6,421	103,3		
		Mitjana	103,4		
10+10	10,350	10,471	101,2	0,933	0,9
10+10	10,160	10,293	101,3		
10+10	10,365	10,661	102,9		
		Mitjana	101,8		
20+20	20,700	20,775	100,4	0,356	0,4
20+20	20,320	20,521	101,0		
20+20	20,730	20,930	101,0		
		Mitjana	100,8		
25+25	25,875	25,948	100,3	0,319	0,3
25+25	25,400	25,621	100,9		
25+25	25,913	26,007	100,4		
		Mitjana	100,5		
		Mitjana (12 determinacions)	101,6		
		desviació estàndard	1,3		
		CV (%)	1,3		

Taula 57. Coeficients de variació (CV) en la quantificació d'àcid ascòrbic.

El coeficient de variació de les 12 determinacions és mínim (CV = 1,3%), per tant, la precisió (reproductibilitat) del mètode analític per la quantificació d'àcid ascòrbic és correcte.

4.1.1.3.4 Interval

Amb els resultats obtinguts en la linealitat, precisió, i exactitud del mètode analític, s'estableix un interval entre 5-25 µg/ml per quantificar l'àcid ascòrbic, i un interval entre 3-25 µg/ml per quantificar el captopril en l'assaig de dissolució amb HCl 0,1N (pH =1,2).

4.1.1.4 Estudi de les possibles interaccions captopril-excipients per Anàlisi Tèrmica Diferencial

En les figures següents es mostren els termogrames de DSC del captopril i de cada un dels excipients per separat, presentant tots ells endotermes definides que corresponen als seus processos de fusió o de fusió/descomposició. Igualment es mostren els termogrames de DSC de les mescles de captopril amb cadascun dels excipients. Si bé les mescles a parts iguals o addicionant el doble d'excipient que de principi actiu permeten observar amb més facilitat els canvis que es produeixen en els pics característics de cada un dels components per efecte de la mescla, les barreges en les proporcions en què formaran part de la formulació reflecteixen amb més exactitud el comportament real de les mateixes (59 - 67).

Els termogrames obtinguts dels components purs i de les mescles binàries amb les proporcions 1:1 i 1:2 p/p es mostren a continuació.

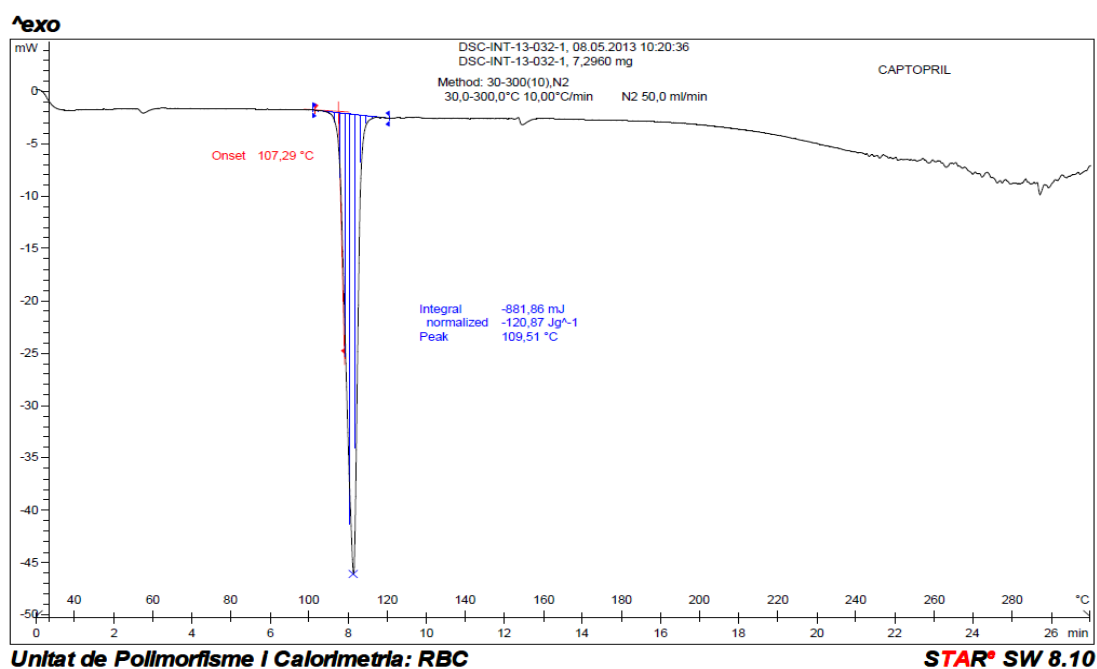


Figura 72. Termograma del captopril.

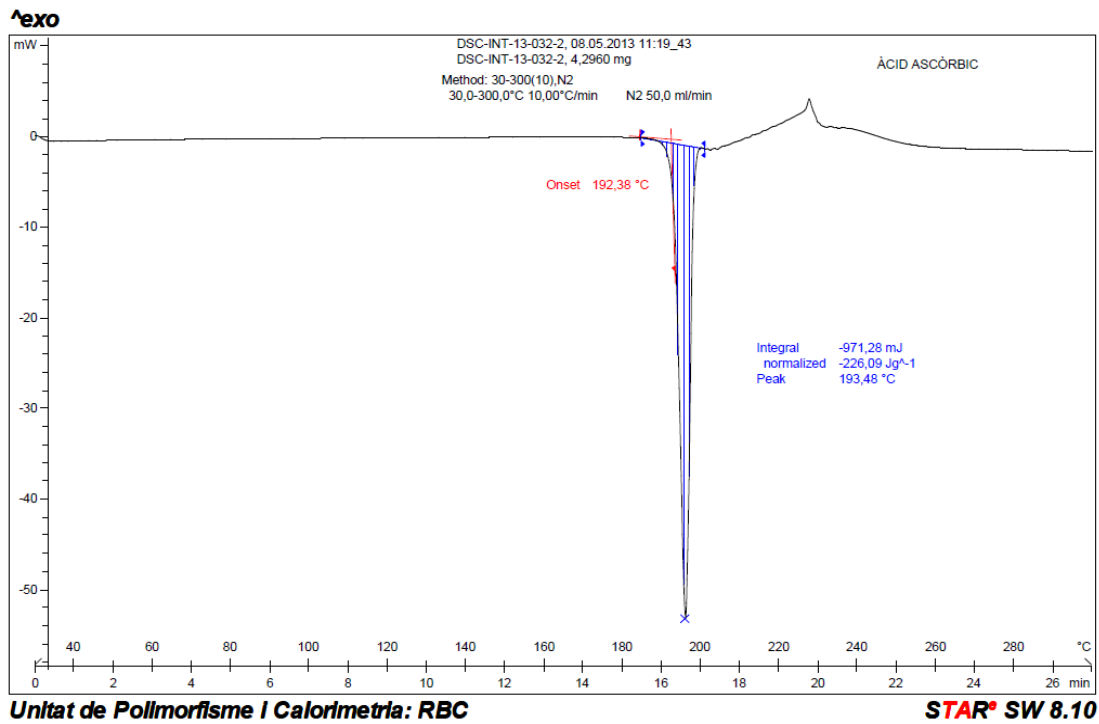


Figura 73. Termograma de l'àcid ascòrbic.

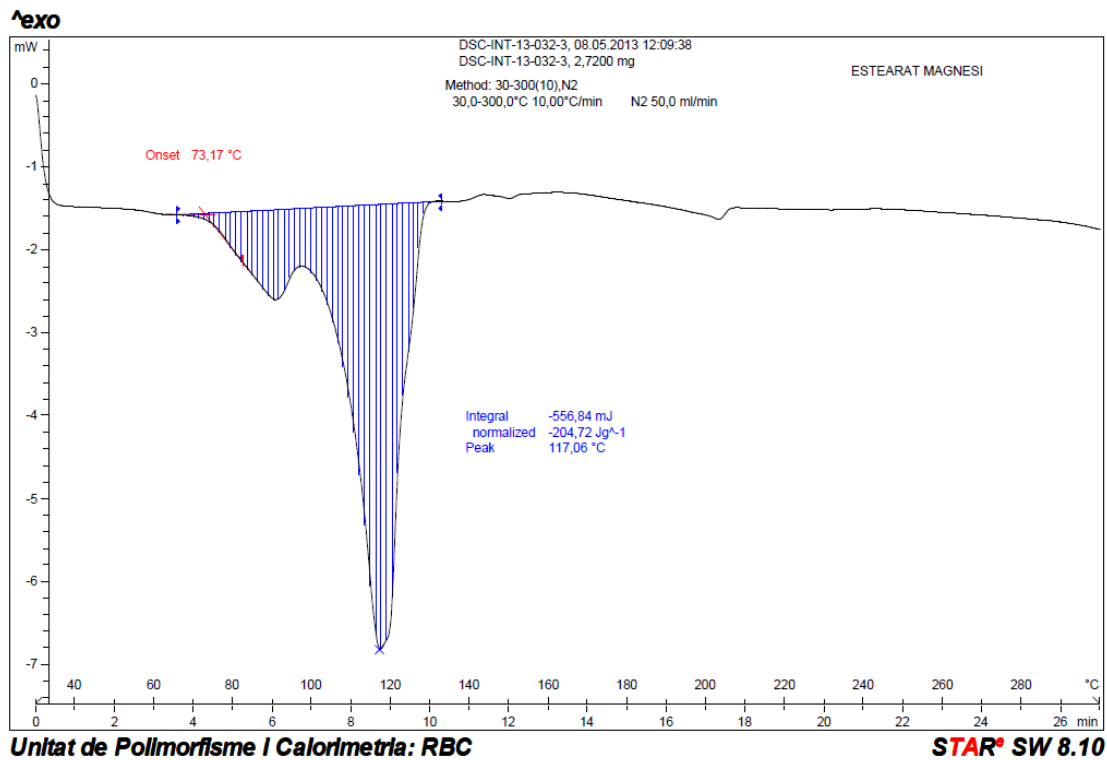


Figura 74. Termograma de l'estearat de magnesi.

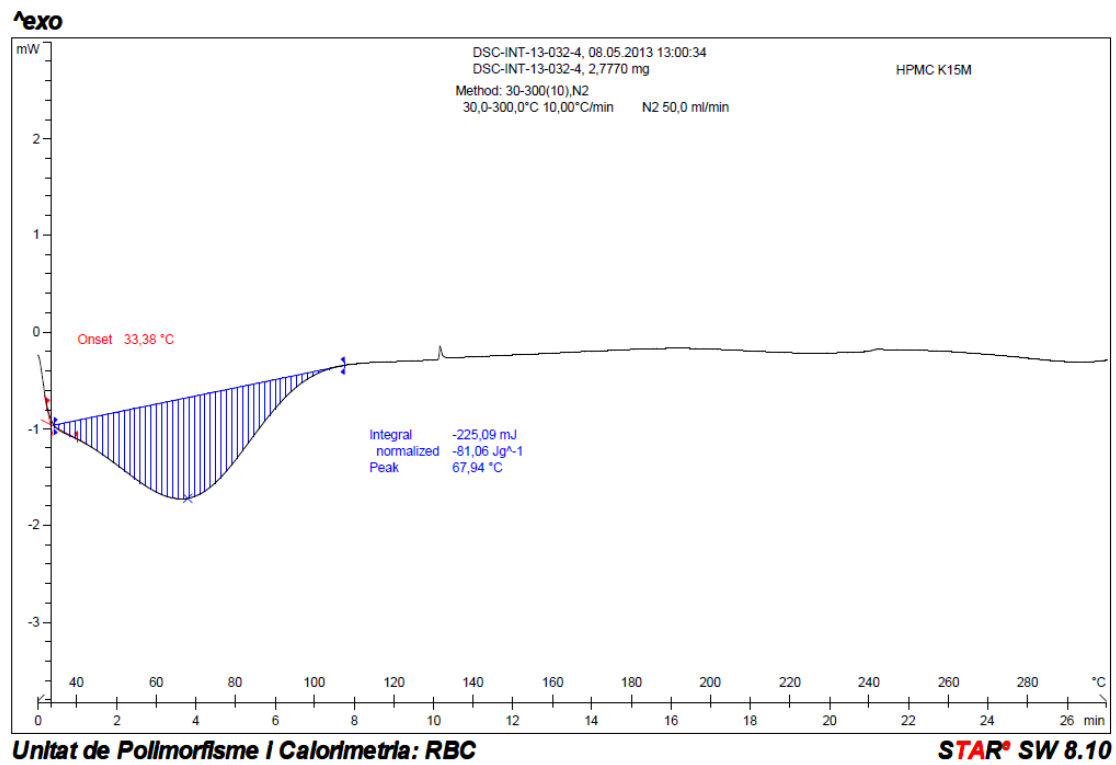


Figura 75. Termograma del HPMC K15M.

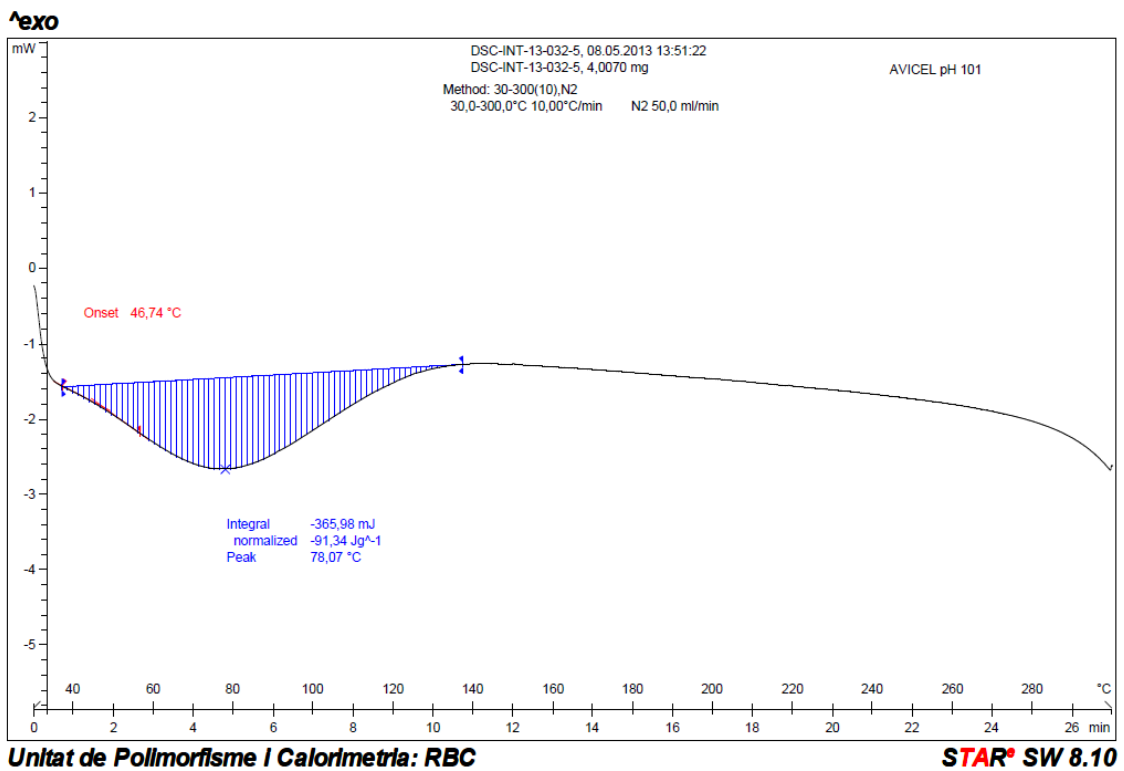


Figura 76. Termograma de l'Avicel ®PH101.

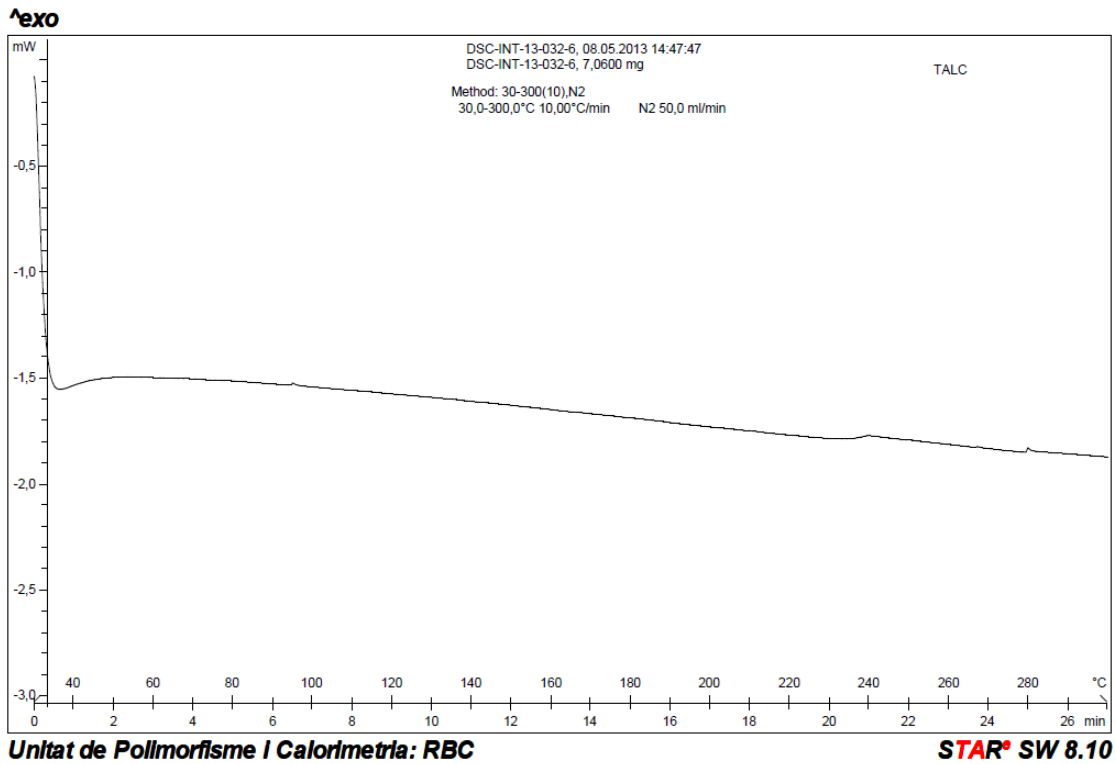


Figura 77. Termograma del talc.

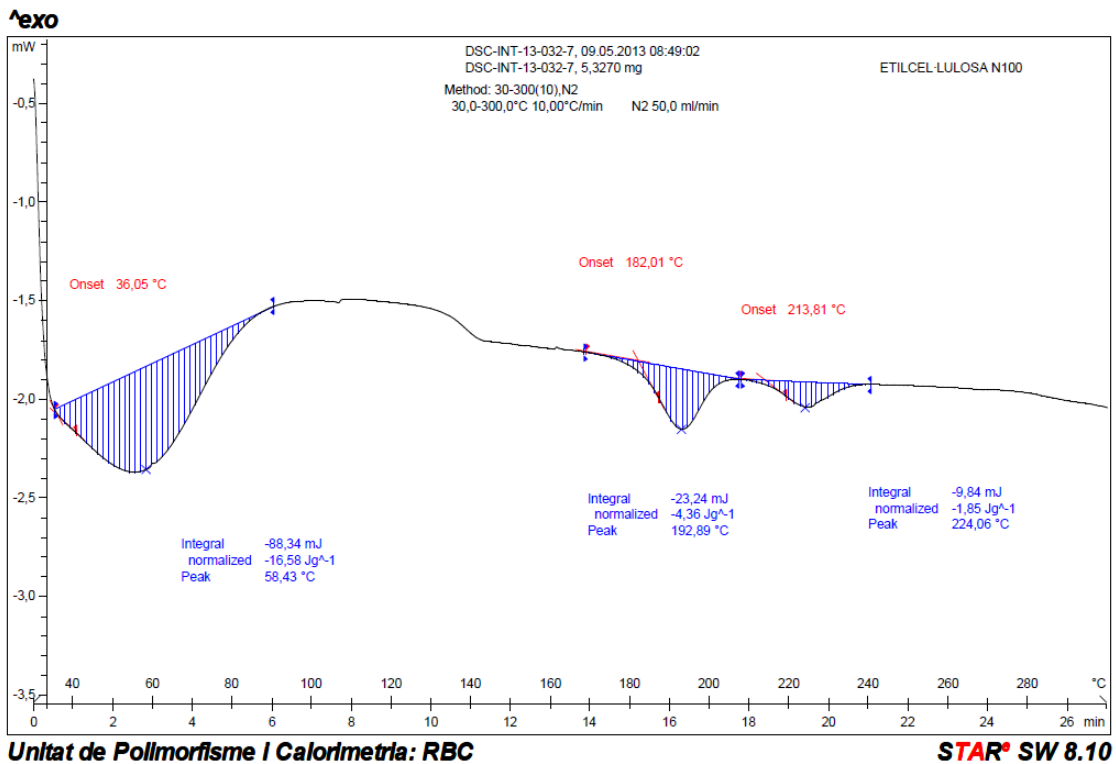


Figura 78. Termograma de l'etilcel·lulosa N100.

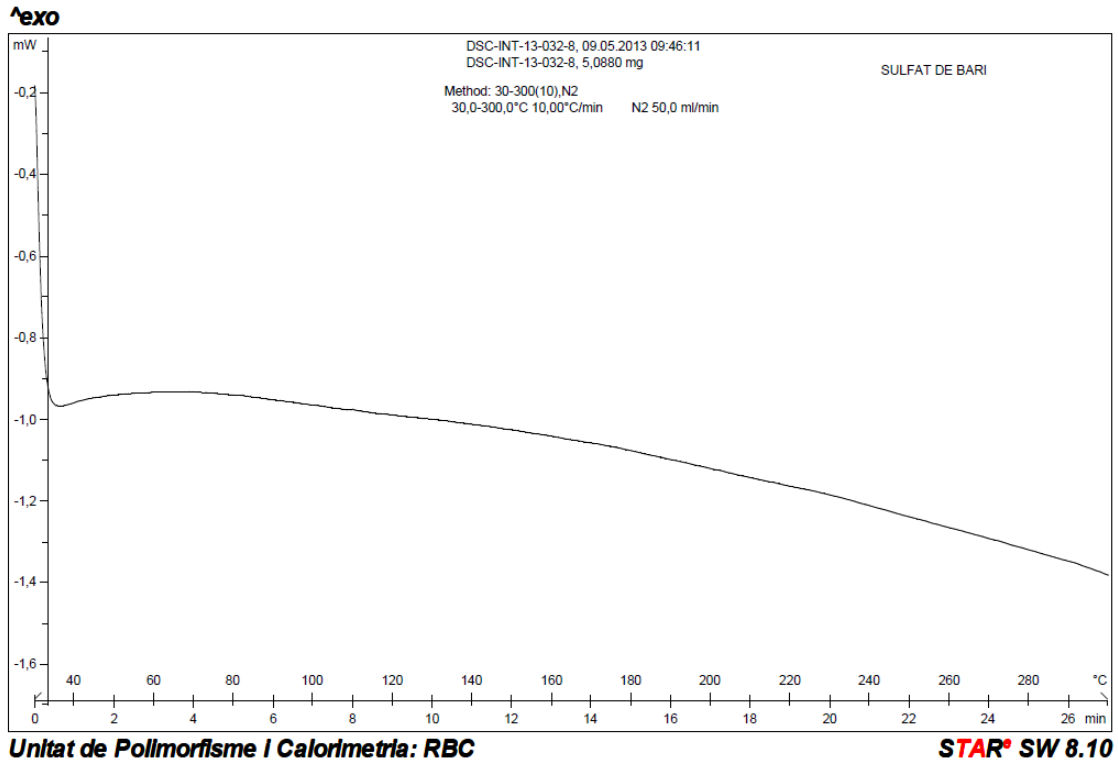


Figura 79. Termograma del sulfat de bari.

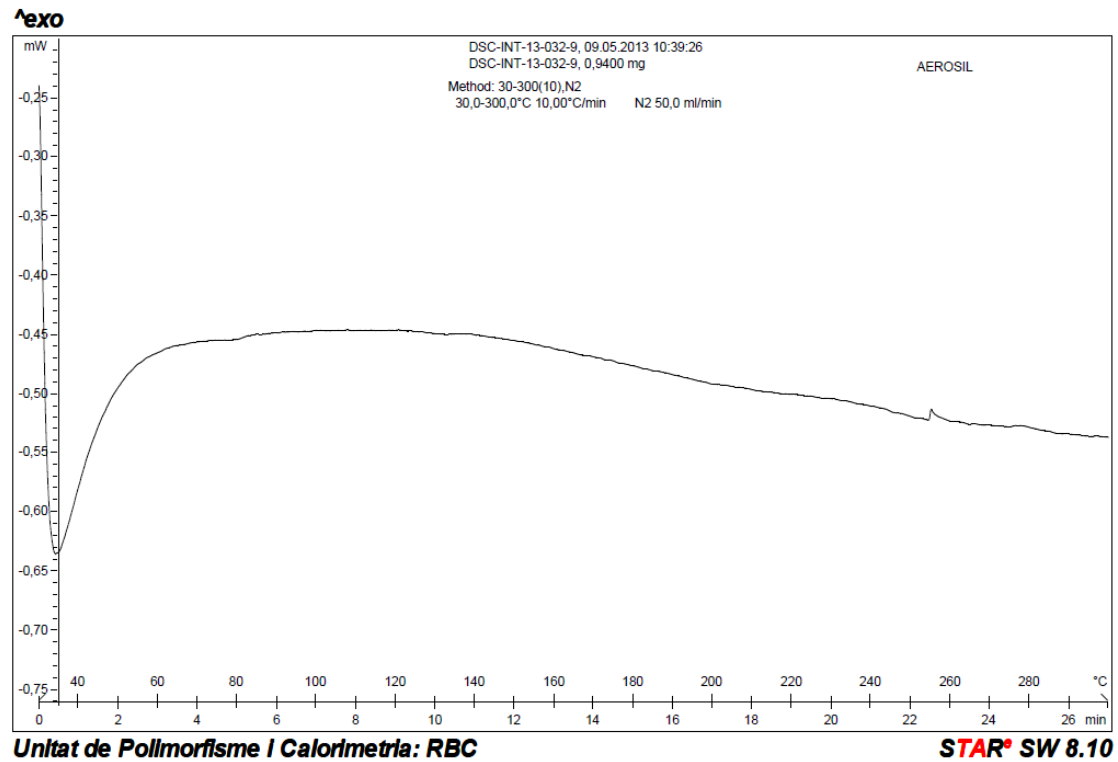


Figura 80. Termograma de l'Aerosil®.

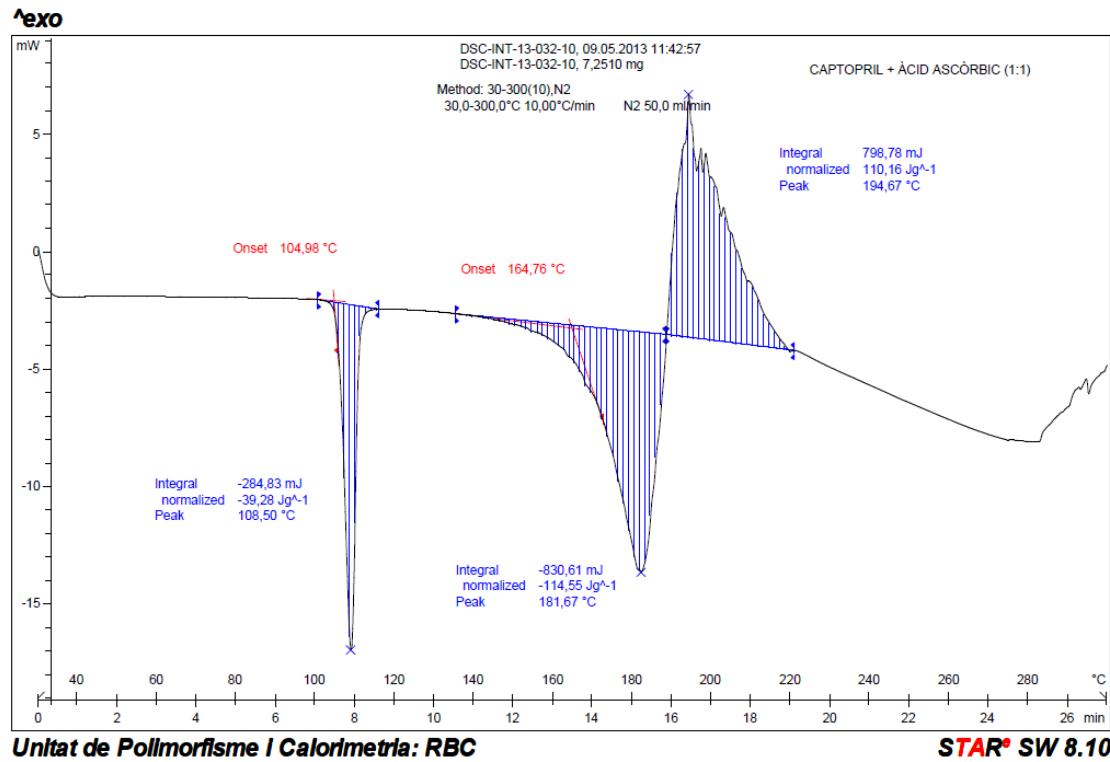


Figura 81. Termograma de la mescla binària captopril i àcid ascòrbic (proporció 1:1 p/p).

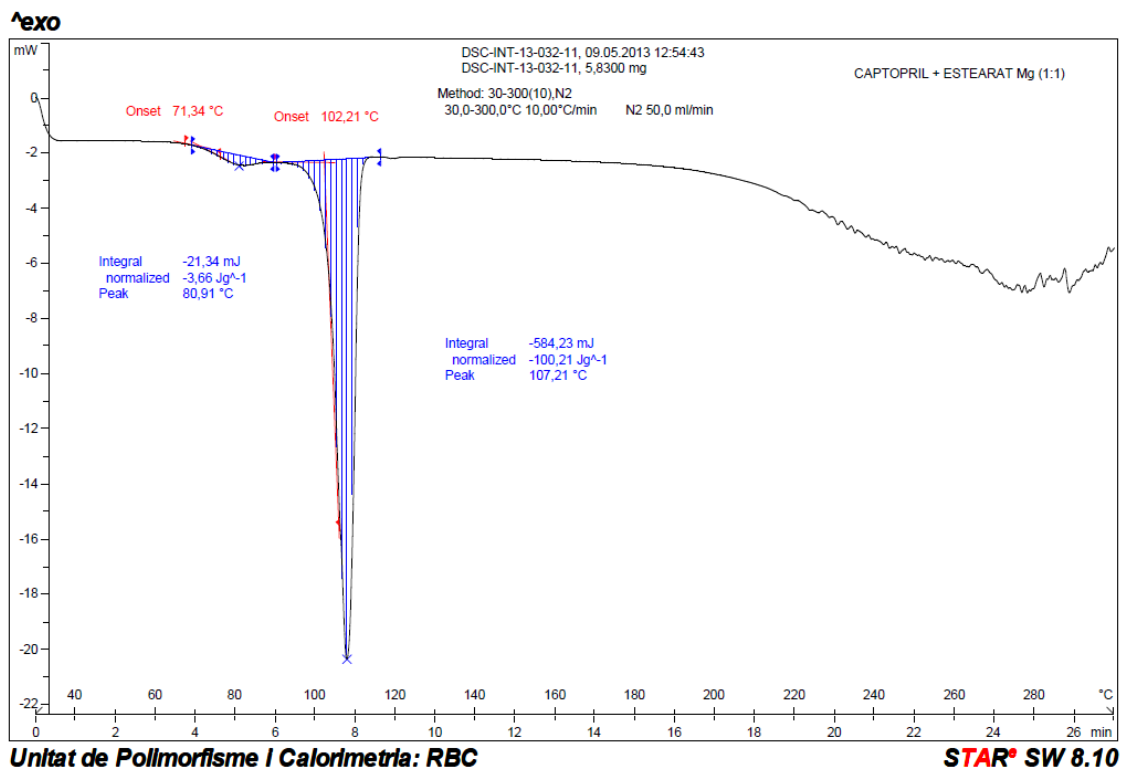


Figura 82. Termograma de la mescla binària captopril i estearat de magnesi (proporció 1:1 p/p).

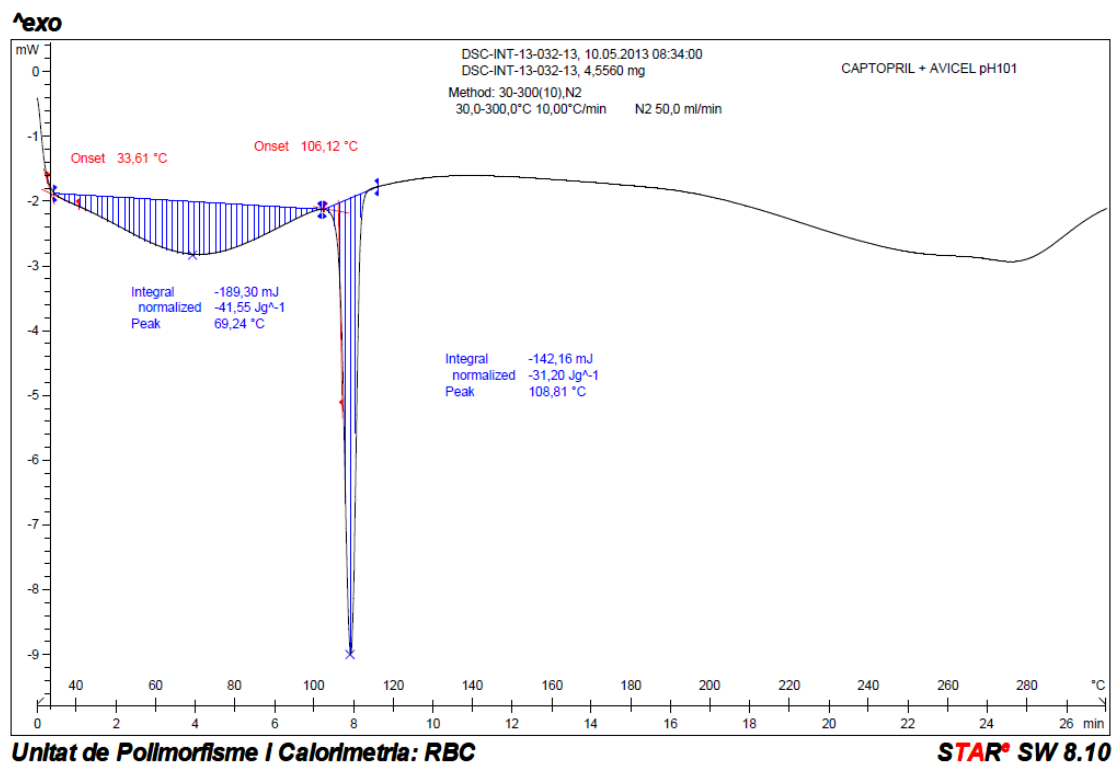


Figura 83. Termograma de la mescla binària captopril i Avicel ®PH101 (proporció 1:1 p/p).

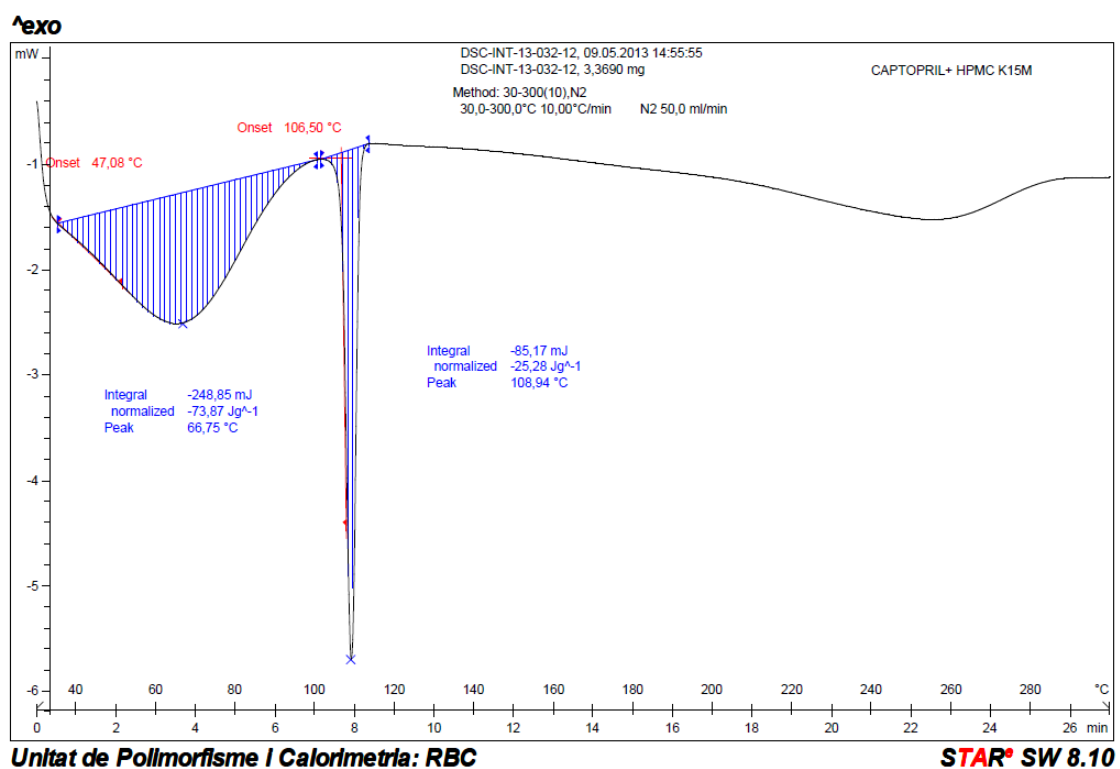


Figura 84. Termograma de la mescla binària captopril i HPMC K15M (proporció 1:1 p/p).

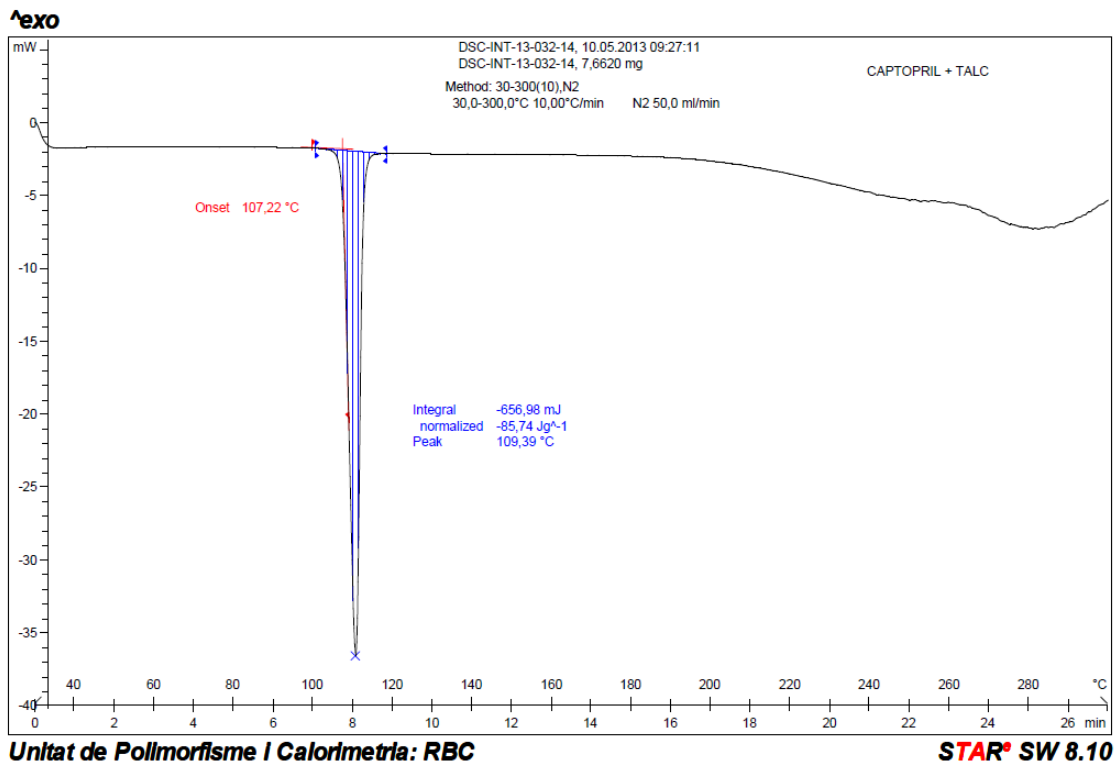


Figura 85. Termograma de la mescla binària captopril i talc (proporció 1:1 p/p).

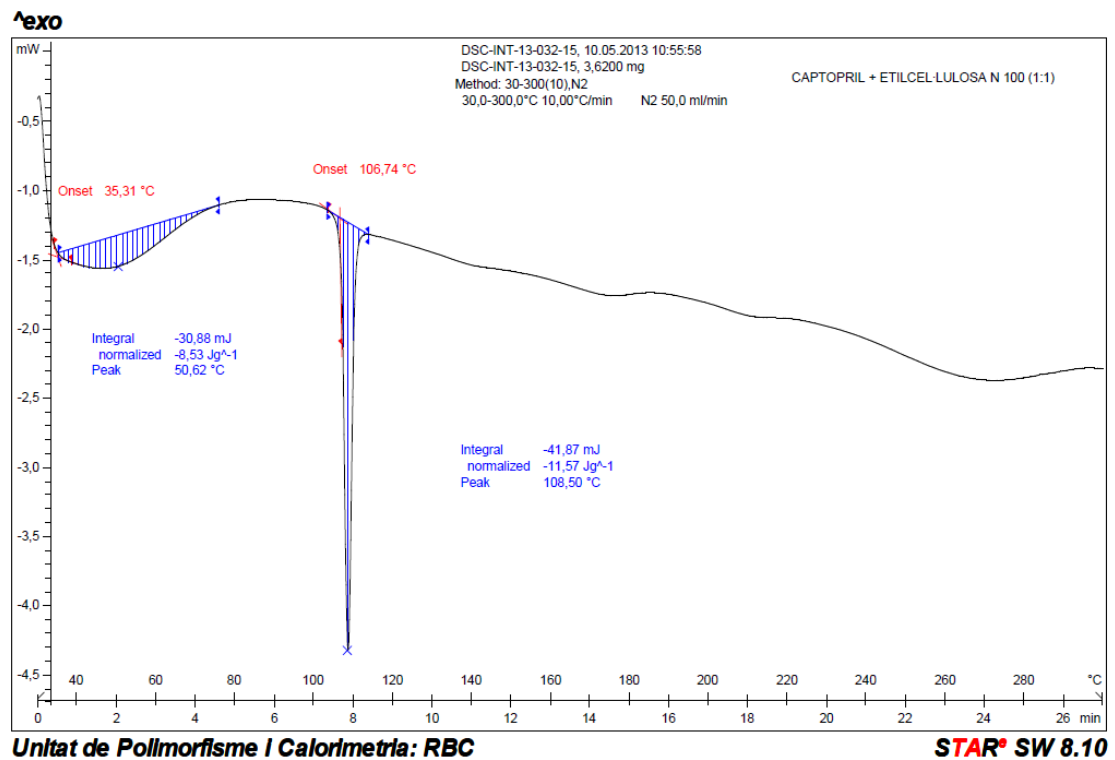


Figura 86. Termograma de la mescla binària captopril i etilcel·lulosa N100 (proporció 1:1 p/p).

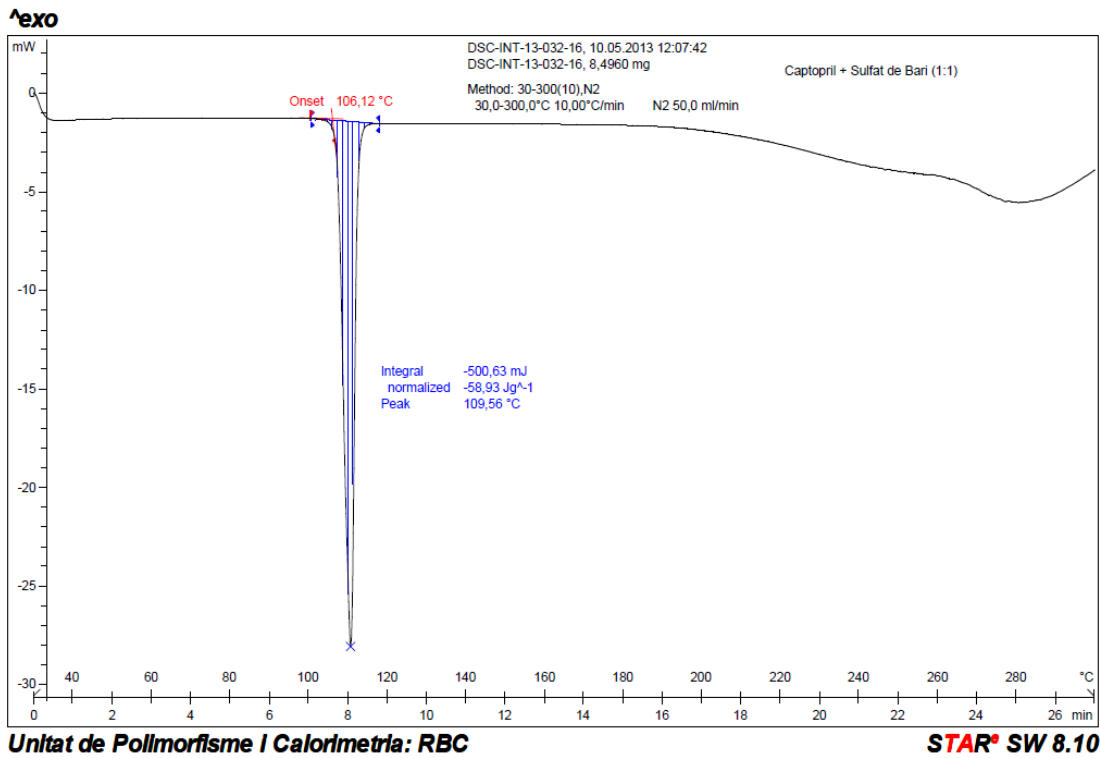


Figura 87. Termograma de la mescla binària captopril i sulfat de bari (proporció 1:1 p/p).

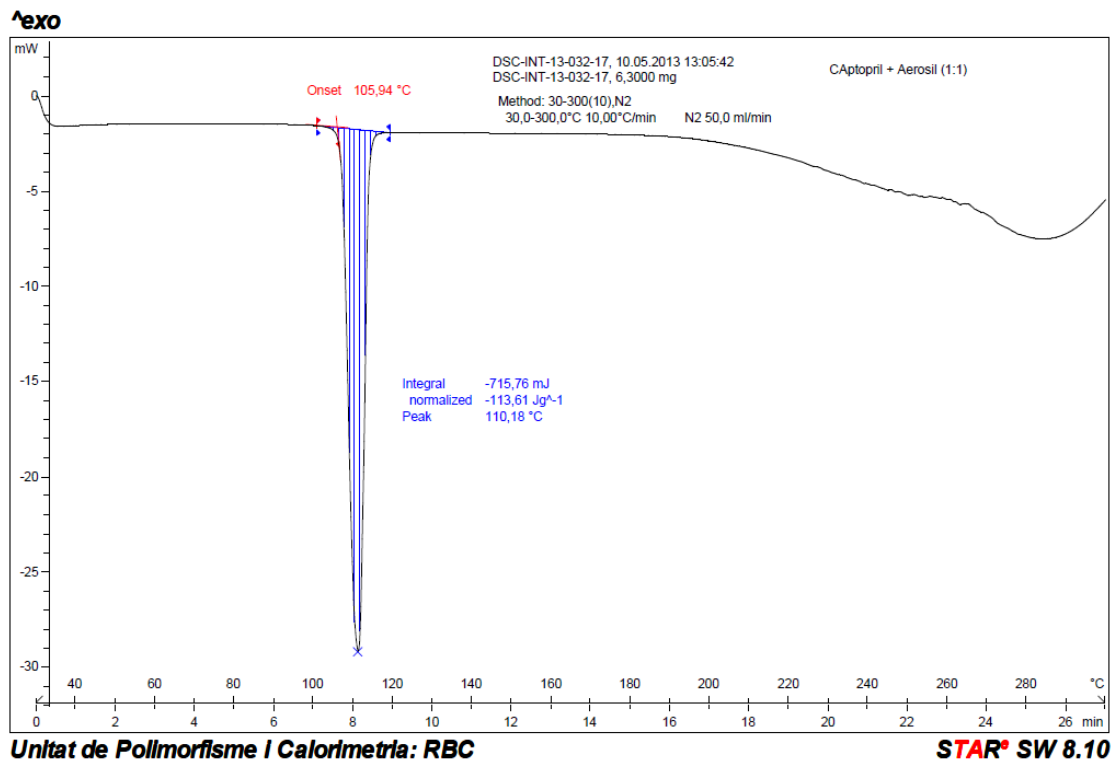


Figura 88. Termograma de la mescla binària captopril i Aerosil® (proporció 1:1 p/p).

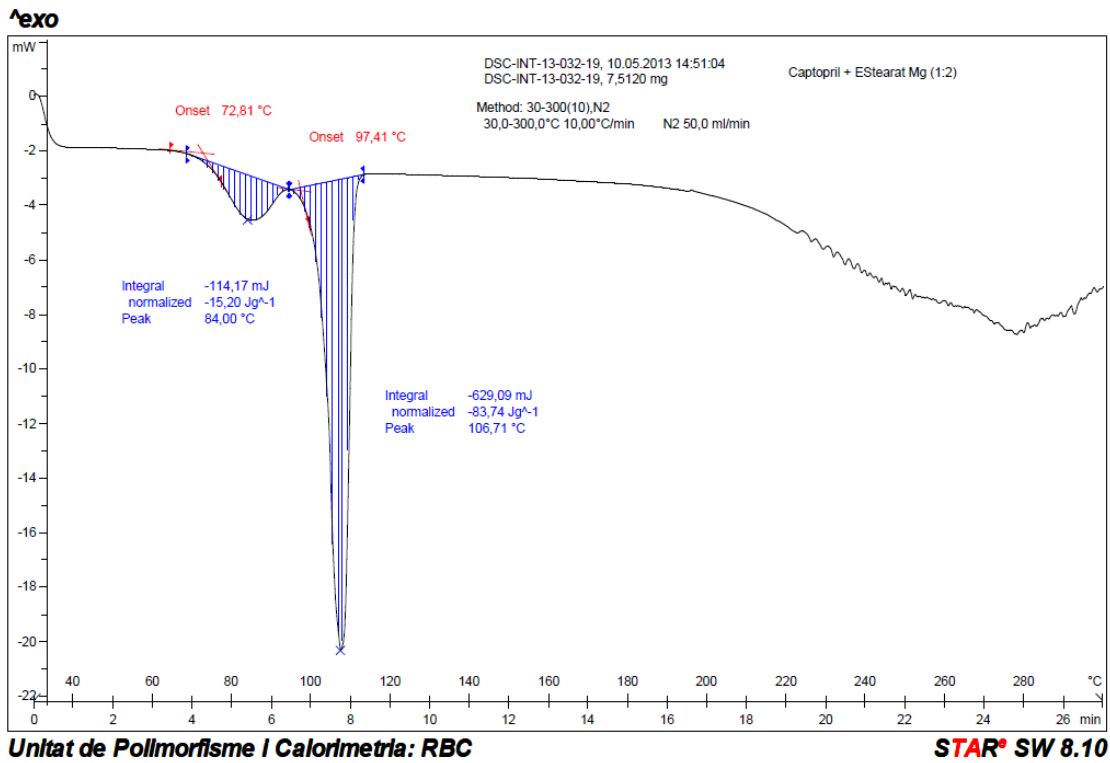


Figura 89. Termograma de la mescla binària captopril i de estearat de magnesi (proporció 1:2 p/p).

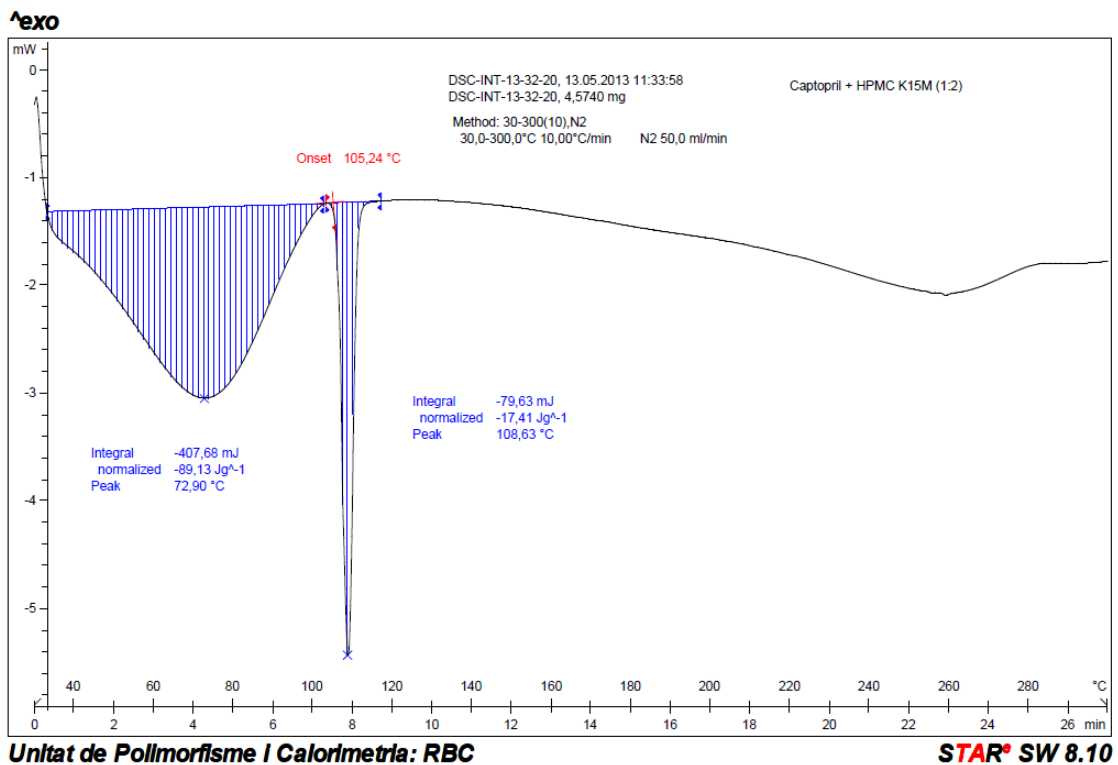


Figura 90. Termograma de la mescla binària captopril i HPMC K15M (proporció 1:2 p/p).

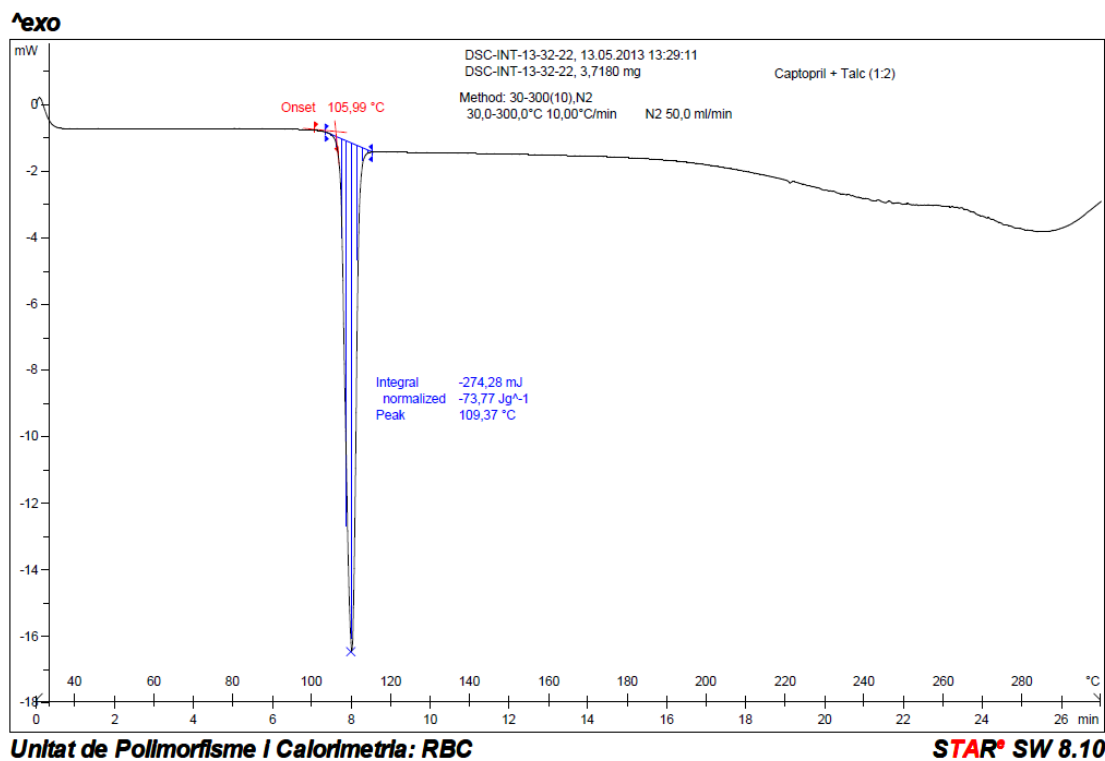


Figura 91. Termograma de la mescla binària captopril i talc (proporció 1:2 p/p).

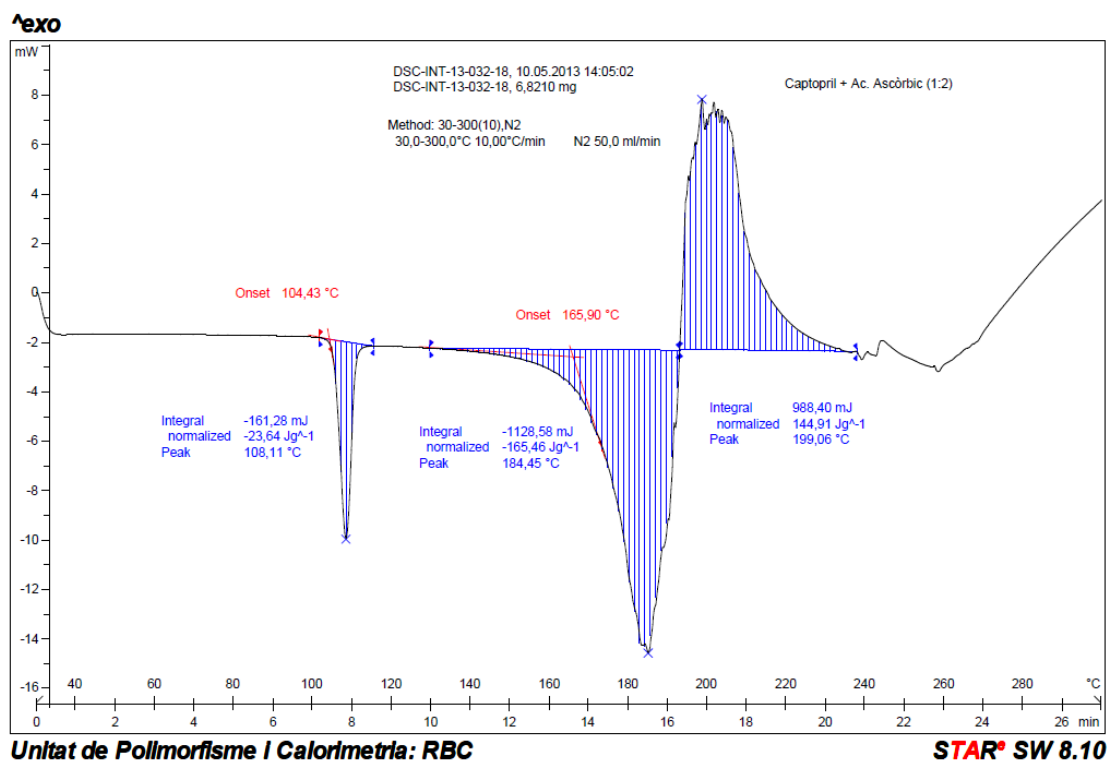


Figura 92. Termograma de la mescla binària captopril i àcid ascòrbic (proporció 1:2 p/p).

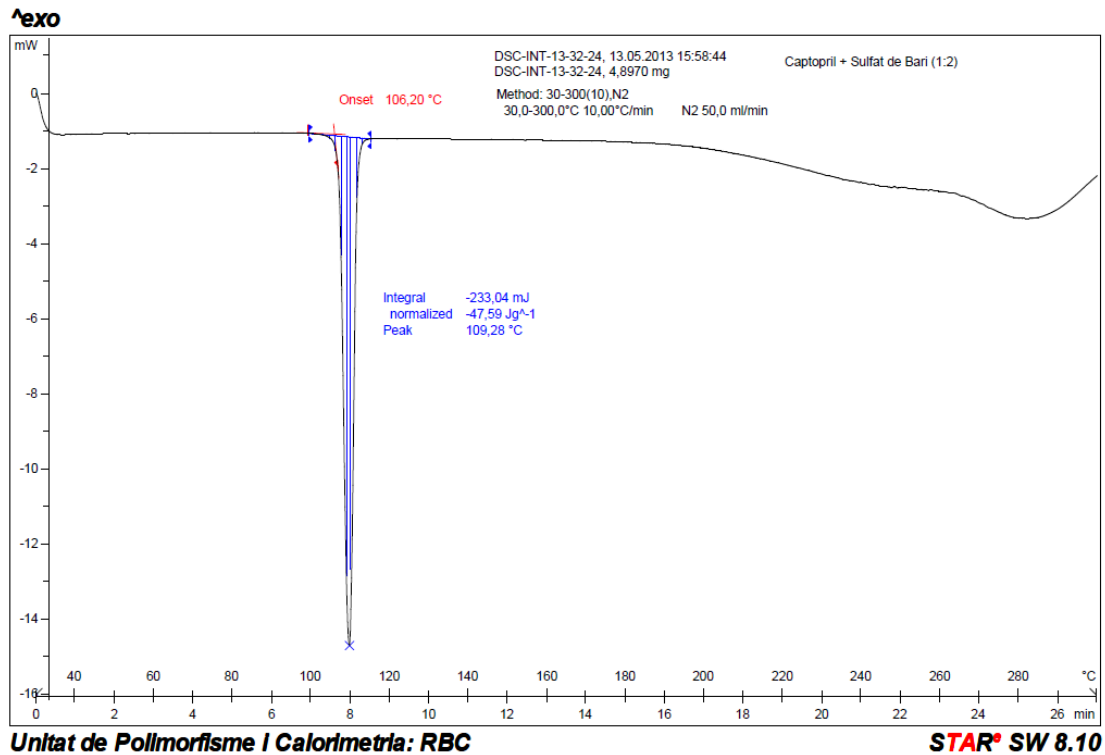


Figura 93. Termograma de la mescla binària captopril i sulfat de bari (proporció 1:2 p/p).

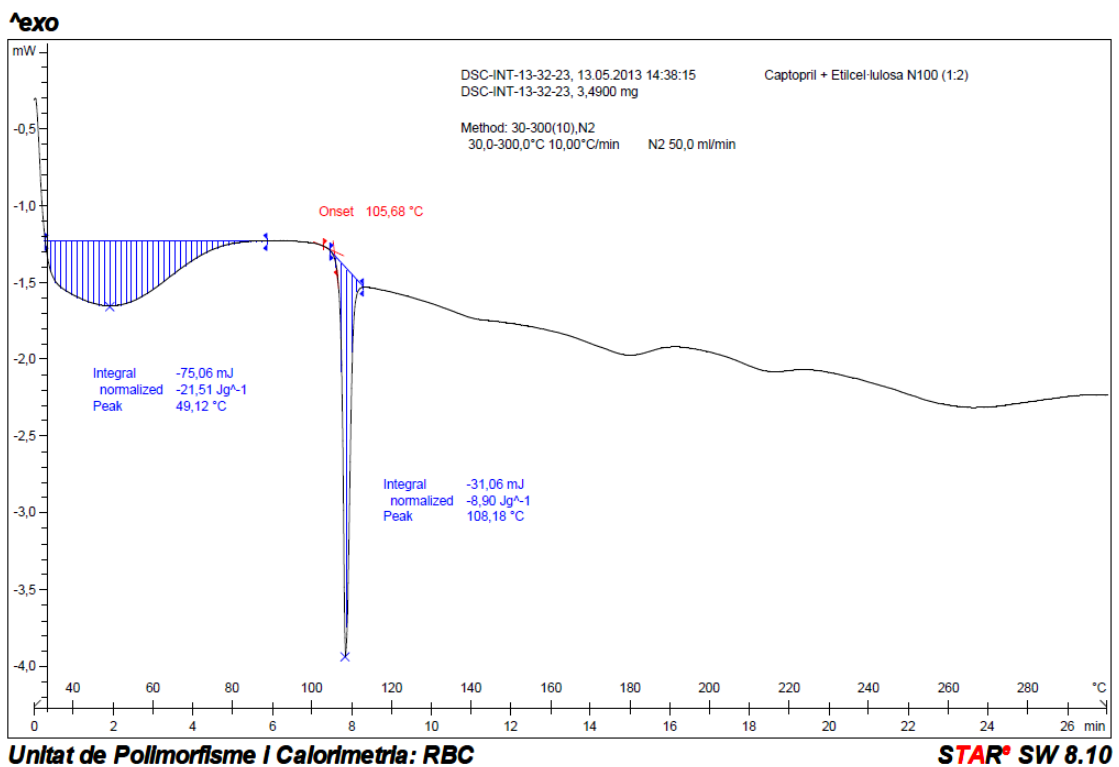


Figura 94. Termograma de la mescla binària captopril i etilcel·lulosa N100 (proporció 1:2 p/p).

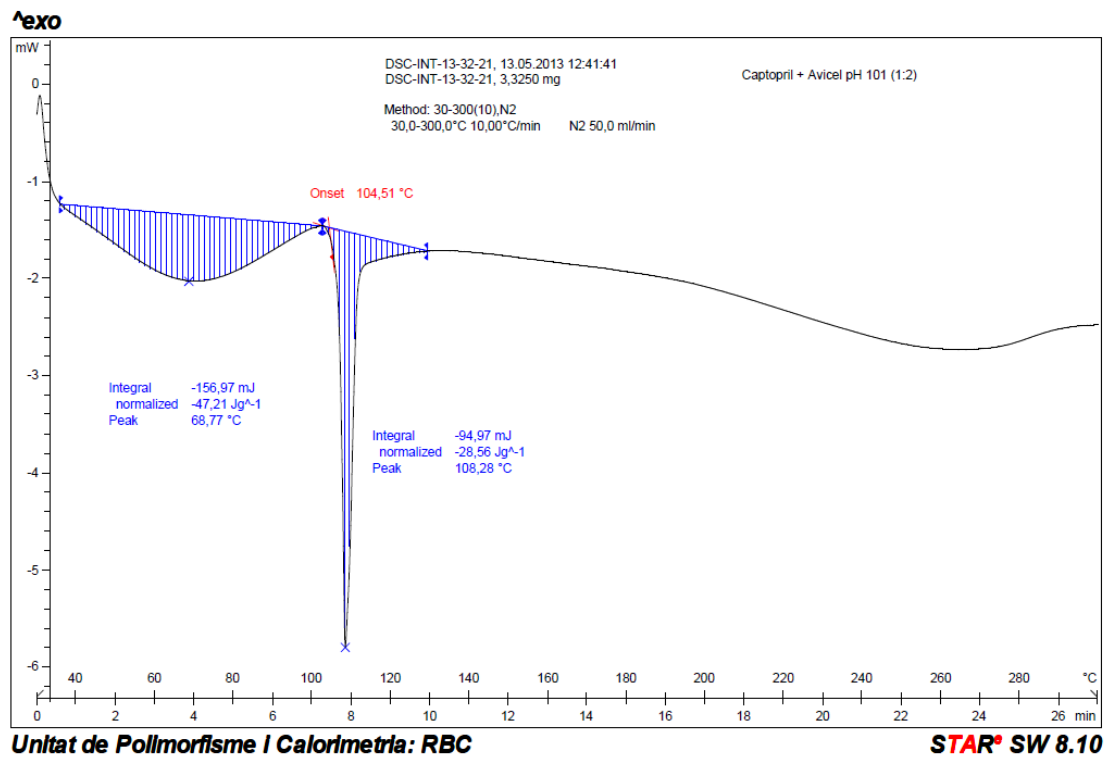


Figura 95. Termograma de la mescla binària captopril i Avicel ®PH101 (proporció 1:2 p/p).

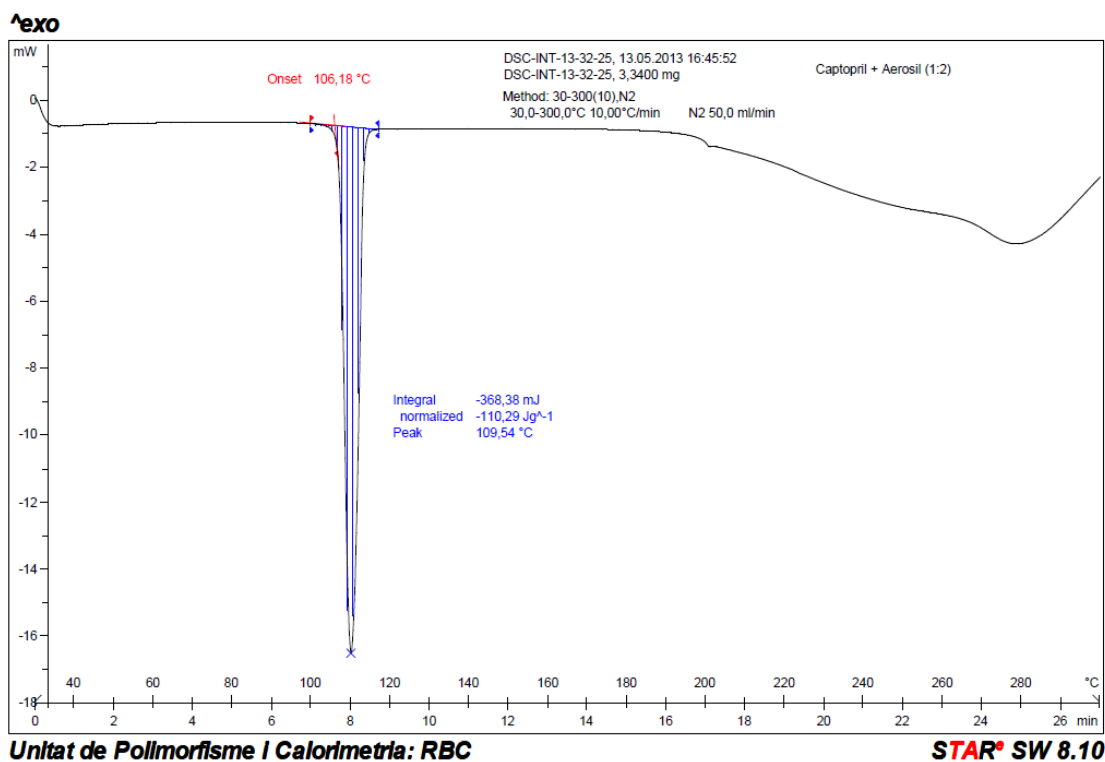


Figura 96. Termograma de la mescla binària captopril i Aerosil® (proporció 1:2 p/p).

En la taula 58 es detallen les temperatures i les entalpies de fusió per cadascuna de les mostres analitzades.

Mostra	DSC				Entalpia (fusió) J g ⁻¹	
	T onset (fusió)/°C		T peak (fusió)/°C			
Principi actiu						
Captopril	107,29		109,51		-120,87	
Principi actiu/excipient	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
Avicel ®PH101	106,12	104,51	108,81	108,28	-31,20	-28,56
Etilcel·lulosa N100	106,74	105,68	108,50	108,18	-11,57	-8,90
Hidroxipropilmetilcel·lulosa K15M	106,50	105,24	108,94	108,63	-25,28	-17,41
Àcid Ascòrbic	104,98	104,43	108,50	108,11	-39,28	-23,64
Talc	107,22	105,99	109,39	109,37	-85,74	-73,77
Sulfat de Bari	106,12	106,20	109,56	109,28	-58,93	-47,59
Estearat de magnesi	102,21	97,41	107,21	106,71	-100,21	-83,74
Aerosil®	105,94	106,18	110,18	109,54	-113,61	-110,29

Taula 58. Resum dels termogrames obtinguts del captopril i de les mesclres binàries.

4.2 ARTICLE 2

“Quality by Design approach to understand the physicochemical phenomena involved in controlled release of captopril SR matrix tablets”

Saurí J, Millán D, Suñé-Negre JM, Colom H, Ticó JR, Miñarro M, Pérez-Lozano P, García-Montoya E.

International Journal of Pharmaceutics, 2014; 477: 431-441. **Impact factor 2014: 3,650**

Resum

Fonament i objectiu: L'objectiu d'aquest capítol ha estat definir quina formulació de les dissenyades de comprimits d'alliberació modificada de captopril és la millor fent servir la metodologia Quality by Design (ICH Q8). Conèixer el mecanisme d'alliberació és un dels factors més importants per caracteritzar la formulació obtinguda. A partir dels perfils de dissolució, de les fotografies en el microscopi electrònic, dels models cinètics, i de les dades de cinètica d'inflament, s'ha correlacionat tota la informació obtinguda juntament amb una extensa recerca bibliogràfica per tal de conèixer el mecanisme d'alliberació del captopril en cadascuna de les 7 formulacions.

Materials i mètodes: Per tal de conèixer el mecanisme d'alliberació, es duen a terme assajos de dissolució amb HCl 0,1N fins a 600 minuts, a 37 °C i a 50 rpm a l'aparell de pales. La cinètica d'inflament es realitza pesant els comprimits a diferents temps i establint una relació entre el pes dels comprimits hidratats i el pes dels comprimits secs en cadascuna de les formulacions. Els models cinètics es determinen fent servir el programa Phoenix-WinNonlinver 6.3 (Certara LP, 1998-2012), el qual avalua quin model cinètic és el que millor explica la cinètica d'alliberació, tot aplicant el criteri AKAIKE. La caracterització de la superfície dels comprimits secs i hidratats es determina amb la microscòpia electrònica de rastreig (SEM).

Resultats: Els resultats obtinguts indiquen que a mesura que augmenta la concentració d' hidroxipropilmetilcel·lulosa K15M, l'alliberació del captopril és més lenta. A major concentració d' hidroxipropilmetilcel·lulosa K15M en la fórmula, la capacitat d'inflament és menor, per tant, indica que la distància de difusió és la que modula la sortida de captopril cap a l'exterior del sistema, i no l'inflament de la matriu. La mida dels porus dels comprimits hidratats és inversament proporcional a la concentració d'hidroxipropilmetilcel·lulosa K15M, per tant, quan menor és la mida dels porus formats, el mecanisme d'alliberació és a través dels porus i a través de les xarxes polimèriques contínues obtenint desviacions de la llei de Fick amb valors de n inferiors a 0,45, mentre que si la mida dels porus és gran, la difusió del captopril és únicament a través dels porus de la matriu.

Conclusions: Les equacions cinètiques descrites en l'article han servit per predir el mecanisme d'alliberació. L'etilcel·lulosa afavoreix l'erosió del comprimit, mentre que l'HPMC K15M afavoreix la difusió del captopril. L'estructura tridimensional de la capa de gel és molt important per modular el mecanisme de transport i la velocitat de dissolució del captopril. Quan augmenta el percentatge d'HPMC K15M, la mida dels porus de la matriu disminueix i, com a conseqüència, la difusió del captopril és a través dels porus de la matriu i a través de l'estructura polimèrica contínua. S'ha demostrat que la distància de difusió és la que determina la velocitat de dissolució, i no el grossor de la capa de gel, ja que la tortuositat de la capa de gel i el grau d'entrecreuant de la matriu modifiquen la distància de difusió la qual el principi actiu ha de superar per entrar en contacte amb el medi de dissolució.

En aquest estudi s'han caracteritzat tots els fenòmens fisicoquímics involucrats en l'alliberació del captopril, i totes les propietats dels excipients, del captopril i dels comprimits. Finalment, s'ha obtingut una relació entre totes aquestes propietats amb el mecanisme d'alliberació i amb la velocitat de dissolució del captopril.

Paraules clau: Quality by Design, comprimits matricials, alliberació modificada, anàlisi d'imatge, mecanisme d'alliberació.



Quality by Design approach to understand the physicochemical phenomena involved in controlled release of captopril SR matrix tablets



J. Sauri^{a,b,*}, D. Millán^c, J.M. Suñé-Negre^{a,d}, H. Colom^{a,d}, J.R. Tico^{a,d}, M. Miñarro^{a,d}, P. Pérez-Lozano^{a,d}, E. García-Montoya^{a,d}

^aPharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^bRecipharm, Parets del Vallès, Barcelona, Spain

^cLab. Kern Pharma, Barcelona, Spain

^dIDIBELL-UB Research Group: Pharmacotherapy, pharmacogenomics & Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 September 2014

Received in revised form 18 October 2014

Accepted 21 October 2014

Available online 24 October 2014

Keywords:

Quality by Design

Matrix tablets

Swelling controlled release

Image analysis

Drug release mechanism

Front movements

ABSTRACT

The aim of this study is to obtain swelling controlled release matrix tablets of captopril using the Quality by Design methodology (ICH Q8) and to know the transport mechanisms involved in captopril release. To obtain the area of knowledge, the design of experiments studying the effect of two components (HPMC K15M and ethylcellulose) at different levels has been applied, with the captopril dissolution profile as the product's most important critical quality attribute (CQA). Different dissolution profiles have been obtained with the design of experiments performed, which is a key factor in the development of controlled release matrix tablets. Kinetic analysis according to the equations of Higuchi and Korsmeyer–Peppas demonstrates that the release mechanism is a mechanism of erosion when the whole percentage of the polymer is ethylcellulose, and a diffusion mechanism when the whole percentage of the polymer is HPMC K15M. The physico-chemical characteristics of the gel layer determine the release rate of captopril. The thickness of the gel layer, the porosity which is formed in the matrix upon contact with water, pore size, the swelling rate, the erosion rate of the matrix, and the physico-chemical characteristics of captopril, are factors related to the kinetic equations described and that allow us to predict the release mechanism of captopril. A new relationship of the kinetic equations governing the *in vitro* behavior with the physical characteristics of the gel layer of the different formulations has been established. This study shows that the size of water-filled pores and the degree of crosslinking between the chains of HPMC K15M of the matrix are related to the exponent *n* of the Korsmeyer–Peppas equation and the type of transport of the captopril from within the matrix to the dissolution medium, that is, if the transport is only through water-filled pores, or if a combination of diffusion occurs through water-filled pores with a transport through continuous polymeric networks.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The concept of the ICH Q8 guideline is based on defining a design space, which consists in evaluate the impact of material attributes and process parameters on manufacturability and final products critical quality attributes (CQAs) (EMA, 2004) (Huang et al., 2009). According to QbD, the quality of a product must be “built into” the product and ensured since its design, through an

extensive mechanistic understanding of the relations between the product quality and the parameters that can have an impact on it (Tomba et al., 2013).

For the design of new controlled drug delivery systems, it is highly desirable to know exactly the transport mechanisms involved in drug release, and to be able to predict quantitatively the resulting drug release kinetics (Siepmann and Peppas, 2001).

Drug delivery refers to approaches, formulations, technologies, and systems for transporting a pharmaceutical compound in the body as needed to safely achieve its desired therapeutic effect. This study has conducted extensive characterization using microscopy imaging techniques, kinetic equations and a thorough description of the captopril transport mechanism from inside the tablet to the dissolution medium, since the transport mechanism is related to

* Corresponding author at: Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Universitat de Barcelona, Avda Joan XXIII, 08028 Barcelona, Spain. Tel.: +3493 4034712; fax: +34 93 4024546.

E-mail address: jaumesauri@hotmail.com (J. Sauri).

the dissolution rate as well as the *in vivo* behavior of the formulations.

To modulate the release of captopril, two components are combined in the formulation with different physico-chemical properties: HPMC K15M Premium[®] to form the gel layer delaying the release of captopril, and Ethylcellulose N100[®] to give porosity to the tablet, increase water uptake and encourage the rapid release of captopril. An ethylcellulose was chosen with a mean particle size of approximately 300 μm and low density, since when increasing the particle size and porosity, the water uptake in the tablet increases (Agrawal et al., 2003; Lin and Lin, 1996).

The two most important consequences of significant polymer swelling in controlled release matrix systems are the length of the diffusion pathways and the mobility of the macromolecules (Siepmann and Siepmann, 2008). Water penetration into the device (via pores and/or through continuous polymeric networks) and creation of water-filled pores are important phenomena in water soluble drugs. In this article, a new relationship between the size of water-filled pores with the phenomena involved in captopril release has been obtained.

The galenic optimization of the formula was developed by applying the SeDeM diagram expert system (Aguilar et al., 2009, 2012; Pérez-Lozano et al., 2006; Suñé-Negre et al., 2005, 2008, 2011 a,b), obtaining a viable formula for direct compression (Saurí et al., 2014).

All formulations contain barium sulfate to give density to the tablet (Clarke et al., 1995) for the purpose of retention in the stomach, ascorbic acid as an antioxidant to produce an acid pH in the gastrointestinal system to minimize captopril oxidation (Kadin, 1982; Seta et al., 1988), magnesium stearate, Aerosil[®] and talc to enhance the flow and lubrication properties of the formula, and Avicel[®] PH101 to obtain a good cohesion of the tablets.

In this study, dissolution test is the product's most important critical quality attribute (CQA). The aim of this study is to know the transport mechanisms involved in captopril release. This involves extensive scientific knowledge of the system, and so a theoretical description and characterization of each of the variables that has an impact on final product quality has been conducted.

2. Materials and methods

2.1. Materials

The active substance under study is captopril (Farmahispania, Spain).

The excipients used for the formulation of tablets were microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH101, FMC Biopolymer (Norway)), barium sulfate (Panreac, Spain), ascorbic acid (Fagron, Spain), ethylcellulose (Ethylcellulose N100[®], Aqualon, (USA)), and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K15M Premium[®], Colorcon, Inc. (USA)). Other ingredients used were talc (Fagron, Spain), magnesium stearate (Fagron, Spain), and colloidal silicon dioxide (Aerosil[®], Fagron, (Spain)).

2.2. Methods

2.2.1. Experimental design

The design of two-components (formulation 1–7) has been used, in which the variables are the concentration of Ethylcellulose N100[®] and HPMC K15M Premium[®] by setting all other components of the formula in a 70% w/w, with a 30% w/w maximum concentration for each of the variables. The different formulations are shown in Table 1. The average hardness values were between 161 and 195N (see Table 2). The hardness of the tablets was constant in all formulations, since hardness values lower than 80N,

Table 1

Composition of the different formulations (references 1–7)

Raw materials	Percentage (%)						
	Ref. 1	Ref. 2	Ref. 3	Ref. 4	Ref. 5	Ref. 6	Ref. 7
Ethylcellulose N100 [®]	30	25	20	15	10	5	0
HPMC K15M Premium [®]	0	5	10	15	20	25	30
Captopril	10	10	10	10	10	10	10
Talc	4	4	4	4	4	4	4
Aerosil [®]	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Magnesium stearate	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Avicel [®] PH101	25	25	25	25	25	25	25
Ascorbic acid	20	20	20	20	20	20	20
Barium sulfate	10	10	10	10	10	10	10
Total	100	100	100	100	100	100	100

tablets with poor friability would be obtained with values higher than 1.0%.

The critical attribute of quality of major importance is the dissolution rate. Although the absorption of captopril is independent of concentration and dose (Nur and Zhang, 2000), the permeability of captopril is concentration-dependent (Hu and Amidon, 1988). Furthermore, degradation of captopril is inversely proportional to the concentration of dissolved active substance (Hu and Amidon, 1988), which is of great importance to obtain an area of knowledge to allow selecting a formulation at optimum dissolution rate.

2.2.2. Tablet preparation

The blends were compressed in a Bonals[®] (Cornellà de Ll., Spain) continuous eccentric press, provided with 19 \times 10 mm punches. The height varied between 6.15 and 6.45 mm, and the weight was 1 g. In the characterization of the tablets the methods applied were resistance to crushing of tablets and friability.

2.2.3. Drug substance and polymer characterization

In accordance with the general method described in Eur. Pharm. for determining particle size by means of the sieve test, the particle size of a 100 g sample is determined by subjecting a sieve stack to vibration for 10 min at speed 10 (CISA vibrator). Sieve sizes used: 0.355 mm, 0.212 mm, 0.100 mm and 0.05 mm. The percentage of product retained in each sieve is calculated.

2.2.4. Scanning electron microscopy

Dried tablet samples were examined by scanning electron microscopy (SEM JEOL JSM-6510, Japan) using 10 kV accelerating voltage and 5 kV accelerating voltage to view the longitudinal section of the tablets. To observe the amorphous structure of the gel layer, the tablets were placed in a 400 ml glass beaker of with water in a magnetic stirrer for 5 s at 300 rpm. Hydrated tablet samples were examined by the Cryo-SEM method by means of a cryostage (GATAN ALTO-1000, USA) attached to the microscope, which can maintain the structure of the hydrated materials in the most natural state. Hydrated samples were frozen by plunging them into liquid nitrogen and then transferred in vacuum to the cryo-unit system coupled with the SEM. Samples were sublimated at -70°C for 15 s in the SEM chamber in high vacuum conditions. Then, tablets were relocated in the cryo-unit in order to be sputtered with gold. Covered samples were eventually observed in the SEM at 10 kV and maintaining the temperature at -192°C . The images were taken using the tablets of formulations 1, 4 and 7.

2.2.5. In vitro dissolution studies

Dissolution was measured with a fully calibrated dissolution apparatus, using the paddle method (Apparatus II, Erweka DT80,

Spain). The paddle speed was 50 rpm, temperature 37 °C ± 0.5 °C, and volume of the medium 900 ml HCl 0.1 N, simulating gastric conditions. At predetermined time intervals, 5 ml samples were withdrawn with replacement. The collected samples were filtered through the 0.45 µm filters, suitably diluted with the release medium and the absorbance was measured using a UV spectrophotometer (Specord 205 Analytik Jena, Spain) at 206 nm and 244 nm to quantify the captopril and ascorbic acid respectively. Experiments were performed with all six media.

A multivariate UV-method was used to determine the concentration of captopril and ascorbic acid in the sample aliquots removed during the dissolution experiment. The calibration model used for prediction was based on UV spectra of 12 calibration samples of known captopril and ascorbic acid concentrations. The employed calibration design ensured that there was no covariance between the two analytes.

2.2.6. Front movements and dynamic swelling

The measurement of the front movements during drug release was performed with methylene blue (0.004% w/v) in 900 ml HCl 0.1 N in order to improve the visualization of the different fronts. The experiment was carried out at 37 °C at 100 rpm. At 150 min photos of tablets were taken.

To study swelling kinetics, a gravimetric measurement is used. At the desired time intervals, tablets are taken out and swabbed from excess water using filter paper, and then weighed. The experiment was carried out in 900 ml in HCl 0.1 N, 37 °C at 50 rpm. The swelling ratio (SR) is calculated using the following equation:

$$SR = \frac{W_t}{W_o} \tag{1}$$

where W_t and W_o are the weight of the swollen gel at time t , and the weight of the dry tablet, respectively.

2.2.7. Release kinetic data analysis

The mechanism of drug release from the matrix tablets under study was investigated by fitting several release kinetic models to the fractional release vs. time data. For this purpose, a non-linear regression analysis using Phoenix–WinNonlin version 6.3 (Certara LP, 1998–2012) was performed. Selection between models was based on reliability and precision of parameter estimates, goodness-of-fit plots, and the Akaike criterion (AIC) (Akaike, 1976) provided by Phoenix and computed according to Eq. (2).

$$AIC = N \times \ln SSR + 2 \times N_p \tag{2}$$

where N is the number of fractional release vs. time-paired data, SSR is the sum of squared residuals and N_p is the number of parameters of the model. The model with the lowest AIC value, given that precision of model parameters and data description were adequate, was selected as the best.

The Higuchi, Korsmeyer–Peppas and zero order kinetics models given by Eqs. (3)–(5), respectively, were fitted to the individual *in vitro* fractional release profiles (F_t), calculated as the ratio between the absolute cumulative amounts of drug released at time t (M_t) and infinite time (M_∞), or to the released amounts (M_t), from each formulation.

The Higuchi model (Higuchi, 1963):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \times t^{0.5} \tag{3}$$

where k represents a release rate constant incorporating the design variables of the system. The model assumes that Fickian diffusion is the rate limiting step and the predominant release mechanism.

Korsmeyer–Peppas model (Korsmeyer et al., 1983):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \times t^n \tag{4}$$

where k represents a release rate constant incorporating structural and geometric characteristics of the device, and n is the release exponent. For cylindrical devices, a value of $n = 0.45$ suggests a Fickian diffusion, while $n = 0.89$ is related to a mechanism of case-II transport and values between 0.45 and 0.89 a superposition of both phenomena (anomalous transport).

Zero order model (Costa and Sousa Lobo, 2001):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_0 \times t \tag{5}$$

where k_0 is the zero order release constant. In this model, the amount of drug released is the same per unit of time and is independent of the existing or the initial concentration.

These models represent the most common approach to analyze the main mechanism of release from different types of devices. However, all of them should be used to analyze the first 60% of a release curve (Peppas, 1985).

3. Results and discussions

3.1. Drug substance and polymer characterization

Water-soluble drugs tend to follow a release mechanism based on diffusion (Maderuelo et al., 2011). Captopril is a highly water-soluble drug, so the rate of entry of water is the limiting process in the release of the drug. Ascorbic acid is highly soluble in water, which contributes to the formation of pores in contact with water, increasing the captopril dissolution rate.

Both captopril and ascorbic acid have a particle size of approximately 50% between 50 and 100 µm (see Fig. 1). Some authors (Kim and Fassih, 1997; Kim, 1999; Maderuelo et al., 2011) conclude that the larger the particle size of highly soluble drugs in water, the greater the pores that are formed. However, the compressibility mechanism of the active substance and of the excipients in the formula is also important, that is, whether there will be a plastic or an elastic deformation, due to fragmentation, or a combination. The chemical interactions and the binding forces with the other components of the tablet are also very important for there to be porosity within the tablet. Regardless of particle size,

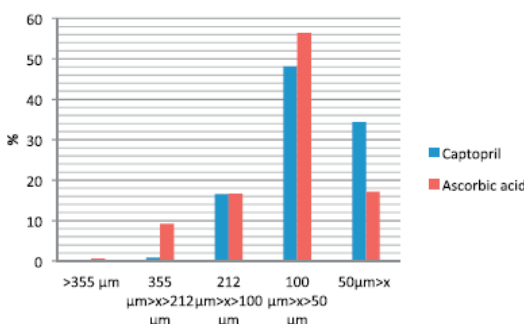


Fig. 1. Particle size distribution of captopril and of ascorbic acid.

the most important is the surface area generated during compression. This means that the greater the surface area, the greater the dissolution and the formation of pores in contact with water, so the dissolution rate will increase. This hypothesis would be consistent with the Noyes–Whitney equation, which concludes that the rate of dissolution is proportional to surface area.

The HPMC K15M has a nominal viscosity of 15,000 mPa s in 2% (w/v) in aqueous solution, and according to the USP, between 19.0–24.0% of the methoxy group ($-\text{OCH}_3$) and between 7.0–12.0% of the hydroxypropoxy group ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$) (Rowe et al., 2009).

Fig. 2 shows the particle size distribution of HPMC K15M and Ethylcellulose N100[®]. We have chosen HPMC K15M with a high molecular weight and fine particle size so that particles of HPMC are closer to each other and a layer of high-viscosity gel is formed that is fast enough to avoid rapid release of captopril.

Ethylcellulose N100 has an average particle size of approximately 300 μm . This particle size range and low bulk density (0.376 g/ml) allow ethylcellulose to increase the porosity of the tablet and absorb water inside as well as adsorb it on the surface. The fine fraction of EC not only absorbs water but adsorbs it forming an external layer of water on the surface. The fine fraction corresponding to a particle size of below 50 μm is only 2%, and so the particles of ethylcellulose in the formulation will tend to adsorb as well as absorb water inside.

Fick's first law did not take into account drug concentration changes with time in each diffusion volume, which are taken into consideration by Fick's second law of diffusion.

$$\frac{dc_i}{dt} = D \times \frac{d^2c_i}{dx^2} \quad (6)$$

In this equation, c_i is the concentration of drug i ; x and t are the position and time of drug release; and D is the drug diffusion coefficient. First, water enters the system and dissolves captopril and then the dissolved captopril diffuses to the outside of the system. The force that allows this process of diffusion is the concentration gradient of captopril. On entering water, captopril molecules are dissolved, and simultaneously more water will enter part of which will be absorbed in the interior of ethylcellulose and part will be adsorbed on its surface. The dissolution of captopril will be faster than the absorption of water by the EC, because captopril has more polarity and affinity with water than ethylcellulose. This water absorption by the ethylcellulose causes the dissolution of captopril to be more concentrated and so the concentration gradient will be higher increasing the outward flow of captopril, especially in the early

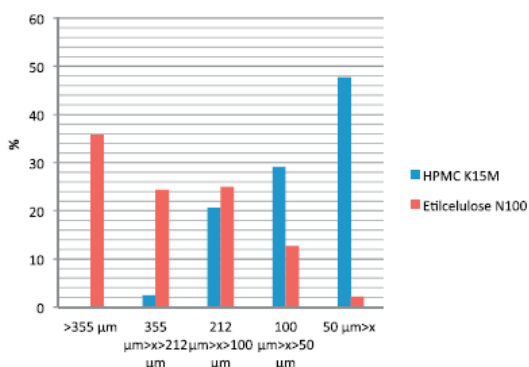


Fig. 2. Particle size distribution of ethylcellulose N100 and of HPMC K15M.

stages of the dissolution process. Moreover, the total amount of system water will be higher, taking into account the water inside the ethylcellulose and the water that is in the pores and in the gel layer. The higher the concentration of water in the system in swelling systems, the higher the diffusion coefficient of the active substance (Narasimhan et al., 1999).

3.2. Dissolution profiles

Fig. 3 shows the captopril release profiles from the HPMC matrices where there is a significant change in the release profiles between 5% and 10% w/w of HPMC K15M. Above 10% w/w of HPMC K15M (the polymer percolation threshold), an infinite cluster of this component is formed which is able to control the hydration and release rate (Gonçalves-Araújo et al., 2010). Above 25% w/w of HPMC K15M, the release rate does not decrease, which is usual in formulations of drugs that are highly soluble in water (Maderuelo et al., 2011).

Below this threshold (between 5% and 10% w/w of HPMC K15M), the excipient does not percolate the system and the drug release is not controlled, causing rapid erosion of the tablets favored by ethylcellulose in the formulation (see Fig. 4). When the percentage of HPMC K15M increases, the swelling process is more isotropic (Wang et al., 2009) since the integrity and shape of the gel are maintained with respect to the original shape (see Fig. 4), in addition to having a better *in vitro*–*in vivo* correlation (Ghimire et al., 2010).

The burst release effect is more predominant when the percentage of ethylcellulose N100 is increased with respect to HPMC K15M. The dissolution rate of captopril is inversely proportional to the concentration of HPMC K15M.

3.3. Front movements and dynamic swelling

The composition of a hydrogel is a key effect factor to swelling behavior. The more hydrophilic groups exist in the polymeric chains, the higher swelling ratio and the shorter equilibrium time can be obtained. While, the more hydrophobic groups are in the polymeric chains, the lower swelling ratio and the longer equilibrium time will be obtained. Hydrophilic groups in the polymeric structure can form an intermolecular hydrogen bond surrounding water, thus water molecules diffuse easily into gel. Hydrophobic chains of hydrogels can entangle or attract each other to form the compact hydrophobic core to prevent water molecules

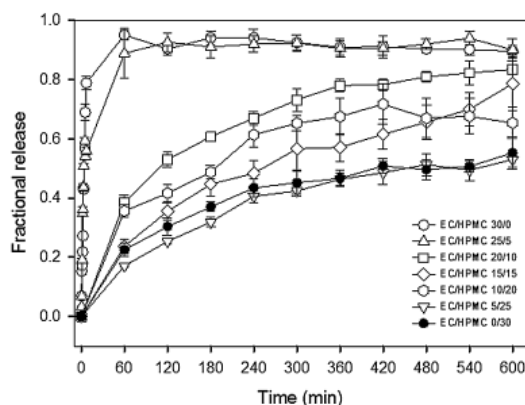


Fig. 3. Captopril dissolution profiles in the different formulations.

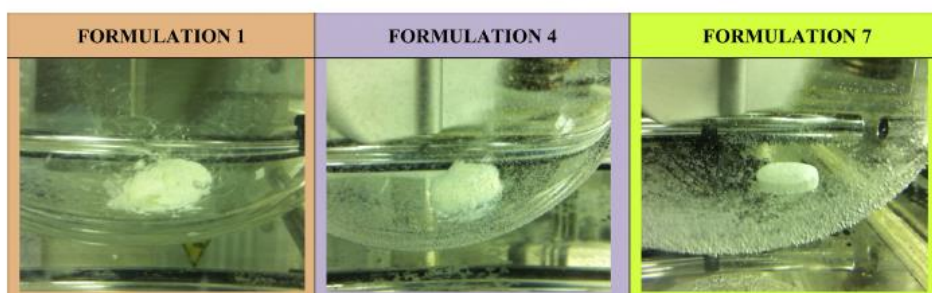


Fig. 4. Appearance of the tablets of formulations 1, 4 and 7 in the dissolution test at 5 min.

from entering (Rodriguez et al., 2000; Wang et al., 2009). When the percentage of HPMC K15M increases, the swelling ratio decreases (see Fig. 5). The swelling ratio decreases because the crosslinking density of network chains increases at higher concentrations of HPMC K15M, so the water entering the system is lesser.

The most important parameter governing the diffusion coefficient in swollen hydrogels is water content (Korsmeyer, 2000). When the percentage of HPMC K15M increases, the degree of crosslinking is higher with less entrance of water into the system and, as a consequence, the captopril dissolution rate is slower. Water acts as a plasticizer and reduces the glass transition temperature of the system. Once the T_g equals the temperature of the system, the HPMC chains undergo the transition from the glassy to the rubbery state. Due to the imbibition of water HPMC swells, resulting in dramatic changes of polymer, increasing dimensions of the system (Siepmann and Peppas, 2001).

The thermodynamic interactions of the polymer–water system depend on the fraction of HPMC K15M in the formulation. When the fraction of HPMC increases, the hydrophobic interactions between the polymer chains increase, thereby increasing the crosslinking density. When the fraction of HPMC K15M decreases and the ethylcellulose fraction increases, the porosity of the tablet increases and so the entrance of water into is greater, causing an increase in the fraction of HPMC in contact with the water as well as increasing the formation of hydrogen bonding of HPMC with water molecules, increasing the swelling ratio (see Fig. 5).

The polymer–polymer and polymer–solvent interactions are controlling factors for the gel network structure and erosion (Colombo et al., 2000). When the percentage of HPMC increases, the polymer–polymer interactions are more predominant,

whereas polar interactions between water and HPMC are more prevalent when ethylcellulose percentage increases.

The polymer disentanglement concentration ($C_{p,dis,eq}$) is the concentration at which a polymer in a formulation detaches from the parent matrix (Ju et al., 2006).

$$(C_{p,dis,eq}) = 0.05 \left(\frac{MW_p X_p}{96.000} \right)^{-0.8} \text{ g/ml} \quad (7)$$

where MW_p and X_p denote the molecular weight and weight fraction of polymer in the formulation.

The equivalent ($C_{p,dis,eq}$) is inversely proportional to the fraction of HPMC K15M.

When the percentage of HPMC K15M decreases and the percentage of ethylcellulose increases, the concentration of water inside the system increases, and as a result, the chain disentanglement and the dissolution of the polymer are faster (see Fig. 5).

As the medium penetrates into the tablet, a penetration front between the dry glassy and the hydrated glassy polymer appears (Mikac et al., 2010). A swelling front that clearly separates the rubbery region can be identified (with enough water to lower the T_g below the experimental temperature) from the glassy region, where the polymer exhibits a T_g that is above the experimental temperature (Colombo et al., 2000). A third front, the erosion front, separates the matrix from the solvent (see Figs. 6 and 7).

In some cases depending on the solubility and the dose, the diffusion front is formed, which is located between the swelling and the erosion front and separates the area of the gel matrix containing the dissolved active substance in the area of the matrix containing undissolved active substance. Captopril and vitamin C are highly soluble in water, and it is therefore highly unlikely that an area of gelled matrix containing undissolved captopril and ascorbic acid will form.

At first, water penetration is faster than chain disentanglement, and gel forms rapidly. When the percentage of ethylcellulose

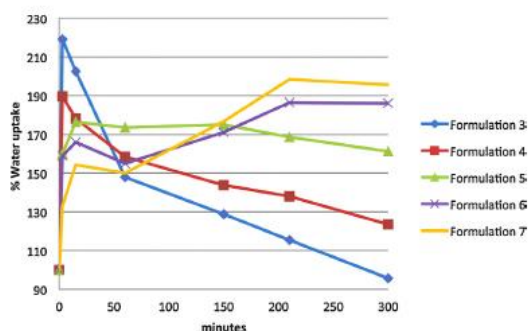


Fig. 5. % of water uptake (swelling ratio) of the tablets in different formulations.



Fig. 6. Photograph of the tablets of formulations 7–3 (from left to right) 150 min after immersion in HCl 0.1 N added with methylene blue.

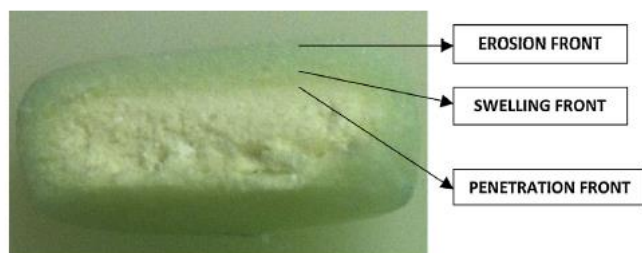


Fig. 7. Photograph of a tablet of formulation 7 after 150 min of immersion in HCl 0.1N added with methylene blue. The photograph shows the penetration front, the swelling front and the erosion front.

increases in respect to the percentage of HPMCK15M, penetration of water is faster giving rise to an increase in gel layer thickness (see Fig. 5). As a consequence of a larger entry of water into the system, as the dissolution process proceeds, the erosion rate is higher than the rate of swelling over longer periods of time in the tablets containing more ethylcellulose than HPMC K15M, whereby the thickness of the tablets will decrease more rapidly (see Figs. 5 and 6).

When the percentage of HPMCK15M increases in respect to the percentage of ethylcellulose, water enters more slowly due to the greater diffusional distance, and so the gel-layer thickness is more constant and captopril releases at more constant speeds. This behavior was explained by the front movement synchronization, that is, the swelling and erosion fronts move more in parallel.

3.4. Porosity

3.4.1. Initial porosity

The presence of pores or channels in the matrix affects drug release kinetics (Maderuelo et al., 2011). The surface of the tablets of formulation 1 are more porous compared to the tablets of formulations 4 and 7. Ethylcellulose is made up of particles of low bulk and tapped density and with an average particle size of 300 μm , which will increase the porosity of the tablet. By increasing the porosity of the system, a higher amount of water will enter dissolving the captopril more quickly and increasing the dissolution rate at the beginning of dissolution.

The morphology of a longitudinal section of the tablets is similar for all formulations (see Fig. 8). There are no differences in the values of friability and break resistance (see Table 2) between formulations, however, compaction is higher when the percentage of HPMC K15M (Saurí et al., 2014) is increased due to the increased ability to establish van de Waals forces and hydrogen bonds with other polar components that are in highest proportion in the formula.

When classifying pores according to size, several general categories are used in the field of porous materials. Pores in the nanometer scale are called micropores (below 2 nm diameter) or mesopores (2–50 nm). Larger-sized pores are called macropores (0.05–10 μm) and superpores (10–1000 μm) (Piérola et al., 2009).

Tablets of formulation 1 contain superpores, macropores and mesopores while the tablets of formulations 4 and 7 do not have superpores but do have macropores and mesopores before wetting (see Fig. 9). This indicates that ethylcellulose favors the formation of superpores in the surface of the tablets during the compression process.

When the percentage of HPMC is increased and the percentage of ethylcellulose decreases, the degree of compaction is higher giving rise to tablets with lower porosity (see Fig. 9).

3.4.2. Porosity in water

Due to the high aqueous solubility and the high initial loading of captopril and ascorbic acid, the particles of captopril and ascorbic acid near the surface dissolve quickly generating pores through

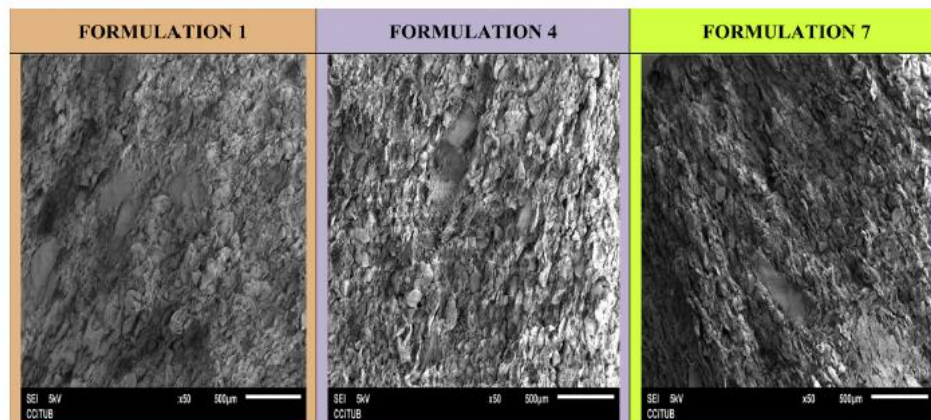


Fig. 8. Morphology of a longitudinal section of the tablets of formulations 1, 4 and 7.

Table 2
Friability and rupture strength values obtained in the different formulations.

	Formulations						
	1	2	3	4	5	6	7
Friability (%)	0.39	0.39	0.32	0.24	0.32	0.33	0.35
Rupture strength (Newtons)	172 ± 16	169 ± 20	174 ± 25	169 ± 62	161 ± 58	177 ± 30	195 ± 25

which the other drug molecules reach the medium (Maderuelo et al., 2011).

In contact with water, the tablets of formulation 1 have superpores and some macropores; the tablets of formulation 4 have some mesopores and macropores; and finally the tablets of formulation 7 have macropores, mesopores and perhaps some micropores (see Figs. 9 and 10).

The total porosity consists of the initial porosity, E_a , due to air, or void space in the matrix before the leaching process begins, the

porosity created by extracting the drug, E_d , and the water-soluble excipients, E_{ex} (Qiu and Zhang, 2000).

$$E = E_a + E_d + E_{ex} = E_a + \frac{A}{p} + \frac{A_{ex}}{P_{ex}} \tag{8}$$

where p is the drug density, A is the drug concentration, and P_{ex} and A_{ex} are the density and the concentration of water-soluble excipient, respectively.

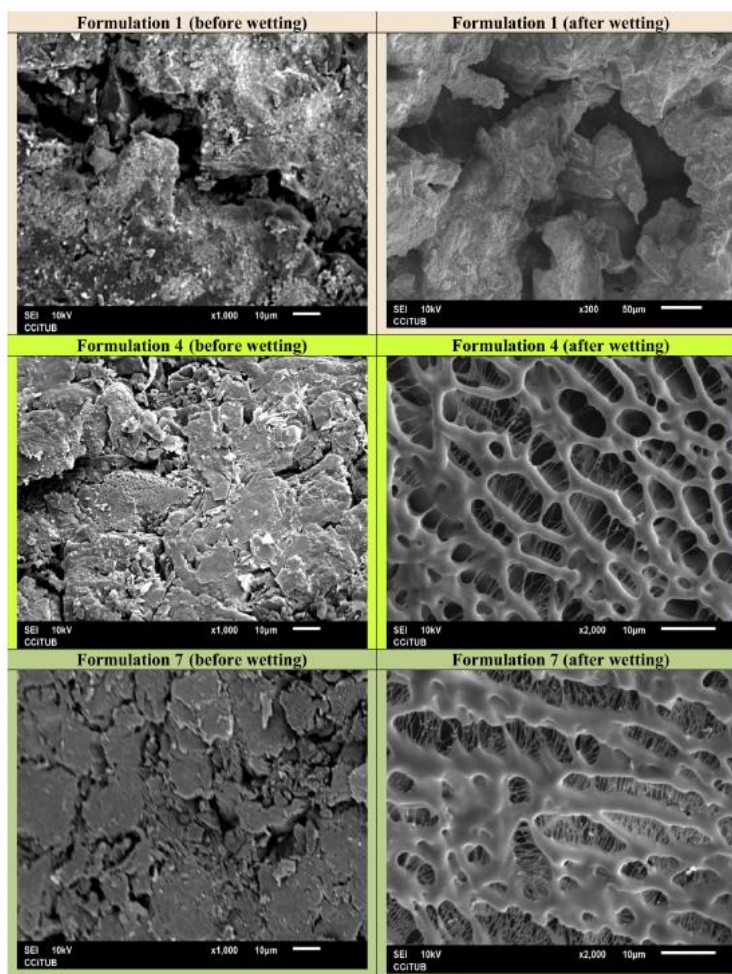


Fig. 9. Morphology of the tablets of formulations 1, 4 and 7 before and after moistened with water.

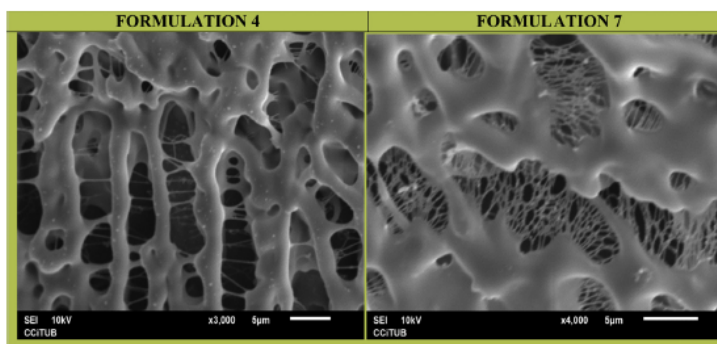


Fig. 10. Morphology of the tablets of formulations 4 and 7 moistened with water.

Many swollen, porous polymer systems retain the main characteristics of the porous structure so that drug diffusion occurs simultaneously through water-filled pores and through the swollen polymer *per se*. If the pores are large enough to be thought of as “channels” for diffusion (pore diameter greater than 100 Å), diffusion occurs predominantly through these water-filled pores and the effective diffusion coefficient in Eq. (9), D_{eff} , must be used. However, if the pores are smaller than 100 Å, then the diffusion coefficient, D_{ip} , through swollen polymer can be used without corrections for porosity and tortuosity (Narasimhan et al., 1999).

$$D_{\text{eff}} = \frac{D_{\text{w}}E}{\tau} \quad (9)$$

Porosity (E) is the fraction of pores in the system that is open. The tortuosity (τ) indicates the tortuous path of transport of a drug through this particular network structure.

The size of water-filled pores in the tablets of formulations 1, 4 and 7 is greater than 100 Å (0.01 µm). In formulation 7 there is a very small percentage of water-filled pores of less than 100 Å (see Figs. 9 and 10). During swelling, changes may occur in the porous structure and an alteration in the shape and the distribution of pore size, but given the high solubility in water exhibited by both captopril and ascorbic acid, and the high percentage of these two components in the formulations, diffusion may be considered predominantly as being through the pores of the matrix, and so in the equation of Fick's second law the effective diffusion coefficient should be used:

$$\frac{dc_1}{dt} = D_{\text{eff}} \times \frac{d^2c_1}{dx^2} \quad (10)$$

When the percentage of HPMC K15M increases, the size of water-filled pores decreases until a pore size distribution is obtained with a percentage of water-filled pores of less than 100 Å, as shown in the tablets of formulation 7. This means that when the percentage of HPMC K15M increases, diffusion will be through water-filled pores and through the gel layer, namely, the contribution of the two transport mechanisms will be greater. Diffusion laws are valid only in homogeneous media (Hamcerencu et al., 2009), and so as the contribution of the two diffusion mechanisms is greater, deviation from Fick's law will be greater, as demonstrated in obtaining values of $n < 0.45$ in the Korsmeyer–Peppas equation (Fig. 11).

HPMC is a physically crosslinked hydrogel, where junction zones maintain ordered structures by holding together the

amorphous regions of the polymer chains, which are in a random coil conformation. These types of hydrogel systems are not covalently crosslinked and as a result generally behave as networks only for short time of periods in an aqueous environment (Geever et al., 2009).

The exposed methyl groups simultaneously induced hydrophobic interactions between the HPMC chains, which resulted in the formation of a gel network. The association between different HPMC chains through hydroxyl groups (interchain hydrogen bonding) also contributed to gel formation (Joshi, 2009).

As the percentage of HPMC K15M increases and the percentage of ethylcellulose decreases, the number of bonding areas in the physical network increases, leading to a disorganized three dimensional structure with smaller water-filled pores (see Figs. 9 and 10), hampering water entry and captopril dissemination.

3.5. Release kinetic data analysis

The captopril release process from the developed tablets is the result of the combination of different mechanisms due to the presence of various physico-chemical phenomena. Although it is difficult to find a mathematical model that describes all the processes taking place, in the present paper, the modeling of the release data versus time has allowed characterizing the limiting kinetic process in each case.

Table 3 and Fig. 11 show the AIC values and the estimated parameters following adjustment of the Higuchi, Korsmeyer–Peppas and zero order models to the experimental data. Fig. 12

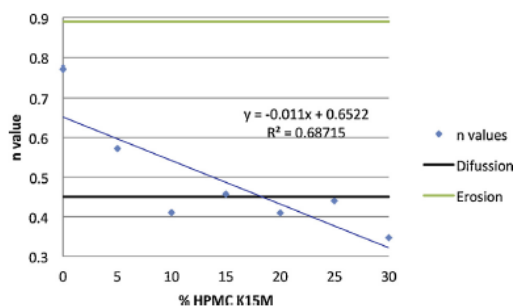


Fig. 11. n values of the Korsmeyer–Peppas equation vs. % HPMC K15M.

Table 3
Values of the parameters in Higuchi equation, Korsmeyer–Peppas and zero order in the different formulations.

Formulation	Higuchi			Korsmeyer–Peppas			Zero order			
	k ($\text{min}^{-0.5}$)	r^2	AIC	k (min^{-n})	n	r^2	AIC	k (1/min)	r^2	AIC
1	0.221	0.971	-31.98	0.165	0.773	0.991	-43.19	0.1245	0.986	-36.46
2	0.235	0.962	-32.65	0.213	0.572	0.961	-31.68	0.1081	0.910	-21.14
3	0.047	0.998	-24.86	0.073	0.410	0.999	-30.49	0.0039	0.941	-11.34
4	0.031	0.996	-45.43	0.040	0.457	0.997	-45.86	0.0018	0.936	-18.26
5	0.039	0.990	-25.12	0.062	0.409	0.993	-24.99	0.0028	0.932	-13.45
6	0.023	0.988	-52.58	0.033	0.440	0.991	-53.52	0.0011	0.920	-23.13
7	0.024	0.979	-43.70	0.060	0.347	0.994	-58.49	0.0011	0.886	-18.63

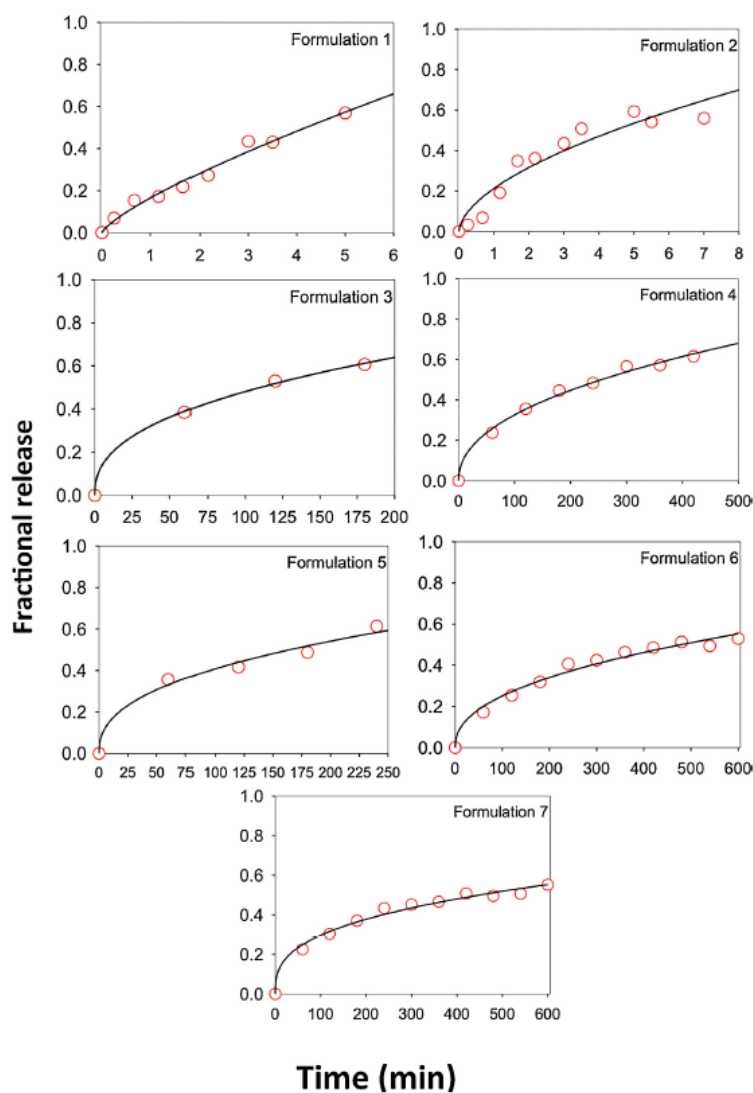


Fig. 12. The red circles show the observed values and the black line shows the predicted values according to the Korsmeyer–Peppas equation in the different formulations (Y-axis: fractional release, X-axis: minutes). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

shows the adjusted values of each of the models selected as optimal overlapping with the observed values of fractions of dissolved drug as a function of time.

According to the results obtained after adjusting the kinetic models, the mechanism that describes the release of captopril from formulation 1 is more in accordance with zero order kinetics, independent of concentration (AIC = -36.46), than Fickian diffusion (Higuchi, AIC = -31.98) (see Table 3 and Fig. 11). The adjustment of the Korsmeyer–Peppas model to the release data of formulation 1 confirms this fact. Indeed, in this case we have obtained the minimum value of AIC (-43.19) with a value of release exponent n ($n=0.773$) nearer to 0.89 than 0.45. This suggests a case-II transport anomaly where although both mechanisms coexist the contribution of zero-order kinetics prevails.

For the other formulations (2–7) the Higuchi model describes the experimental data better than the zero order kinetics model where AIC values are lower in the former compared to the latter case, in all formulations.

This suggests a greater contribution of the Fickian diffusion with regard to tablet erosion in the control of drug release kinetics. In fact, the results following the adjustment of the Korsmeyer–Peppas model again confirm this. In all cases this model significantly improved description of the experimental data (AIC lower than Higuchi) with the exception of formulations 2 and 5, in which case the adjustments of both models were similar (formulation 2 AICs 32.65 vs. -31.68 for Higuchi vs. Korsmeyer–Peppas; formulation 5 AICs -25.12 vs. -24.99 for Higuchi vs. Korsmeyer–Peppas).

In the case of formulation 2, the value of n was 0.572, again suggesting abnormal transport but predominantly controlled by Fick's diffusion rather than the erosion of the tablet (see Table 3 and Fig. 11). In this formulation, the percentage of HPMC K15M is 5%, which is below the polymer percolation threshold, and so diffusion is not through the gel layer but rather the diffusion layer between the solid and the bulk medium. The release kinetics of captopril from this formulation ($k = 0.213 \text{ min}^{-n}$) was much faster than from formulations 3–7 (k values from 0.073 – 0.033 min^{-n}). Formulations 3–7 show values of $n < 0.45$, indicating a deviation from Fick's law. The value of n tends to decrease as the percentage of HPMC K15M increases (see Fig. 11) and is more evident for formulation 7 ($n = 0.347$). The deviation from 0.45 may be the consequence of the existence of porosity in the gel caused by the presence of HPMC K15M as mentioned above, leading to deviation of the diffusion laws. Considering the porous structure of the hydrogel, as evidenced by microscopic observations (see Figs. 9 and 10), this assumption may be taken into consideration (Hamcerencu et al., 2009; Peppas, 1985). On the other hand the release rate constants values also decrease as the percentage of the excipient increases.

4. Conclusions

The kinetic equations described in this article serve to predict the release mechanism. Ethylcellulose favors tablet erosion whereas the HPMC K15M favors the diffusion of captopril. It is critical to determine the pore size of the tablet and the size of water-filled pores because depending on the pore size and the value of the n exponent of the Korsmeyer–Peppas equation, the release mechanism can be predicted. The three-dimensional structure of the gel layer is very important to modulate the transport mechanism and the rate of dissolution of captopril, the higher the percentage of HPMC K15M, the smaller the size of water-filled pores of the three dimensional structure of the gel layer, and so captopril diffusion is through water-filled pores and through continuous polymeric networks. It was shown that the diffusional distance is what determines the dissolution rate and

not the thickness of the gel layer, as the tortuosity of the gel layer and the degree of crosslinking of the matrix also change the diffusional distance which the active substance must overcome to achieve the dissolution medium.

In this study we have characterized all the physicochemical phenomena involved in captopril release and all the properties of the excipients, of captopril and of the tablets, and it has been obtained a relationship of these variables with the release mechanism and with the rate of dissolution of captopril.

References

- Agrawal, A.M., Manek, R.V., Kolling, W.M., Neau, S.H., 2003. Studies on the interaction of water with ethylcellulose: effect of polymer particle size. *AAPS PharmSciTech* 4, 469–479.
- Aguilar, J.E., Garcia-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Suñé-Negre, J.M., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2009. The use of the SeDeM diagram expert system to determine the suitability of diluents-disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73, 414–423.
- Aguilar, J.E., Garcia-Montoya, E., Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2012. Predicting orally disintegrating tablets formulation of ibuprofen tablets: an application of the new SeDeM-ODT expert system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, 638–648.
- Akaike, H., 1976. An information criterion (AIC). *Math. Sci.* 14, 5–9.
- Clarke, G.M., Newton, J.M., Short, M.B., 1995. Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. *Int. J. Pharm.* 114, 1–11.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., Peppas, N.A., 2000. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm. Sci. Technol. Today* 3, 198–204.
- Costa, P., Sousa Lobo, J.M., 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 13, 123–133.
- EMA, 2004. Guideline on ICH Topic Q8, Note for Guidance on Pharmaceutical Development, EMEA/CHMP/167068/2004.
- Geever, L.M., Higginboym, C.L., Lyons, J.G., Kennedy, J.E., 2009. History and continued development of drug delivery systems based on smart negative temperature sensitive hydrogels. In: Stein, D.B. (Ed.), *Handbook of Hydrogels: Properties, Preparation & Applications*. Nova Science Publishers, Inc., New York, pp. 103–140.
- Ghimire, M., Hodges, L.A., Band, J., O'Mahony, B., McInnes, F.J., Mullen, A.B., Stevens, H.N., 2010. In-vitro and in-vivo erosion profiles of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets. *J. Control Release* 147, 70–75.
- Gonçalves-Araújo, T., Rajabi-Siahboomi, A.R., Caraballo, I., 2010. Polymer percolation threshold in HPMC extended release formulation of carbamazepine and verapamil HCl. *AAPS PharmSciTech* 2, 558–562.
- Hamcerencu, M., Desbrieres, J., Popa, M., Riess, G., 2009. Chemically modified Gellan-and-xanthan-based hydrogels for biomedical applications. In: Stein, D.B. (Ed.), *Handbook of Hydrogels: Properties, Preparation & Applications*. Nova Science Publishers, Inc., New York, pp. 281–314.
- Higuchi, T., 1963. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of the rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 52, 1145–1149.
- Hu, M., Amidon, G.L., 1988. Passive and carrier-mediated intestinal absorption components of captopril. *J. Pharm. Sci.* 77, 1007–1011.
- Huang, J., Kaul, G., Cai, C., Chattapalli, R., Hernandez-Abad, P., Ghosh, K., Nagi, A., 2009. Quality by Design study: an integrated multivariate approach to drug product and process development. *Int. J. Pharm.* 382, 23–32.
- Joshi, S.C., 2009. Gelation of MC and HPMC in various media. In: Stein, D.B. (Ed.), *Handbook of Hydrogels: Properties, Preparation & Applications*. Nova Science Publishers, Inc., New York, pp. 243–279.
- Ju, T., Qiu, Y., Liu, P., 2006. Diffusion-controlled drug delivery systems. In: Li, X., Jasti, B.R. (Eds.), *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. McGraw-Hill, New York, pp. 107–138.
- Kadin, H., 1982. Captopril. In: Florey, K. (Ed.), *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 11. Academic Press, New York, pp. 108–109.
- Kim, C.J., 1999. Release kinetics of coated, donut-shaped tablets for water soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Sci.* 7, 237–242.
- Kim, H., Fassihi, R., 1997. A new ternary polymeric matrix system for controlled drug delivery of highly soluble drugs: I. Diltiazem hydrochloride. *Pharm. Res.* 14, 1415–1421.
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.* 15, 25–35.
- Korsmeyer, R.W., 2000. Diffusion controlled systems: hydrogels. In: Tarcha, P.T. (Ed.), *Polymers for Controlled Drug Delivery*. CRC Press, Chicago, pp. 15–37.
- Lin, S.Y., Lin, K.H., 1996. Water uptake and drug release behavior of drug loaded compacts prepared from different grades of ethylcellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42, 193–198.
- Maderuelo, C., Zarzuelo, A., Lanao, J.M., 2011. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J. Control Release* 154, 2–19.
- Mikac, U., Sepe, A., Kristl, J., Baumgartner, S., 2010. A new approach combining different MRI methods to provide detailed view on swelling dynamics of xanthan tablets influencing drug release at different pH and ionic strength. *J. Control Release* 145, 247–256.

- Narasimhan, B., Mallapragada, S.K., Peppas, N.A., 1999. Release kinetics, data interpretation. In: Mathiowitz, E. (Ed.), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 921–935.
- Nur, A.O., Zhang, J.S., 2000. Recent progress in sustained/controlled oral delivery of captopril: an overview. *Int. J. Pharm.* 194, 139–146.
- Peppas, N.A., 1985. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.* 60, 110–111.
- Pérez-Lozano, Suñé-Negre, J.M., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., García-Montoya, E., Hernández, C., Ruhí, R., Ticó, J.R., 2006. A new expert system (SeDeM diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64, 351–359.
- Piérola, I.F., Calvino-Casilda, V., Gómez-Antón, M.R., López-Peinado, A.J., Molina, M. J., Pacios, I.E., Pastoriza, A., Sánchez-Renamayor, C., Valencía, J., 2009. Swelling behavior of poly(*N*-vinylimidazole) hydrogels. Roles of the inherent porosity, cross-linking density and ionization. In: Stein, D.B. (Ed.), *Handbook of Hydrogels: Properties, Preparation & Applications*. Nova Science Publishers, Inc., New York, pp. 19–59.
- Qiu, Y., Zhang, G., 2000. Research and Development aspects of oral controlled-release dosage forms. In: Wise, D.L. (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. CRC Press, New York, pp. 465–504.
- Rodríguez, C.F., Bruneau, N., Barra, J., Alfonso, D., Doelker, E., 2000. Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers: influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets. In: Wise, D.L. (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. CRC Press, New York, pp. 1–30.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sixth ed. American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical Press, London.
- Saurí, J., Millán, D., Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Sarrate, R., Fàbregas, A., Carrillo, C., Miñarro, M., Ticó, J.R., García-Montoya, E., 2014. The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of captopril SR matrix tablets by direct compression. *Int. J. Pharm.* 461, 38–45.
- Seta, Y., Higuchi, E., Otsuka, T., Kawahara, Y., Nishimura, K., Okada, R., Koike, H., 1988. Preparation and pharmacological evaluation of captopril sustained-release dosage forms using oily semisolid matrix. *Int. J. Pharm.* 41, 255–262.
- Siepmann, J., Peppas, N.A., 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 139–157.
- Siepmann, J., Siepmann, F., 2008. Mathematical modeling of drug delivery. *Int. J. Pharm.* 364, 328–343.
- Suñé-Negre, J.M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Miñarro, M., Pérez-Lozano, P., Ticó, J.R., 2005. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: diagrama SeDeM. *Cienc. Tecnol. Pharm.* 3, 125–136.
- Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Ticó, J.R., 2008. Application of the SeDeM diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 1029–1039.
- Suñé-Negre, J.M., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Aguilar, J.E., Roig, M., Fuster, R., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2011a. SeDeM diagram: a new expert system for the formulations of drugs in solid form. In: Petrica, V. (Ed.), *Expert Systems for Human, Materials and Automation*. Editorial InTech, Rijeka, Croatia, pp. 17–34 <http://www.intechopen.com/books/expert-systems-for-human-materials-and-automation/sedem-diagram-a-new-expert-system-for-the-formulation-of-drugs-in-solid-form>, ISBN978-953-307-334-7.
- Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Miñarro, M., Ticó, J.R., 2011b. Optimization of parameters of the SeDeM diagram expert system: Hausner index (IH) and relative humidity (% RH). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 79, 464–472.
- Tomba, E., Facco, P., Bezzo, F., Barolo, M., 2013. Latent variable modeling to assist the implementation of Quality-by-Design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing: a review. *Int. J. Pharm.* 457, 283–297.
- Wang, B., Liu, P., Qiao, W., Yang, L., Shao, P., 2009. The influencing factors on hydrogel swelling behaviour. In: Stein, D.B. (Ed.), *Handbook of Hydrogels: Properties, Preparation & Applications*. Nova Science Publishers, Inc., New York, pp. 619–632.

4.2.1 Resultats addicionals Article 2

4.2.1.1 Perfils de dissolució de les diferents formulacions de captopril

Els percentatges de captopril dissolt i els coeficients de variació de les 7 formulacions es mostren a la taula 59 i en la figura 97.

% alliberat Captopril														
minuts	Ref. 1	CV (%)	Ref. 2	CV (%)	Ref. 3	CV (%)	Ref. 4	CV (%)	Ref. 5	CV (%)	Ref. 6	CV (%)	Ref. 7	CV (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	6,9	1,5	3,3	1,7										
0,67	15,3	3,4	6,8	0,8										
1,17	17,2	3,1	19,1	3,1										
1,67	21,8	2,4	34,8	2,9										
2,17	27,2	3,1	36,1	2,5										
3	43,4	1,9	43,5	3,1										
3,5	43,0	2,3	50,8	1,8										
5	56,9	3,2	59,3	2,0										
5,5	68,9	4,0	54,1	1,8										
7	78,8	3,0	55,9	2,4										
60	95,0	1,6	88,8	9,5	38,5	6,6	23,7	10,6	35,6	6,1	17,1	2,7	22,5	9,9
120	90,3	2,4	92,6	3,5	53,0	4,8	35,5	8,2	41,6	6,7	25,3	3,4	30,3	9,5
180	94,0	2,3	91,0	4,1	60,7	2,3	44,6	9,1	48,7	4,7	31,9	5,5	37,0	4,3
240	94,1	3,1	91,9	3,0	66,9	3,3	48,4	9,1	61,3	6,6	40,6	5,6	43,4	6,8
300	92,4	2,9	92,3	2,9	73,1	5,3	56,6	12,8	65,2	3,9	42,4	4,1	45,2	8,5
360	90,9	3,0	90,4	3,0	78,0	2,6	57,1	8,2	67,5	9,1	46,3	4,4	46,7	5,7
420	91,0	4,1	90,5	2,5	78,2	2,6	61,5	8,1	71,7	9,5	48,5	8,1	50,8	4,8
480	90,3	1,5	92,0	1,9	80,9	2,3	65,6	9,1	67,0	9,9	51,3	7,2	49,6	6,7
540	90,1	1,9	93,9	2,4	82,2	4,8	69,9	8,0	67,6	8,8	49,4	7,4	50,6	3,7
600	89,5	2,4	90,0	4,1	83,4	6,2	78,6	11,4	65,3	8,1	53,0	4,6	55,2	9,9

Taula 59. Percentatges de captopril dissolt en les diferents formulacions.

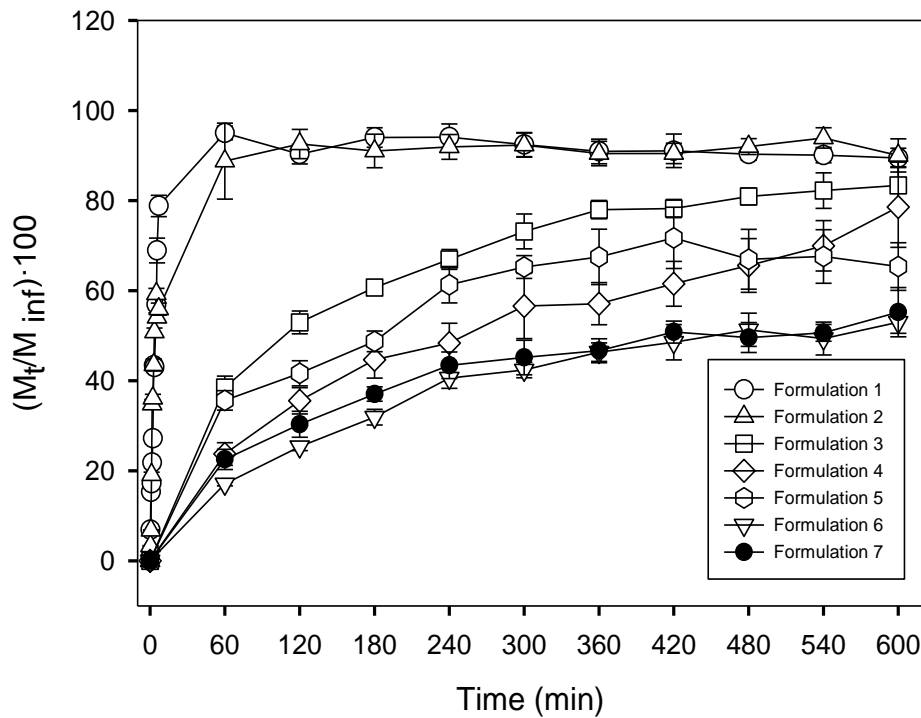


Figura 97. Perfils de dissolució del captopril en les diferents formulacions.

La figura 97 mostra els perfils de dissolució del captopril en les diferents formulacions. La velocitat de dissolució del captopril és inversament proporcional a la concentració d'HPMC K15M. L'etilcel·lulosa afavoreix l'erosió del comprimit mentre que l'HPMC K15M és el responsable de la formació de la capa de gel.

4.2.1.2 Espai de Coneixement (Quality by Design)

L'espai de coneixement s'ha realitzat en base els percentatges de captopril dissolt als 180, 360, i 600 minuts. Els anàlisis obtinguts de cada formulació es processen estadísticament fent servir el software Statgraphics Centurion XVI. En la figura 98 es mostren els models que millor ajusten els resultats obtinguts.

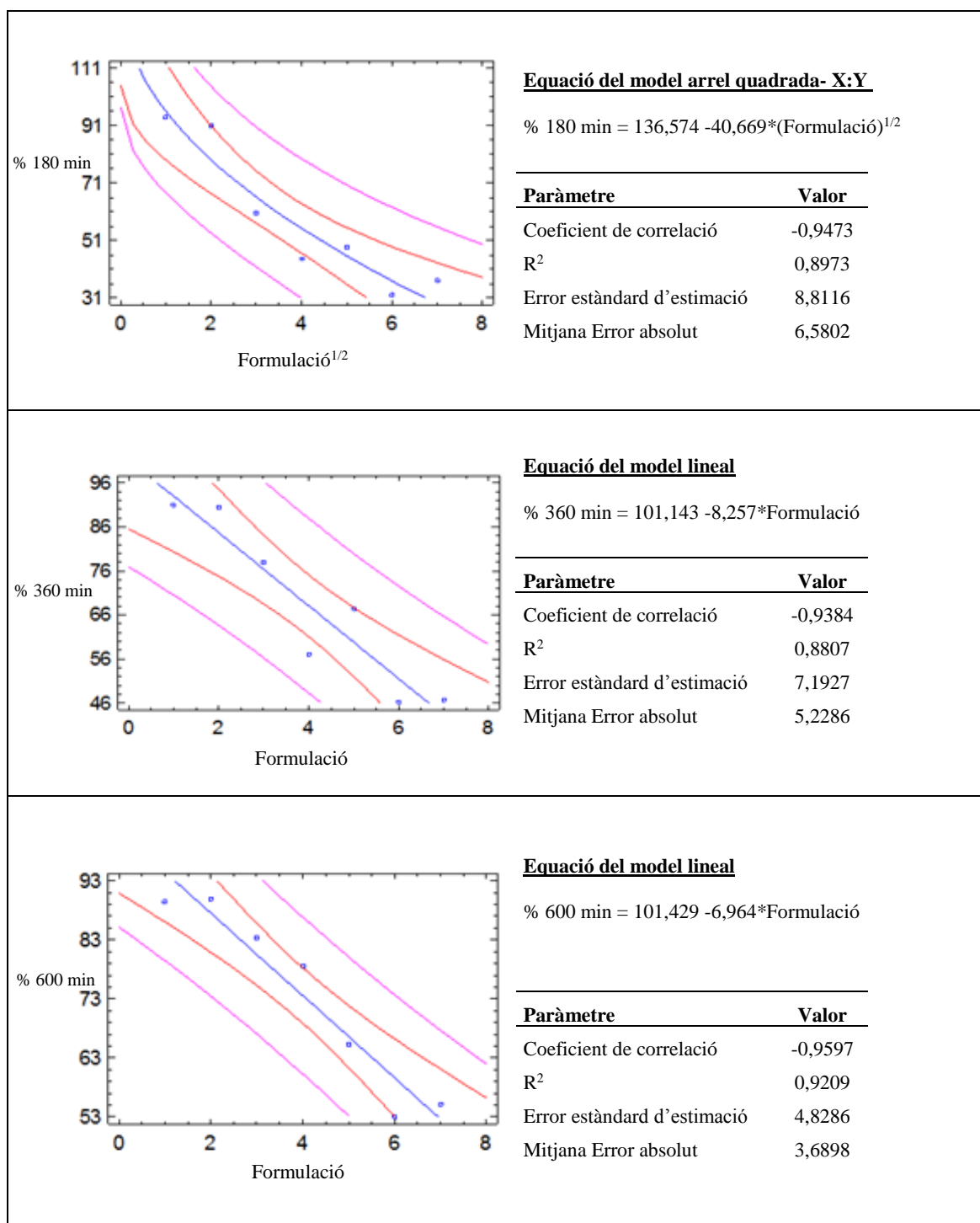


Figura 98. Equacions dels models als 180, 360 i 600 minuts. L'eix de les X correspon a formulacions, mentre que l'eix de les Y correspon a % de captopril dissolt.

S'ha fet servir l'anàlisi de variància (ANOVA) per estudiar la validesa del model (veure taules 60 a 62). Els valors de probabilitat són inferiors a 0,01, per tant, existeix una relació estadísticament significativa entre el % de captopril dissolt als 180, 360 i 600 minuts i les formulacions amb un nivell de confiança del 99%. Això indica que els 3 models són vàlids per relacionar la variació de les respostes amb la variació dels factors, per tant, els models esmentats permeten descriure l'espai de coneixement.

Font de variació	Suma de quadrats	Graus de llibertat	Mitjana de quadrats	F-Ratio	Valor de P
Model	3391,81	1	3391,81	43,68	0,0012*
Residuals	388,222	5	77,6445		
Total	3780,03	6			

*valors de p <0,01 indiquen un nivell significatiu.

Taula 60. Resum ANOVA del model arrel quadrada- X:Y per la resposta % captopril dissolt als 180 minuts.

Font de variació	Suma de quadrats	Graus de llibertat	Mitjana de quadrats	F-Ratio	Valor de P
Model	1909,05	1	1909,05	36,90	0,0017*
Residuals	258,677	5	51,7354		
Total	2167,73	6			

*valors de p <0,01 indiquen un nivell significatiu.

Taula 61. Resum ANOVA del model lineal per la resposta % captopril dissolt als 360 minuts.

Font de variació	Suma de quadrats	Graus de llibertat	Mitjana de quadrats	F-Ratio	Valor de P
Model	1358,04	1	1358,04	58,25	0,0006*
Residuals	116,579	5	23,3157		
Total	1474,61	6			

*valors de p <0,01 indiquen un nivell significatiu.

Taula 62. Resum ANOVA del model lineal per la resposta % captopril dissolt als 600 minuts.

El model arrel quadrada- X:Y és el model que millor ajusta els resultats als 180 minuts, mentre que a 360 i 600 minuts, el model que millor ajusta els resultats és el model lineal.

En els 180 minuts existeix una interacció entre l'etilcel·lulosa i l'HPMC K15M en la velocitat de dissolució del captopril. La interacció entre els dos components desapareix amb el temps i el model es converteix en lineal, sent més lineal en els 600 minuts que en els 360 minuts.

4.2.1.3 Microscòpia Electrònica de Rastreig (SEM)

Les següents imatges mostren la superfície de les formulacions 1, 4 i 7. La mida dels porus dels comprimits disminueix a mesura que augmenta la concentració d'HPMC K15M i disminueix la concentració d'etilcel·lulosa N100.

Formulació 1

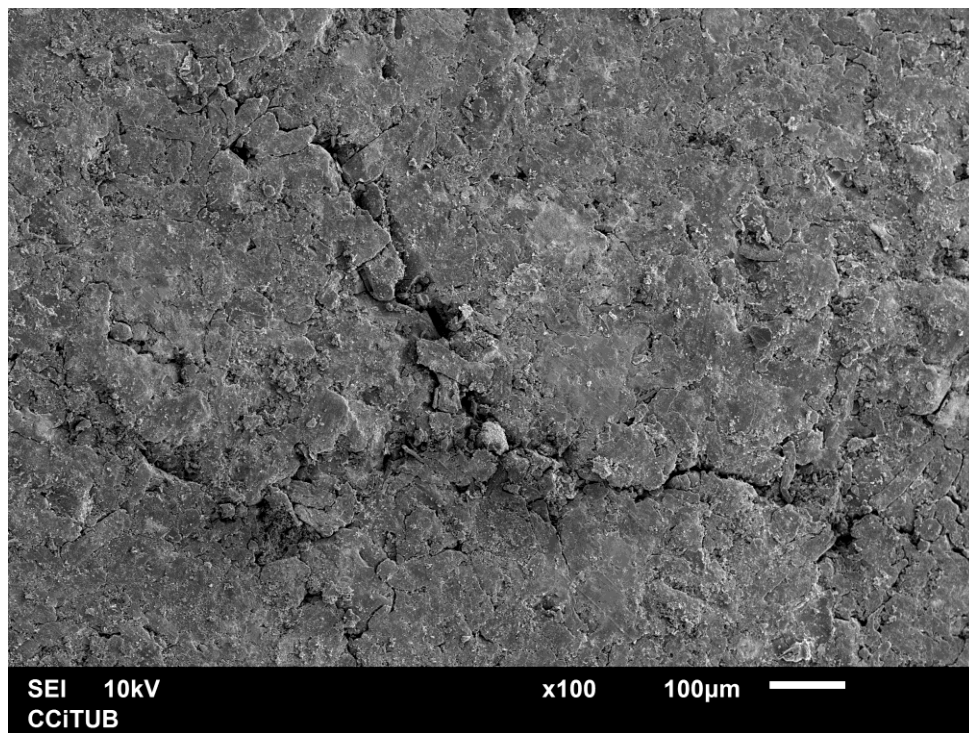


Figura 99. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

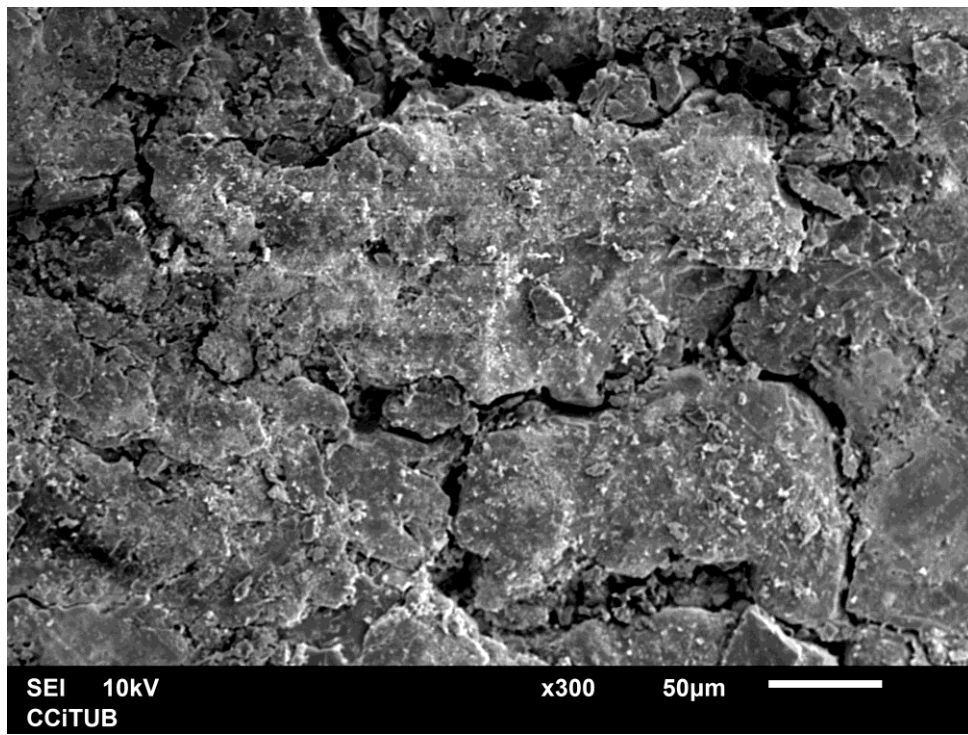


Figura 100. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

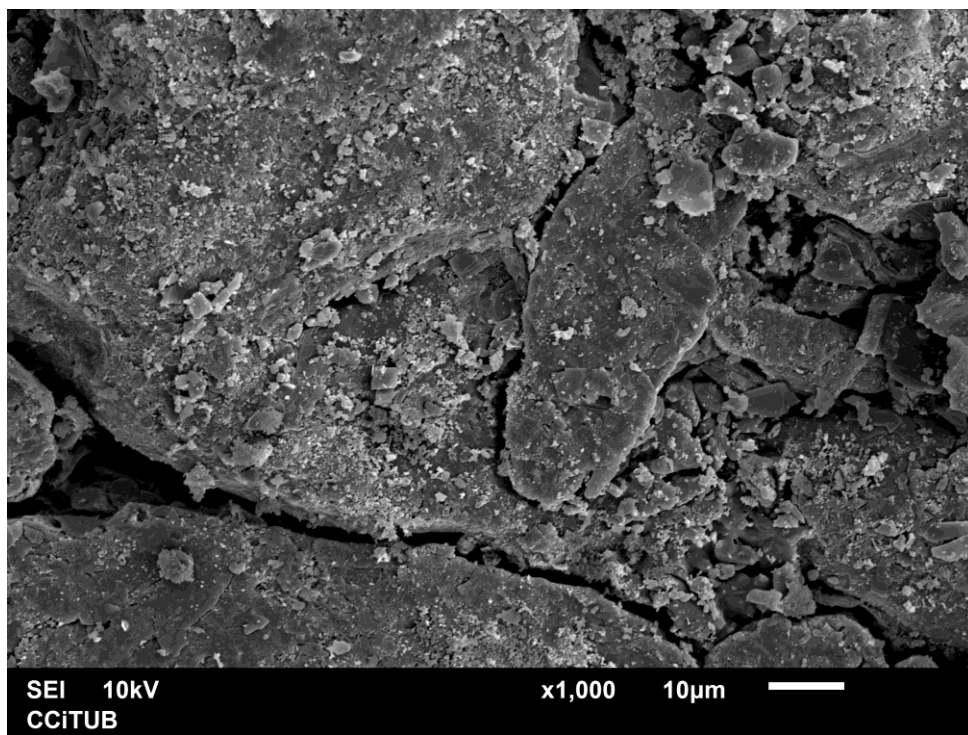


Figura 101. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

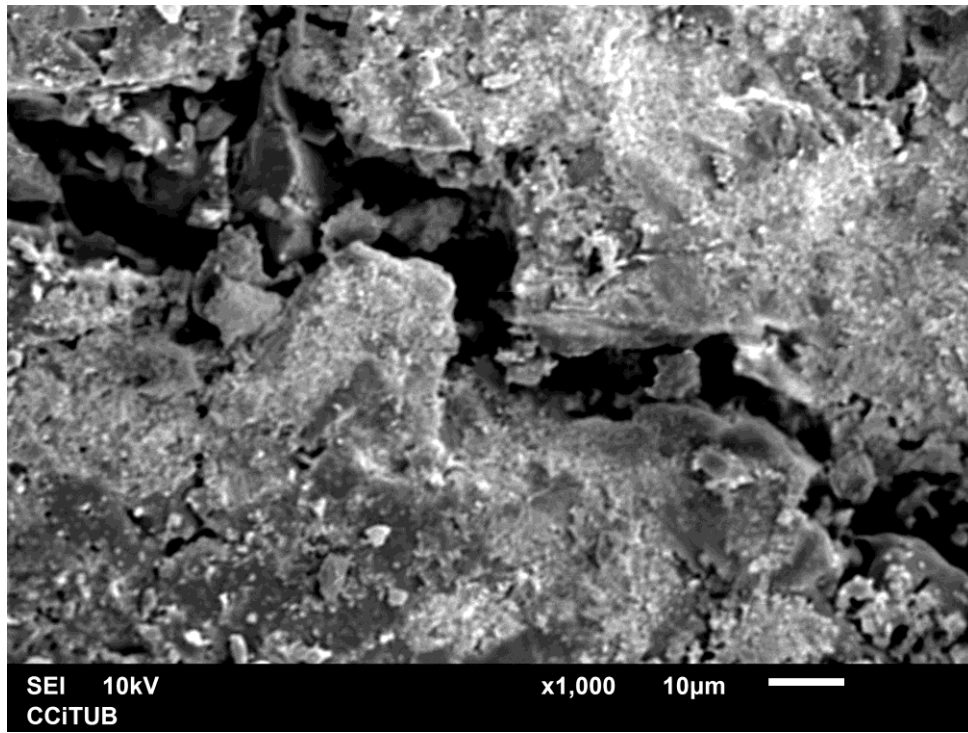


Figura 102. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

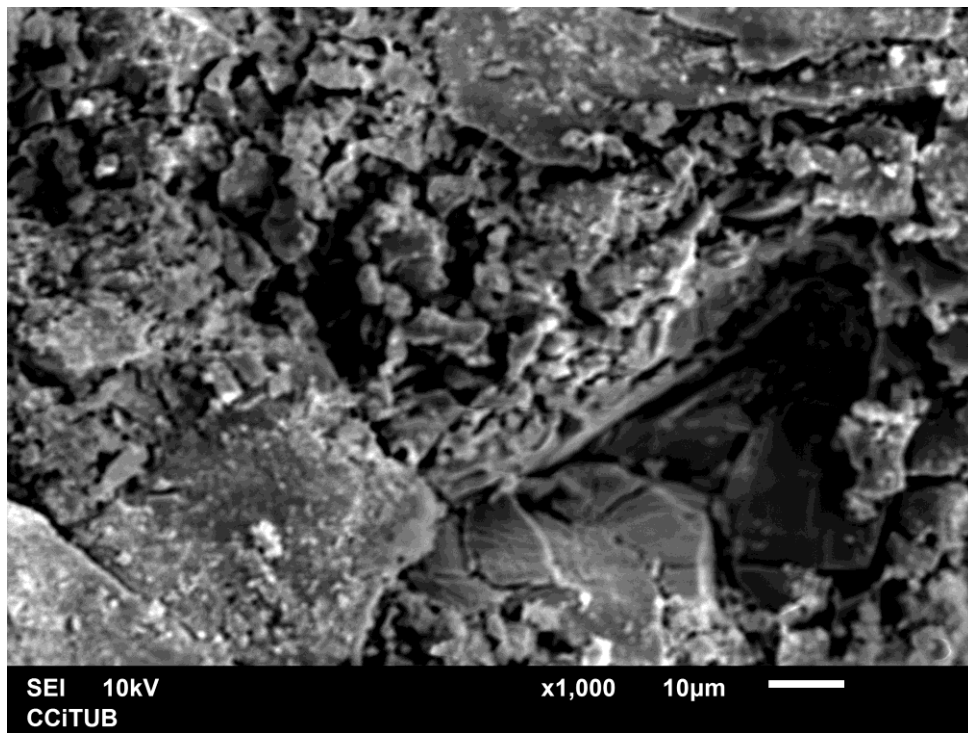


Figura 103. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

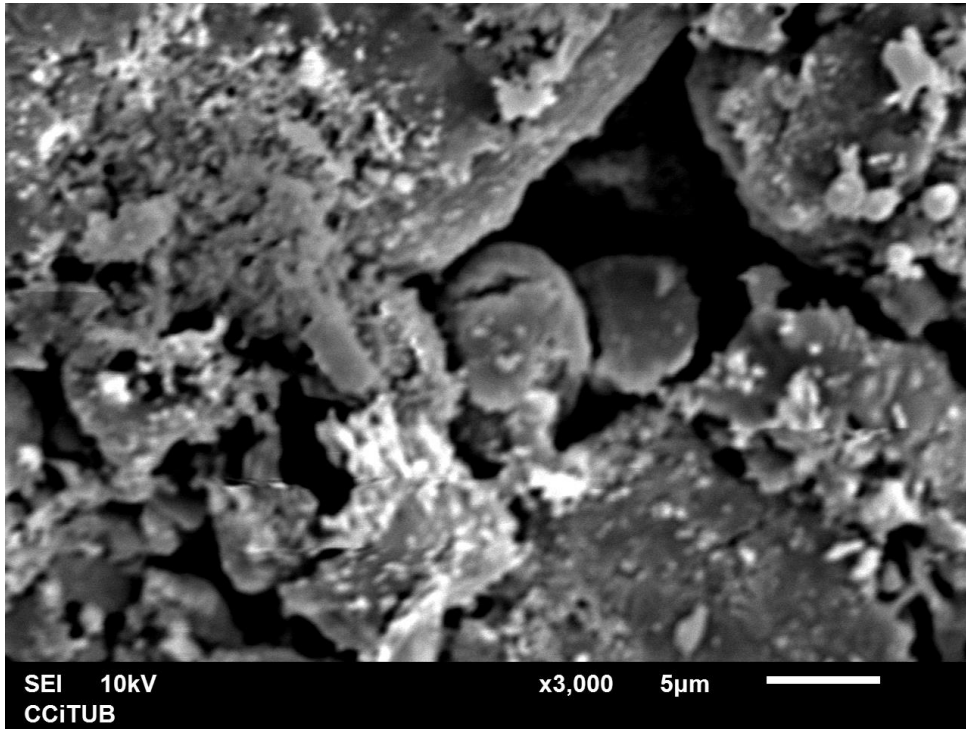


Figura 104. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

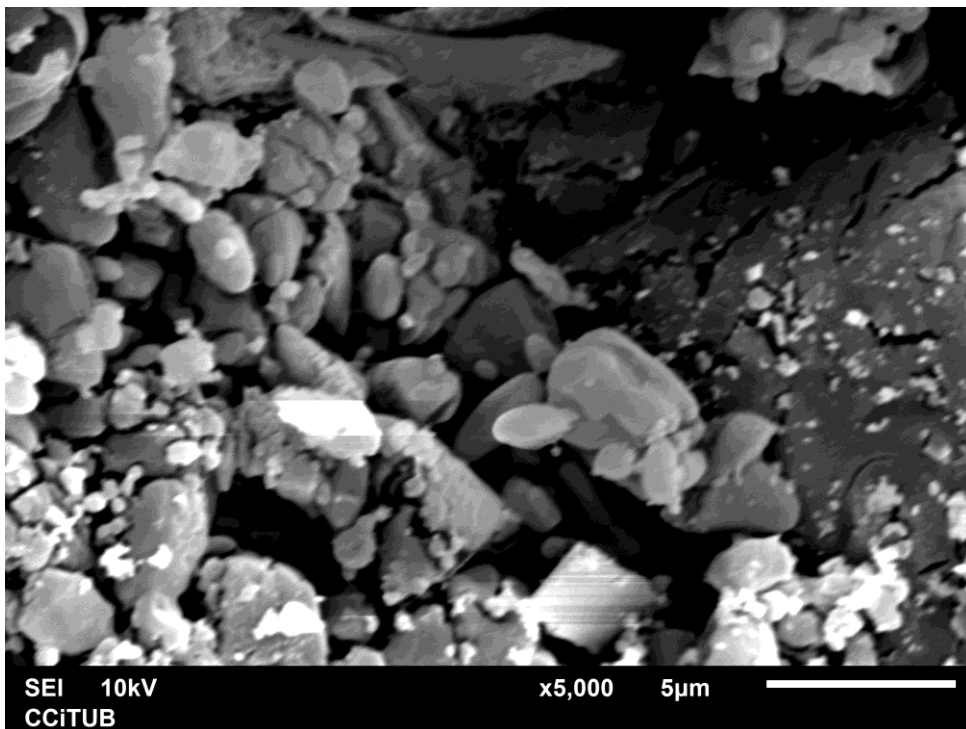


Figura 105. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

Formulació 4

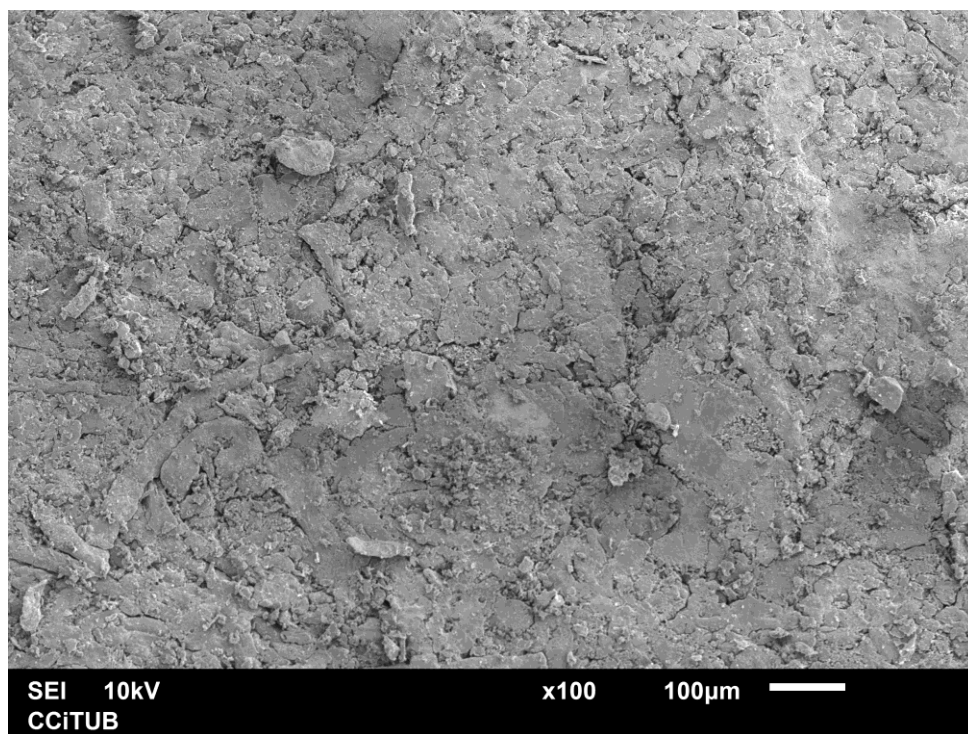


Figura 106. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

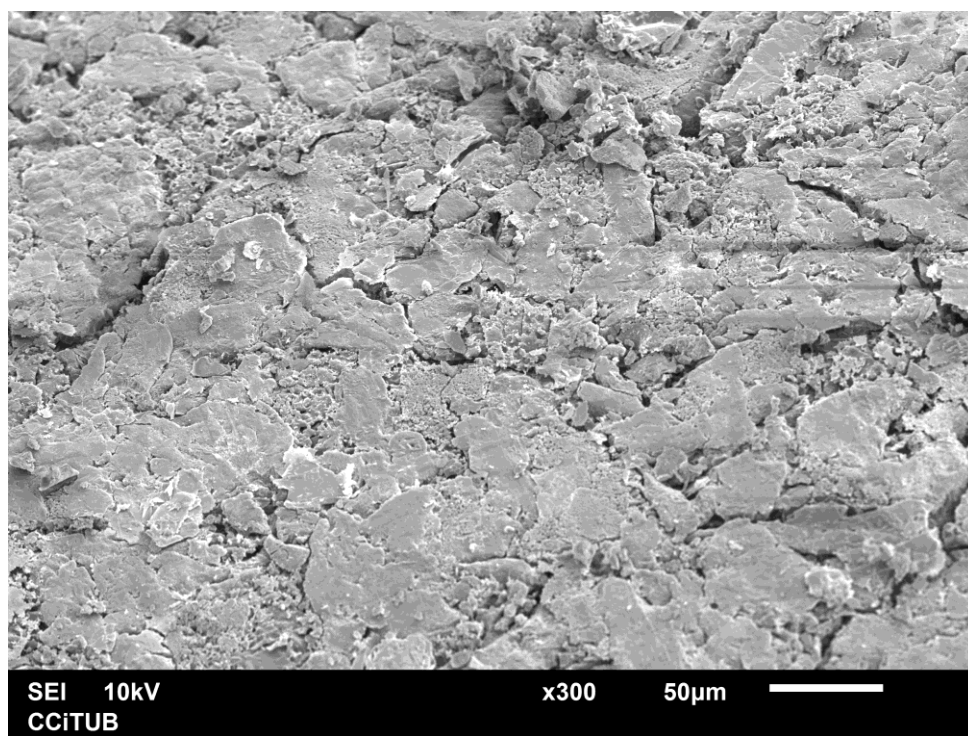


Figura 107. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

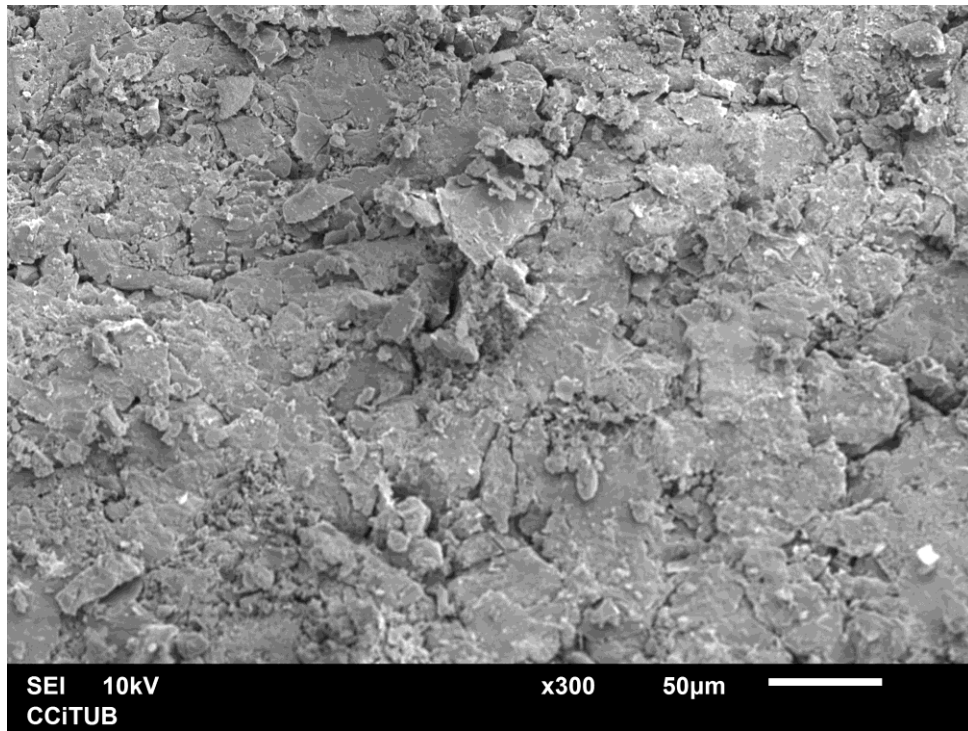


Figura 108. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

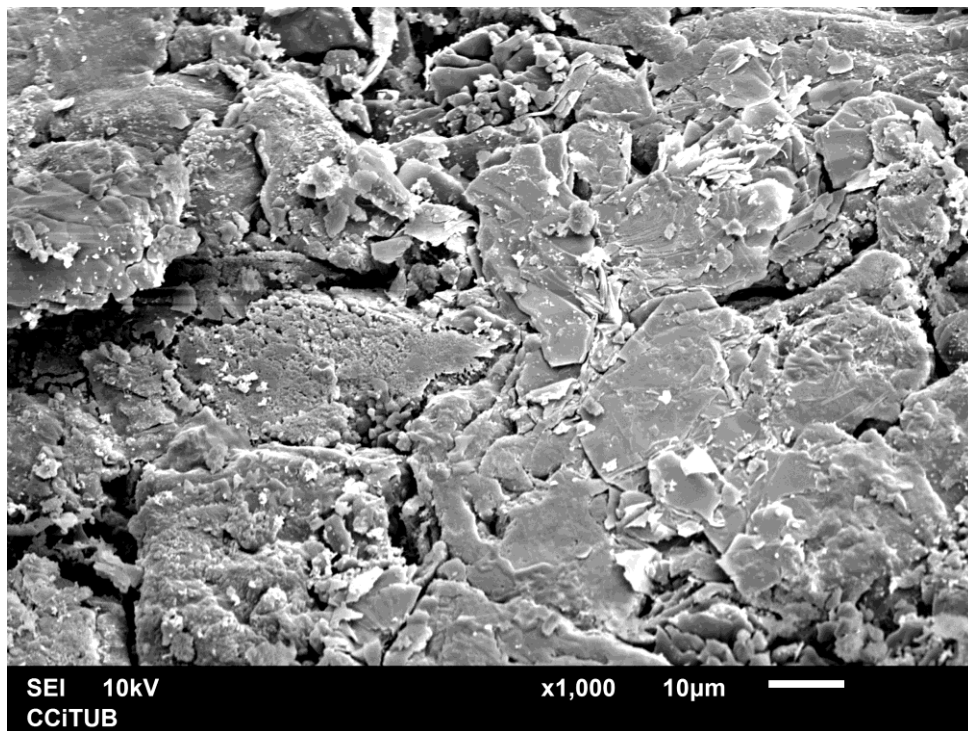


Figura 109. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

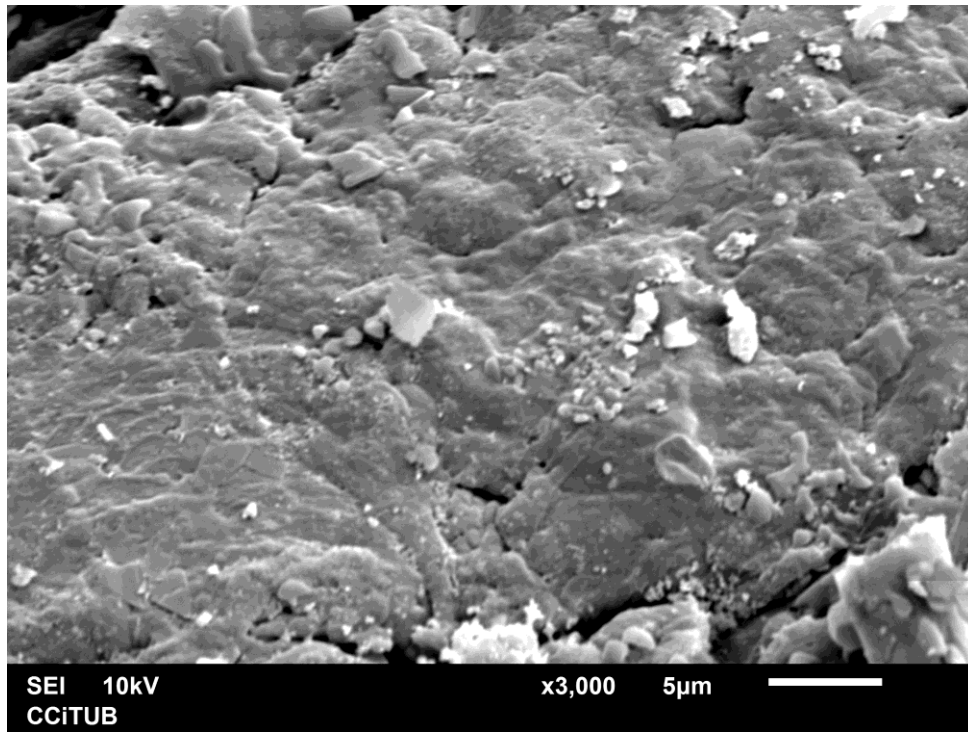


Figura 110. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

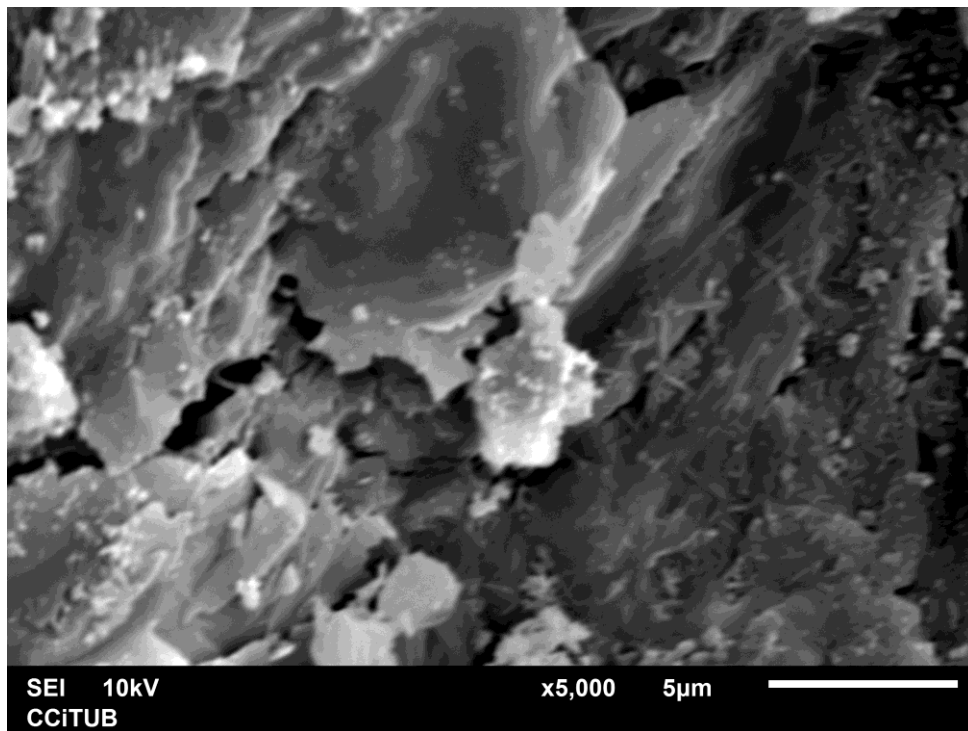


Figura 111. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

Formulació 7

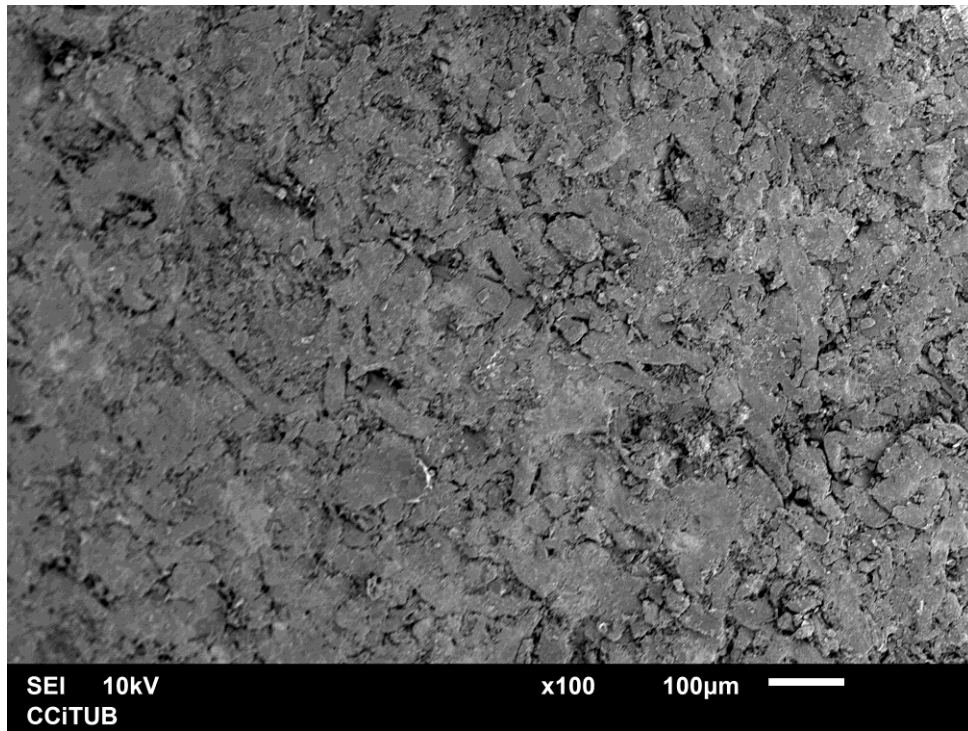


Figura 112. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

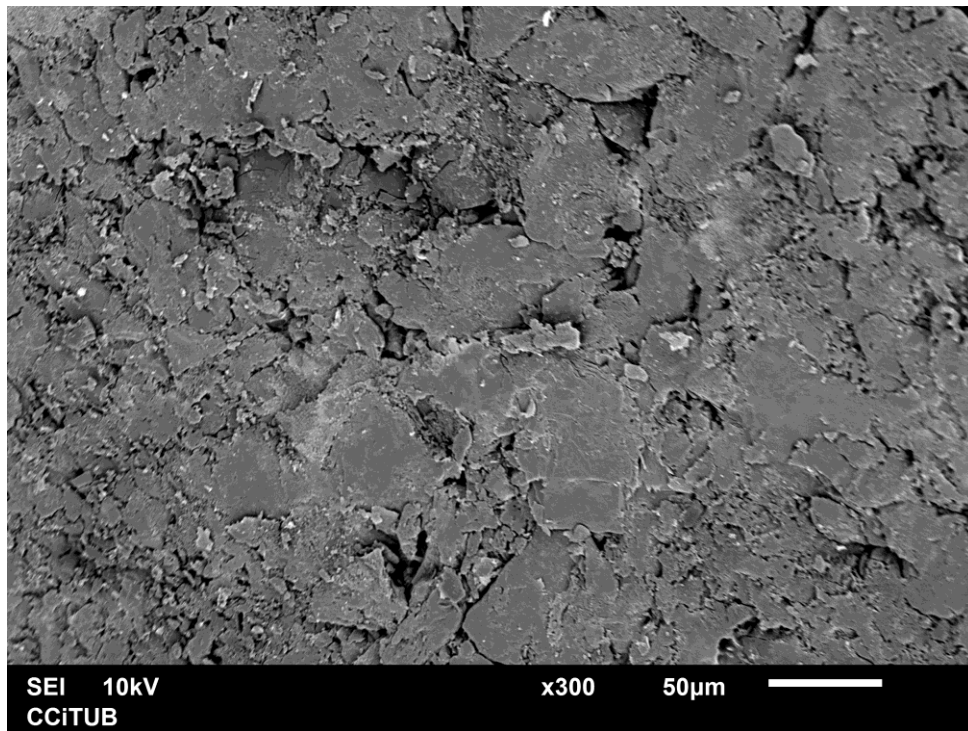


Figura 113. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

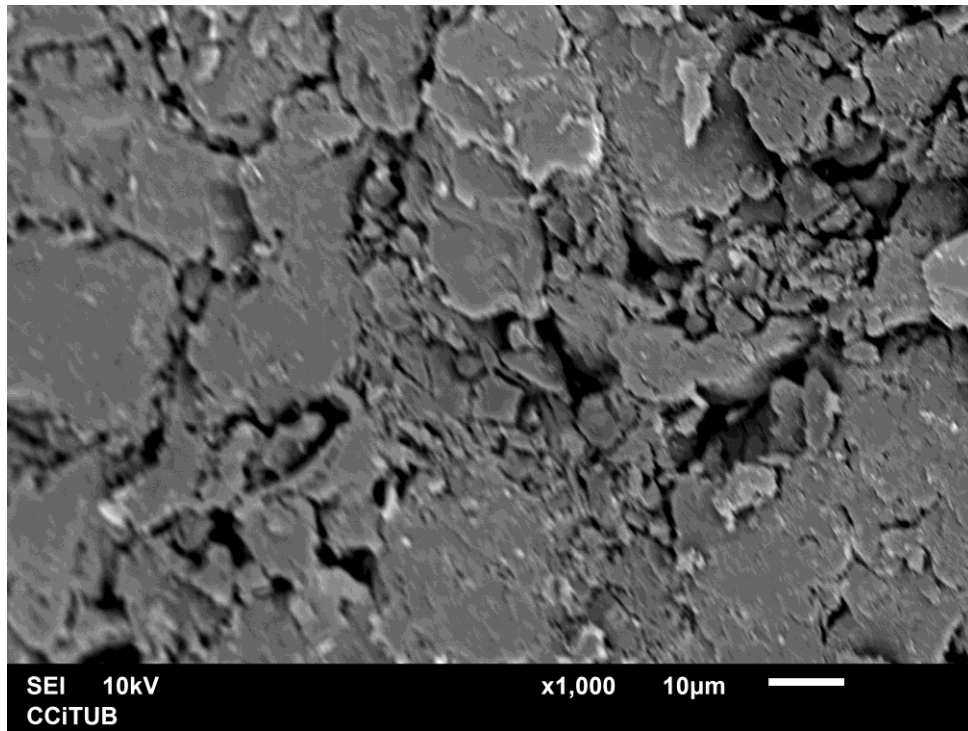


Figura 114. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

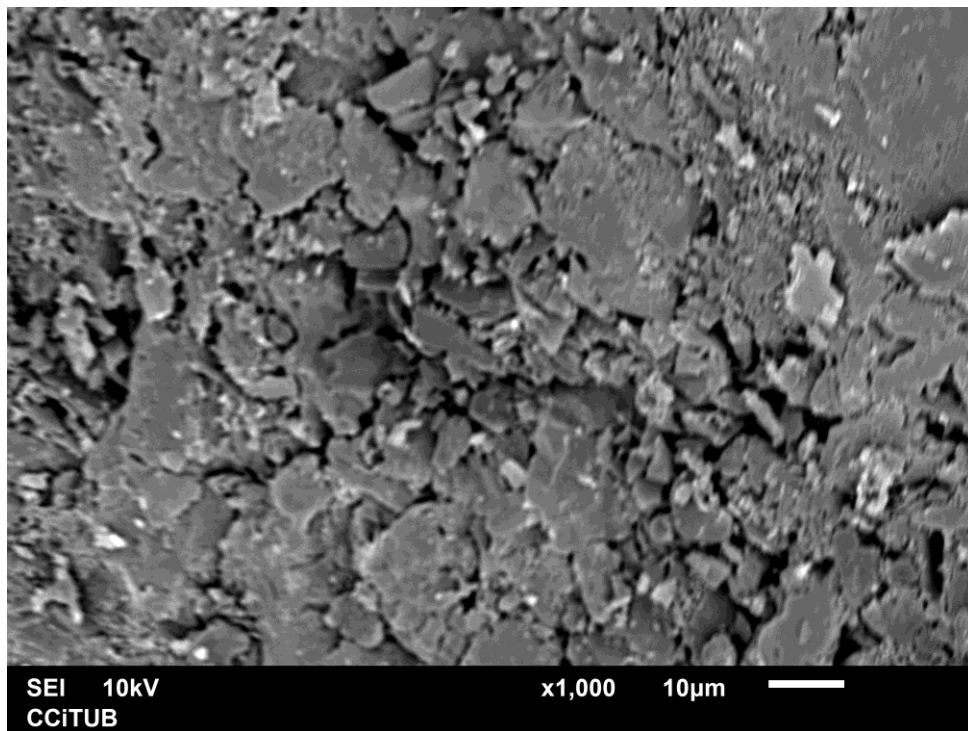


Figura 115. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

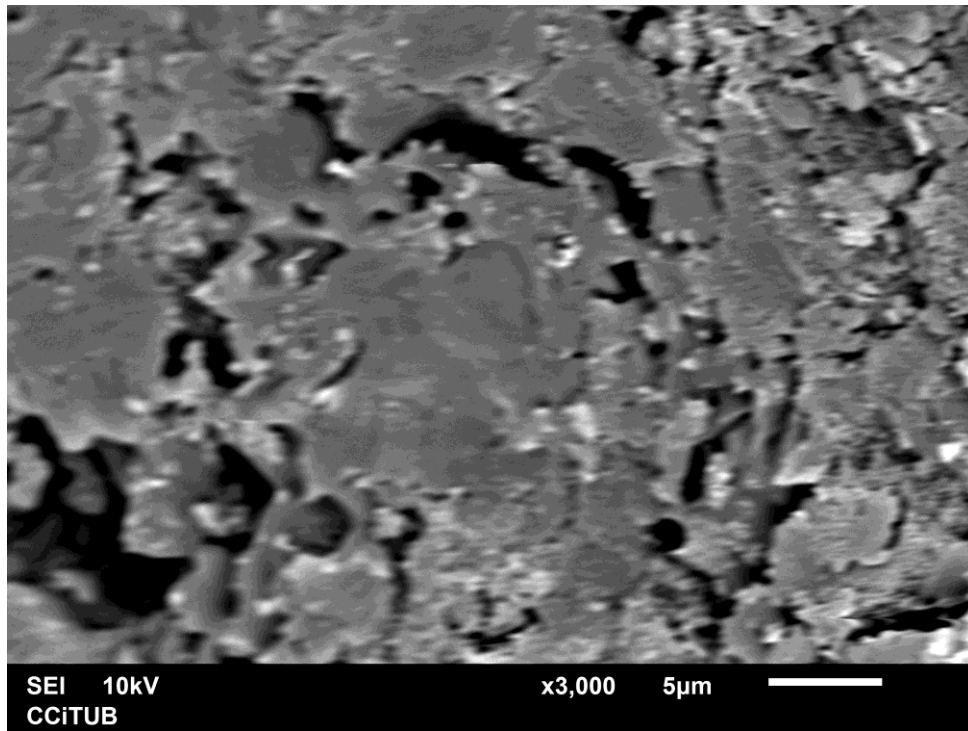


Figura 116. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

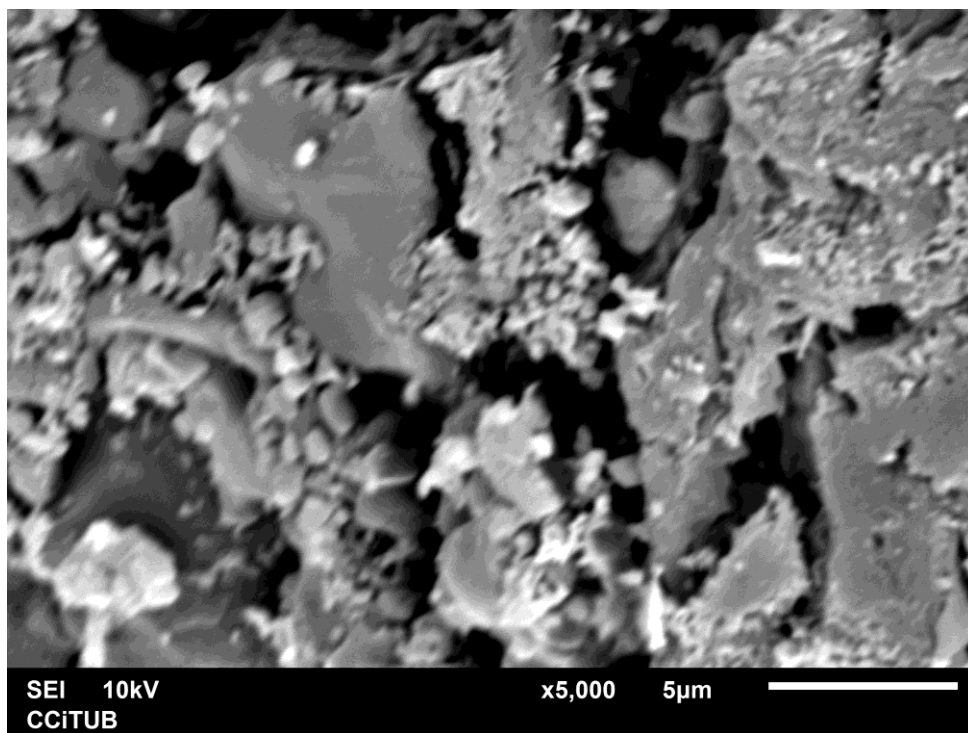


Figura 117. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

Les següents imatges mostren la superfície de les formulacions 1, 4 i 7 dels comprimets humectats amb aigua. La mida dels porus dels comprimets disminueix a mesura que augmenta la concentració d'HPMC K15M i disminueix la concentració d'etilcel·lulosa N100.

Formulació 1 (comprimets humectats)

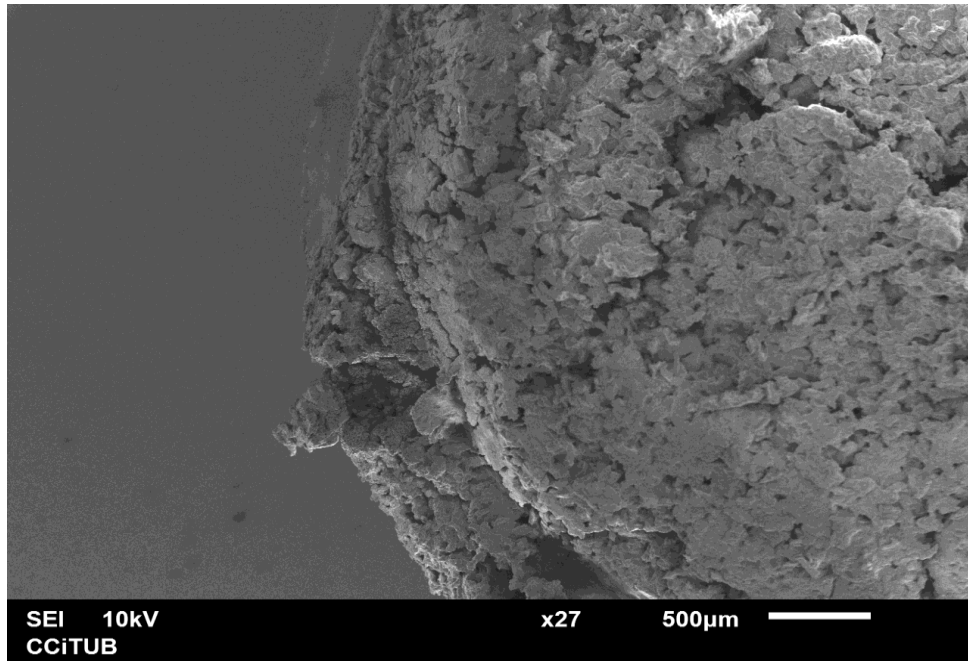


Figura 118. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

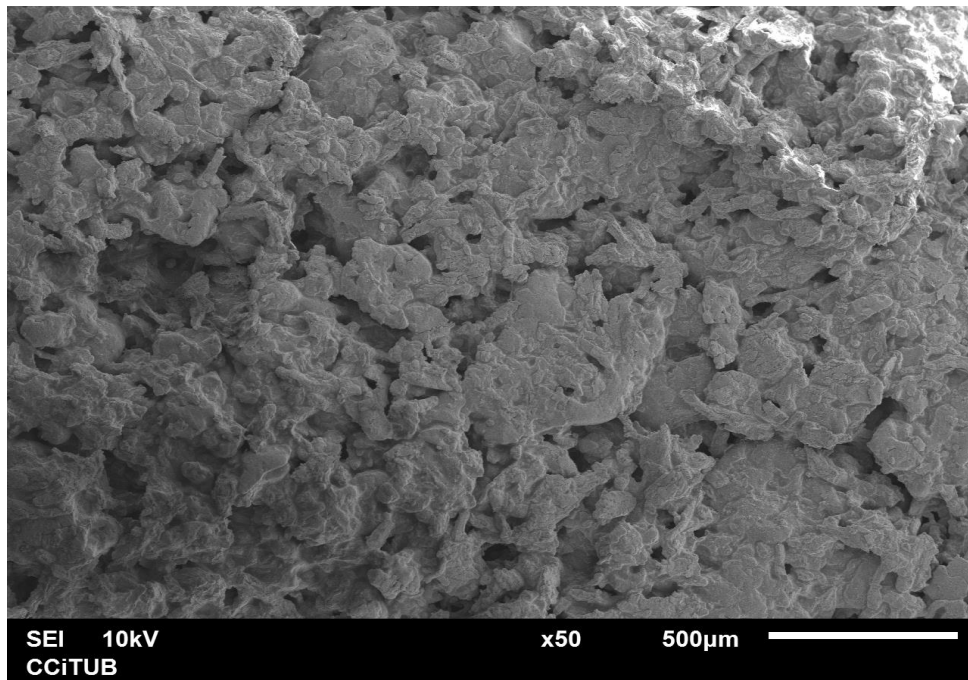


Figura 119. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

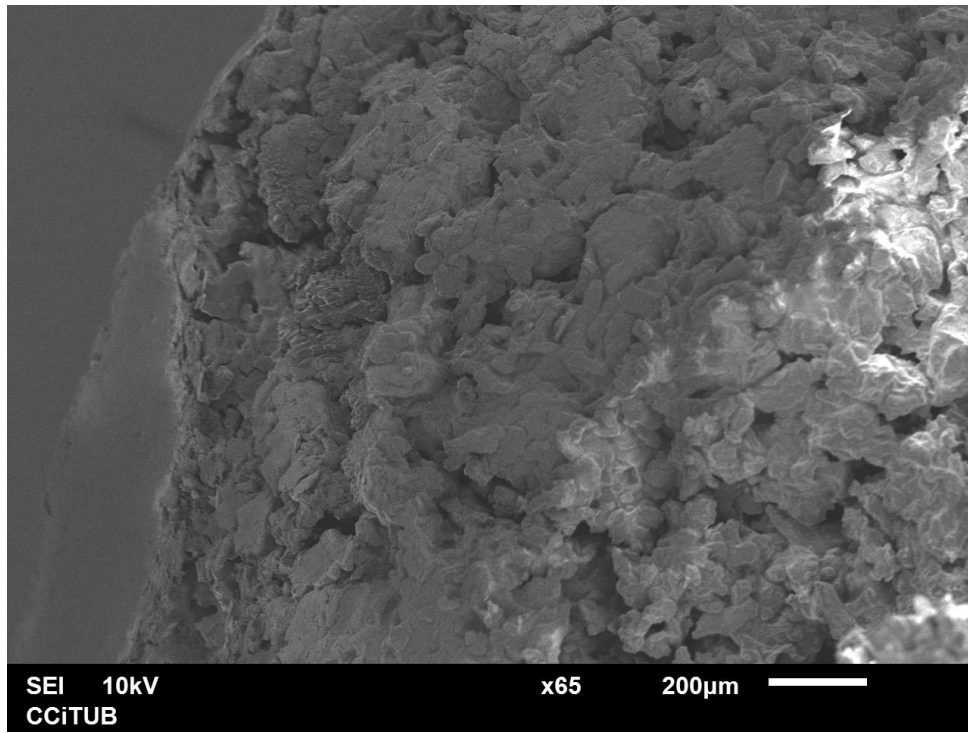


Figura 120. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

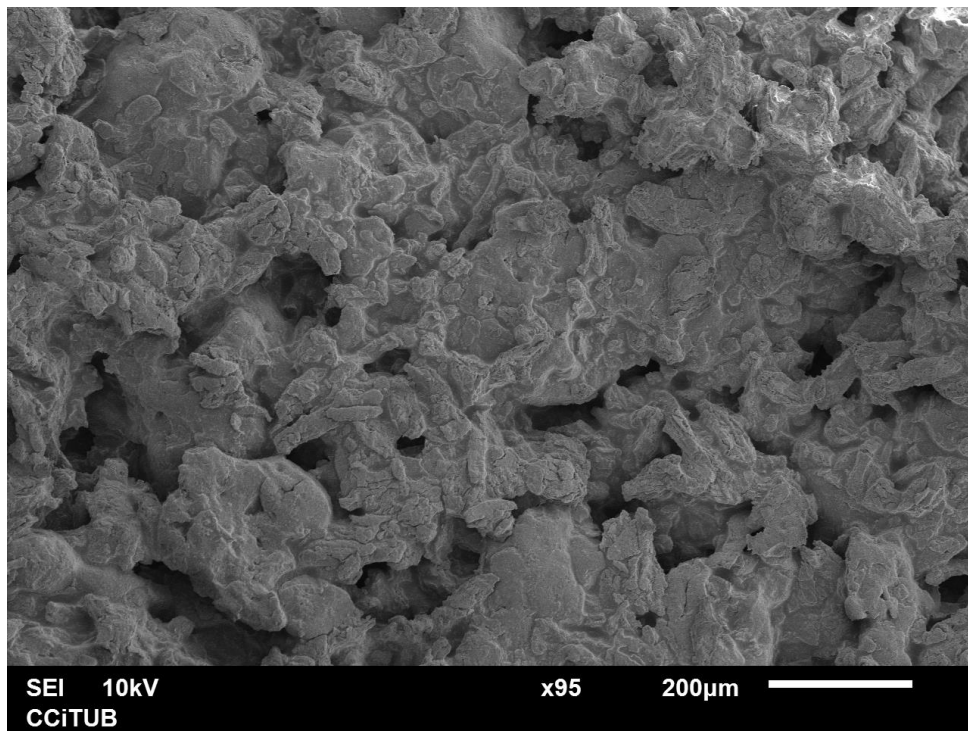


Figura 121. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

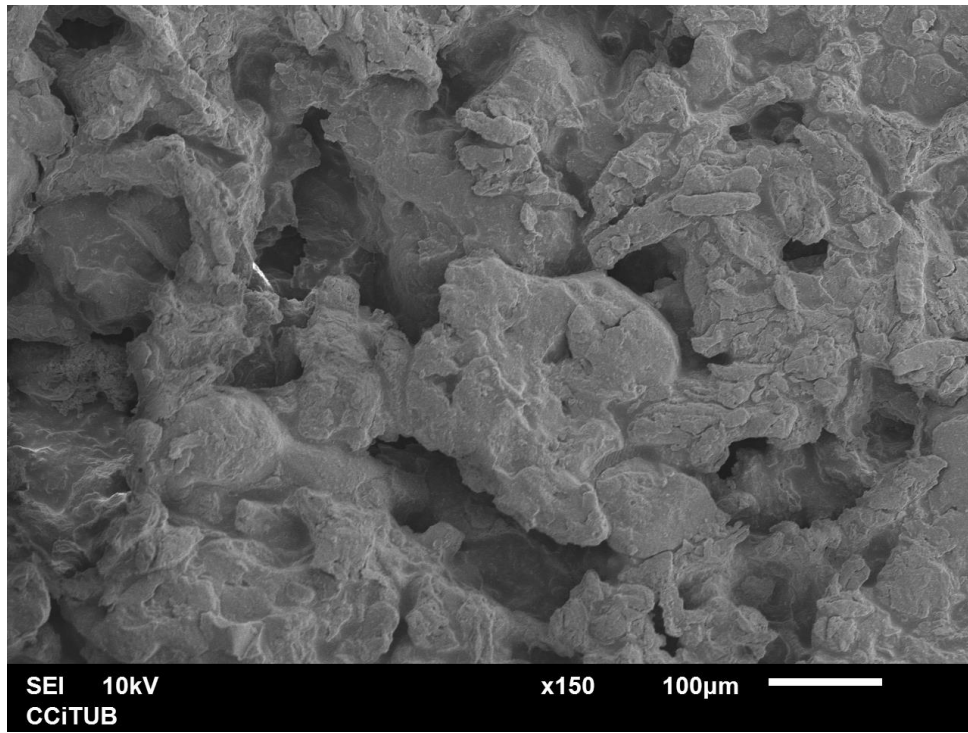


Figura 122. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

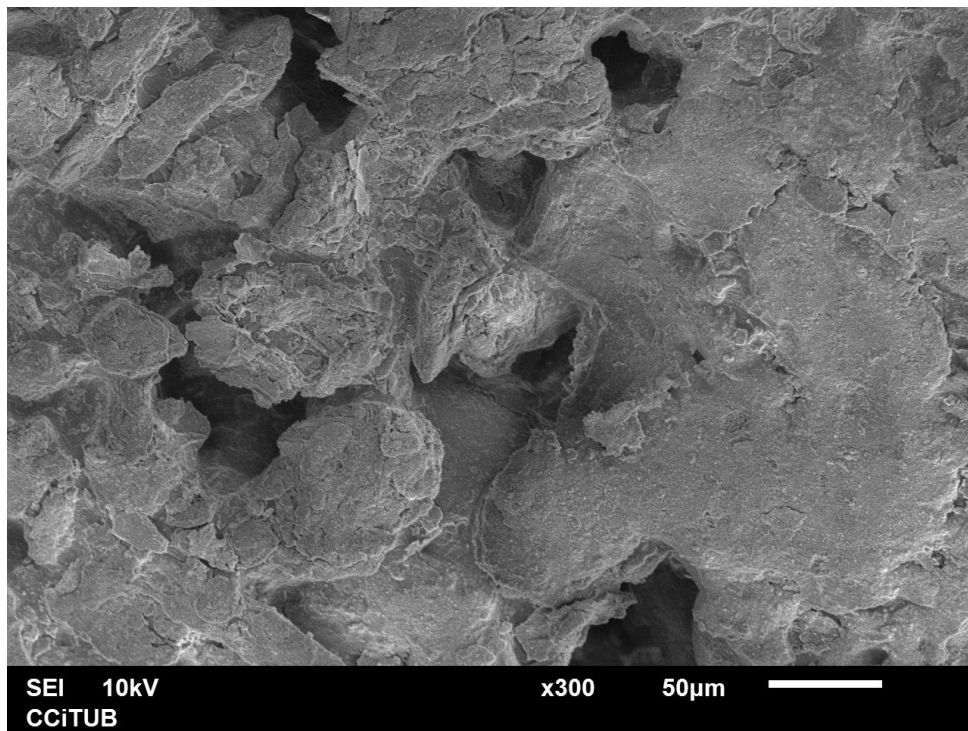


Figura 123. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

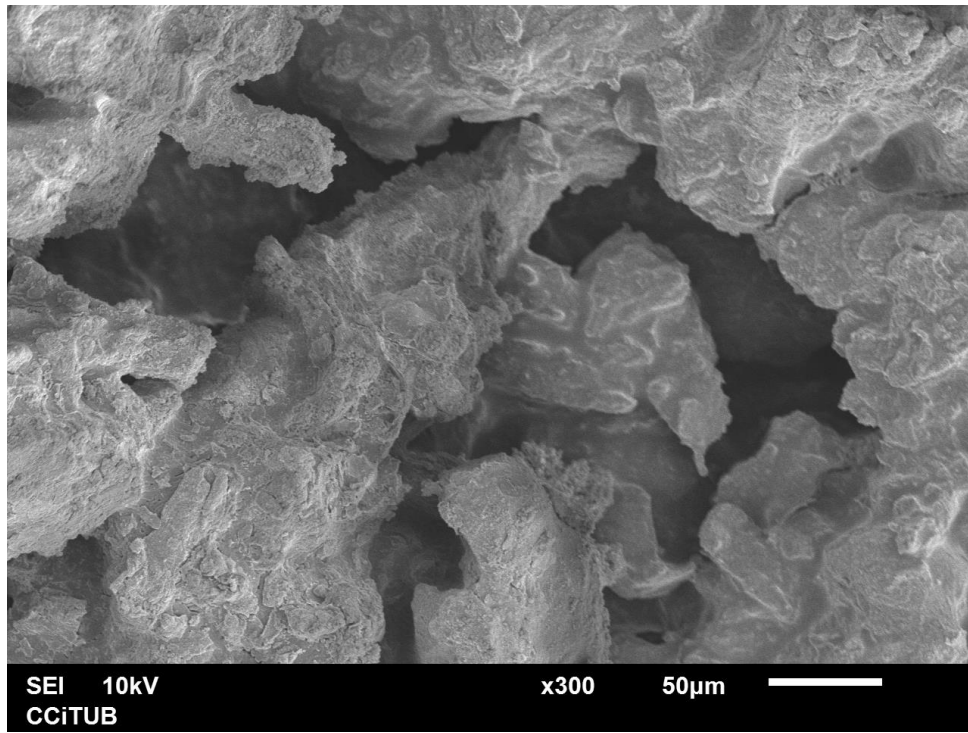


Figura 124. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

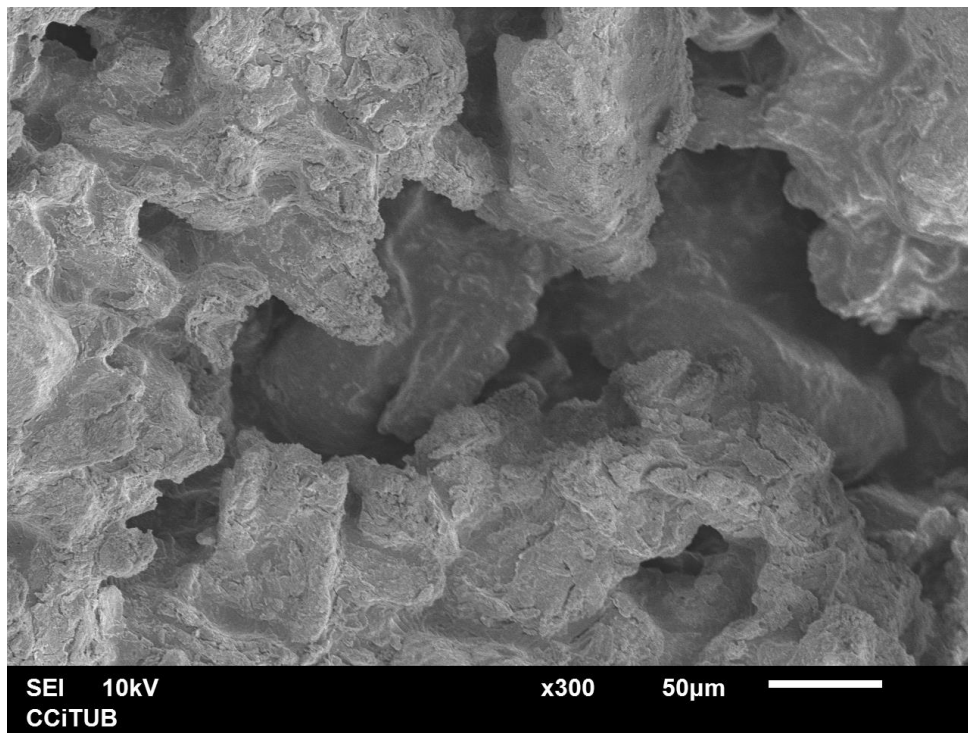


Figura 125. Imatge de la formulació 1 en el microscopi SEM.

Formulació 4 (comprimits humectats)

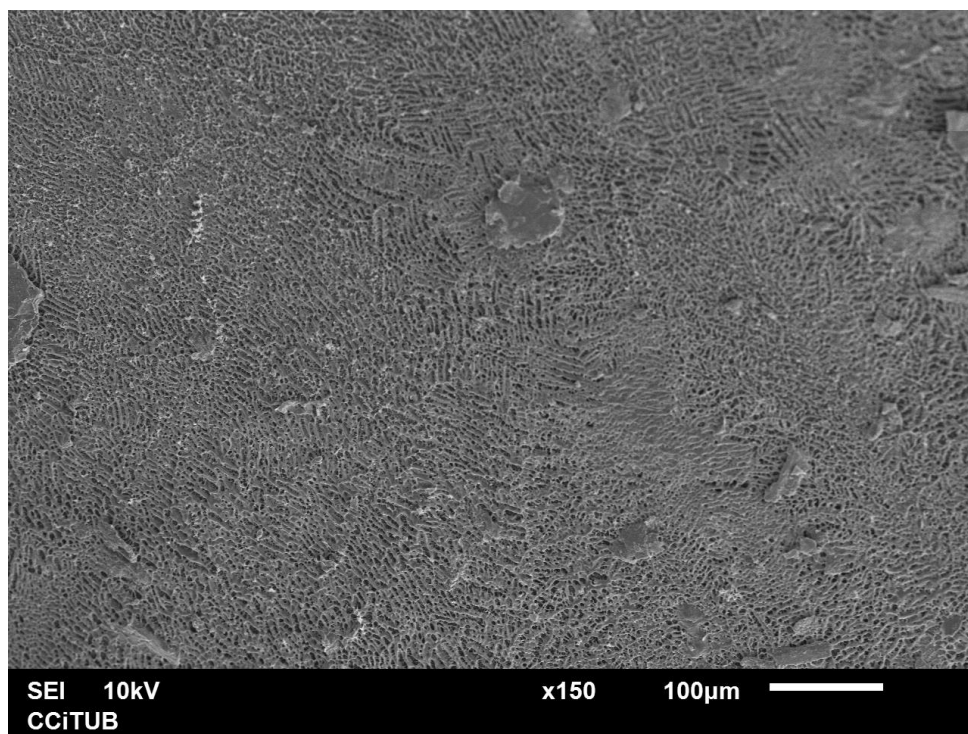


Figura 126. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

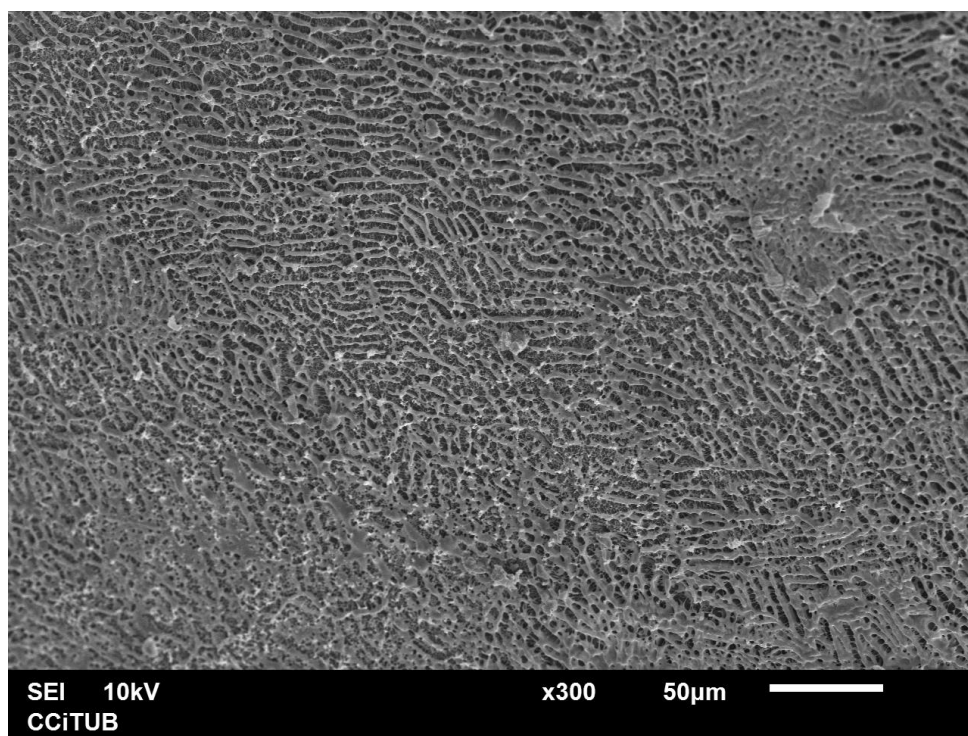


Figura 127. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

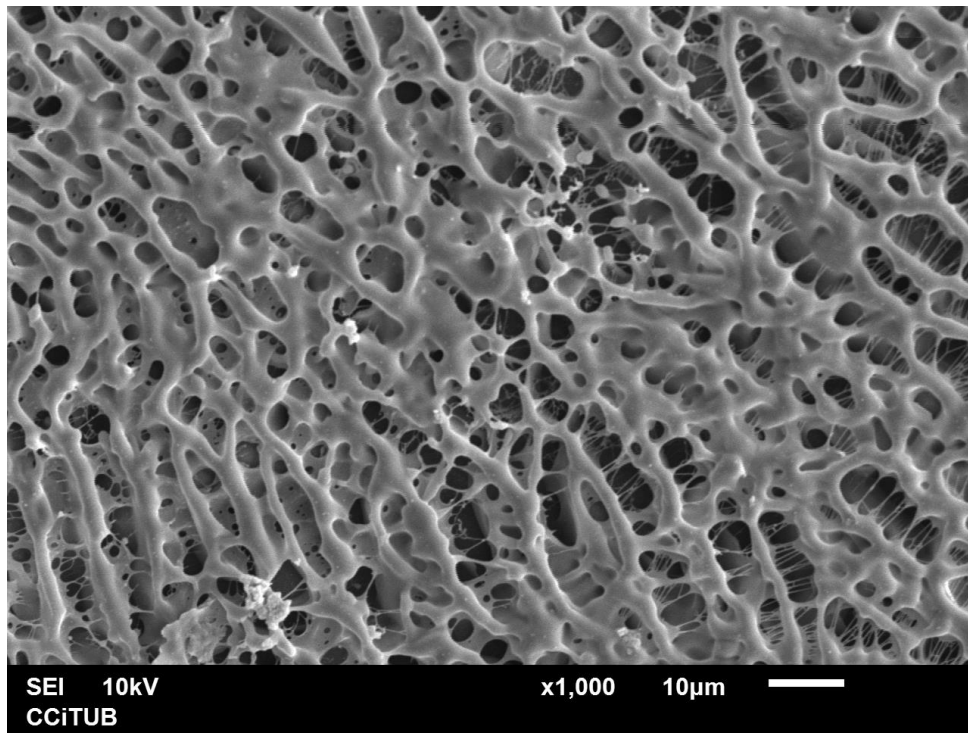


Figura 128. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

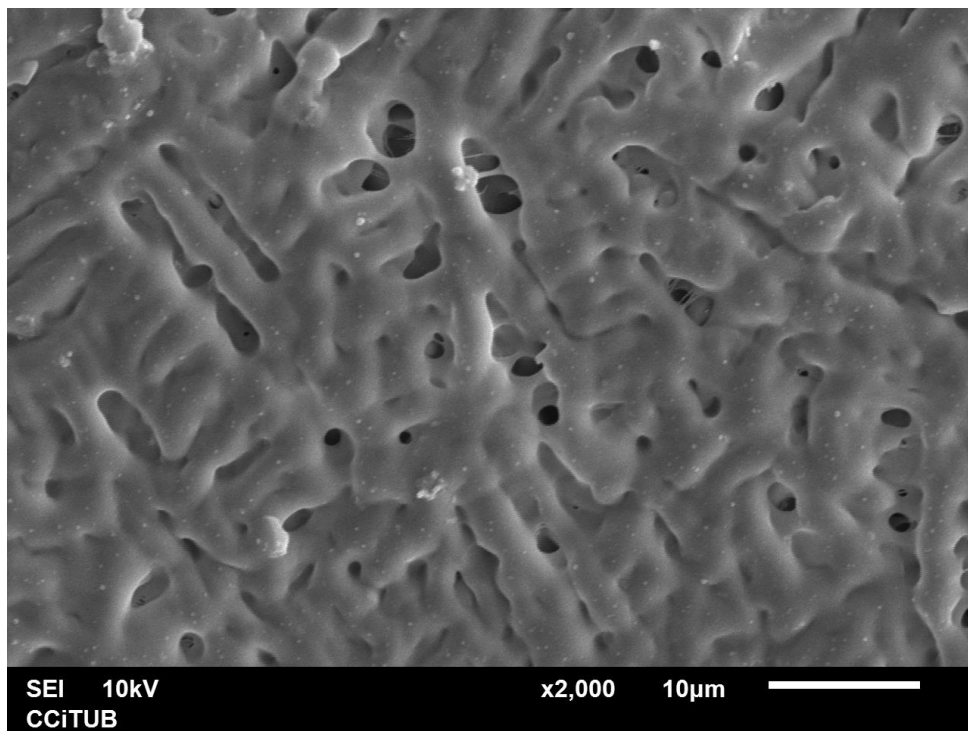


Figura 129. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

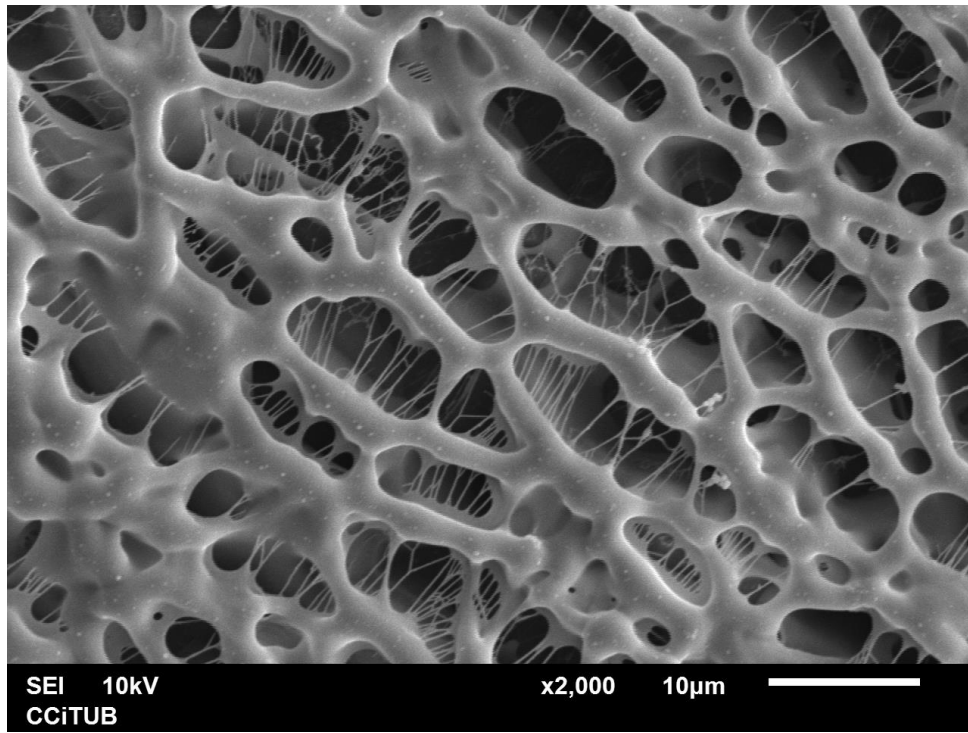


Figura 130. Imatge de la formulació 4 en el microscopi SEM.

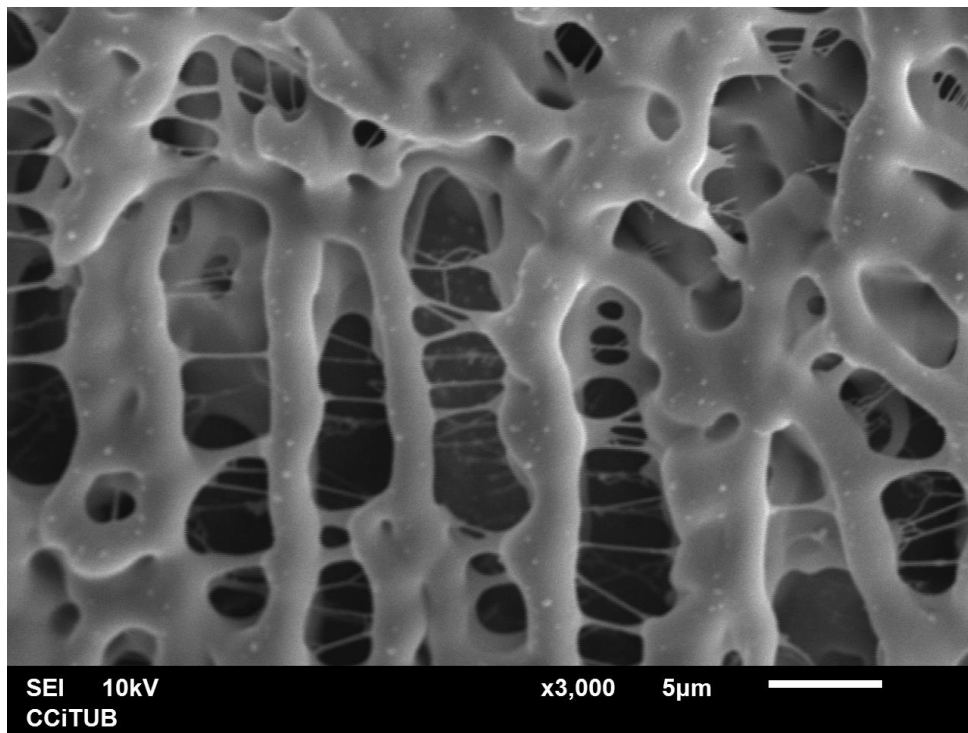


Figura 131. Imatge la formulació 4 en el microscopi SEM.

Formulació 7 (comprimits humectats)

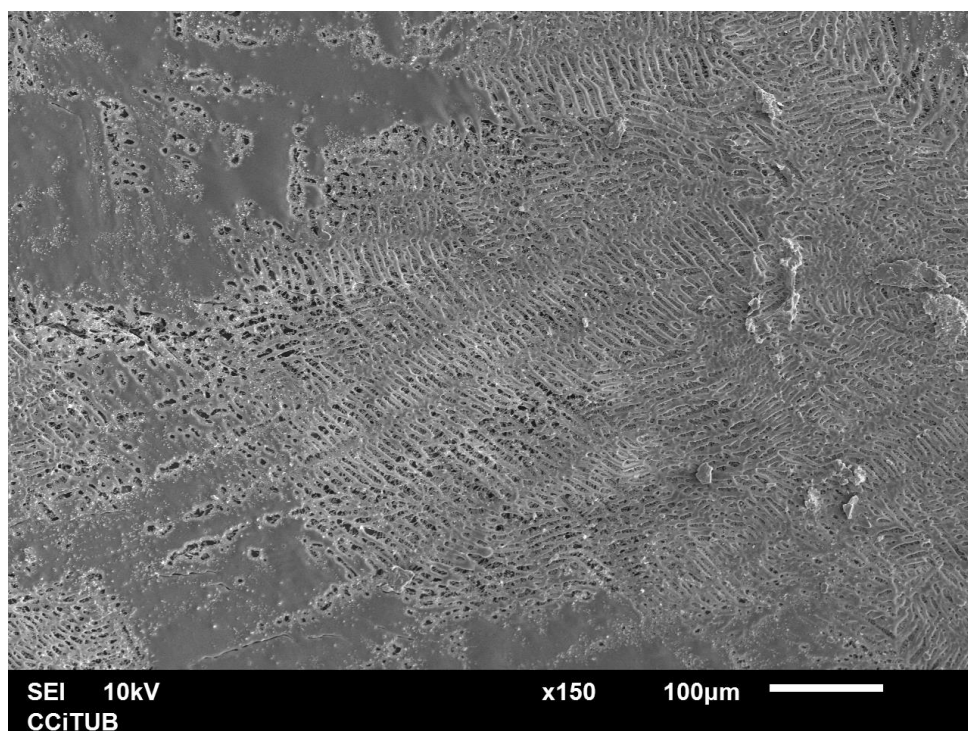


Figura 132. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

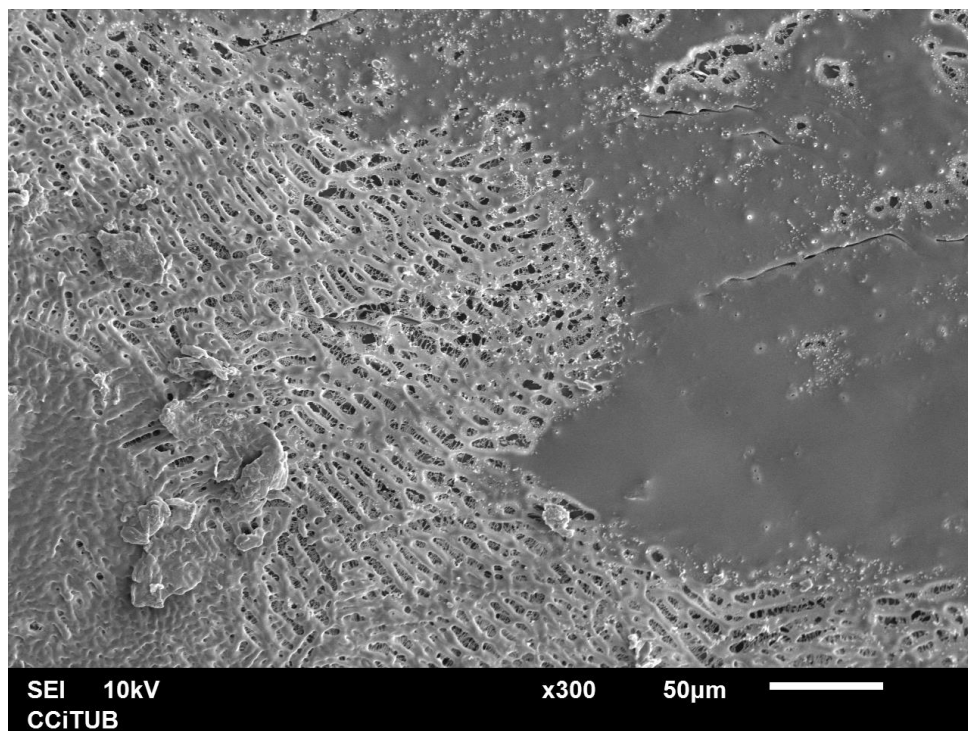


Figura 133. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

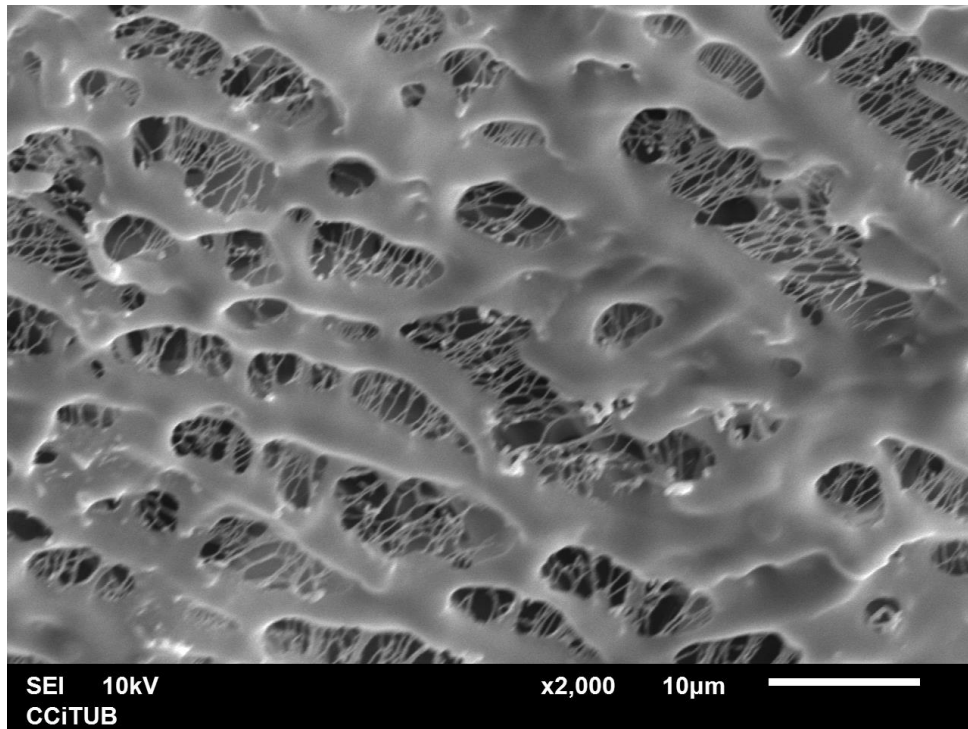


Figura 134. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

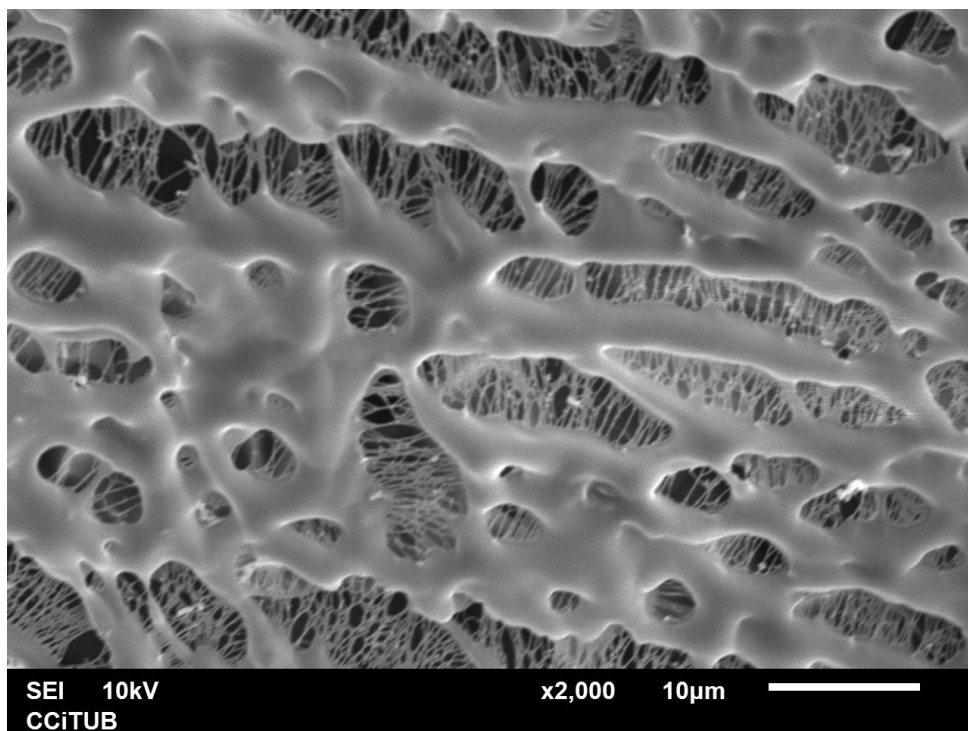


Figura 135. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

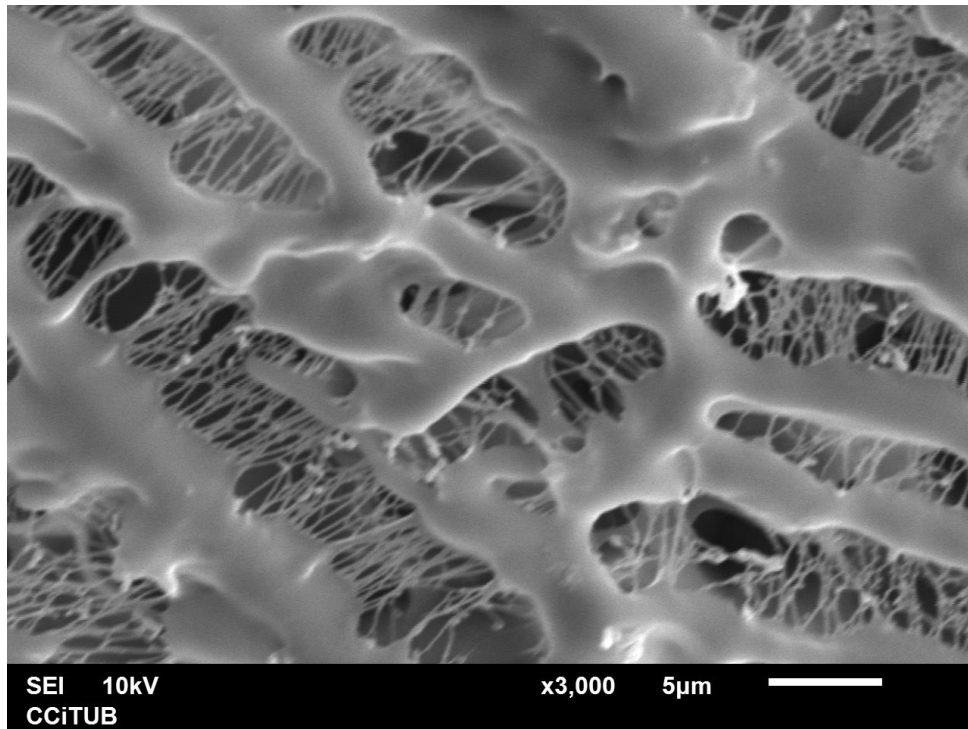


Figura 136. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

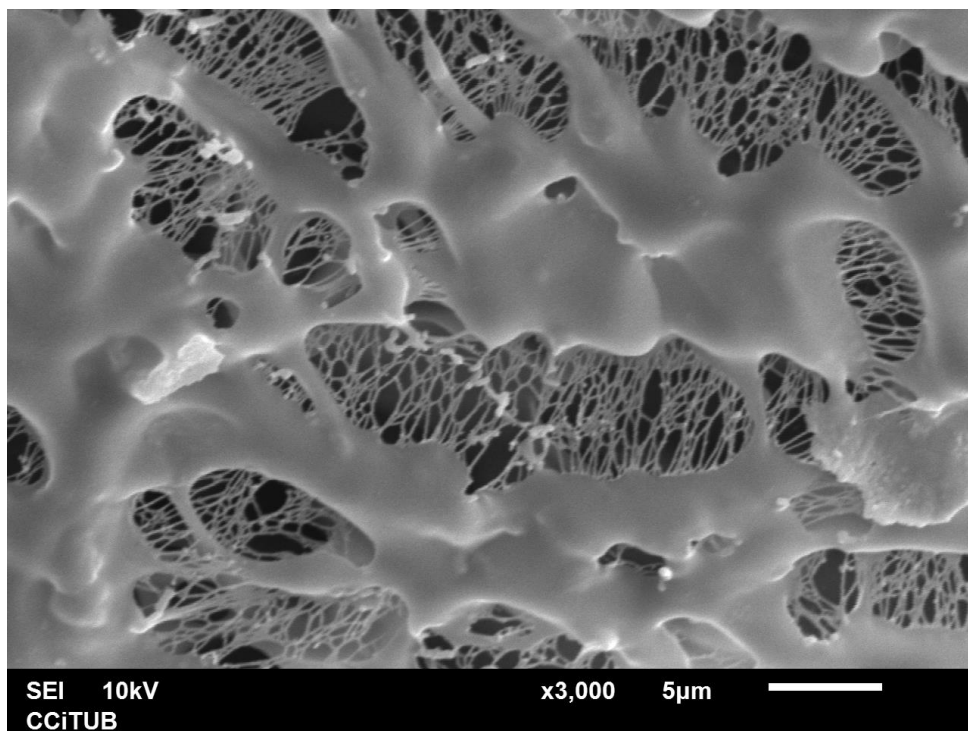


Figura 137. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

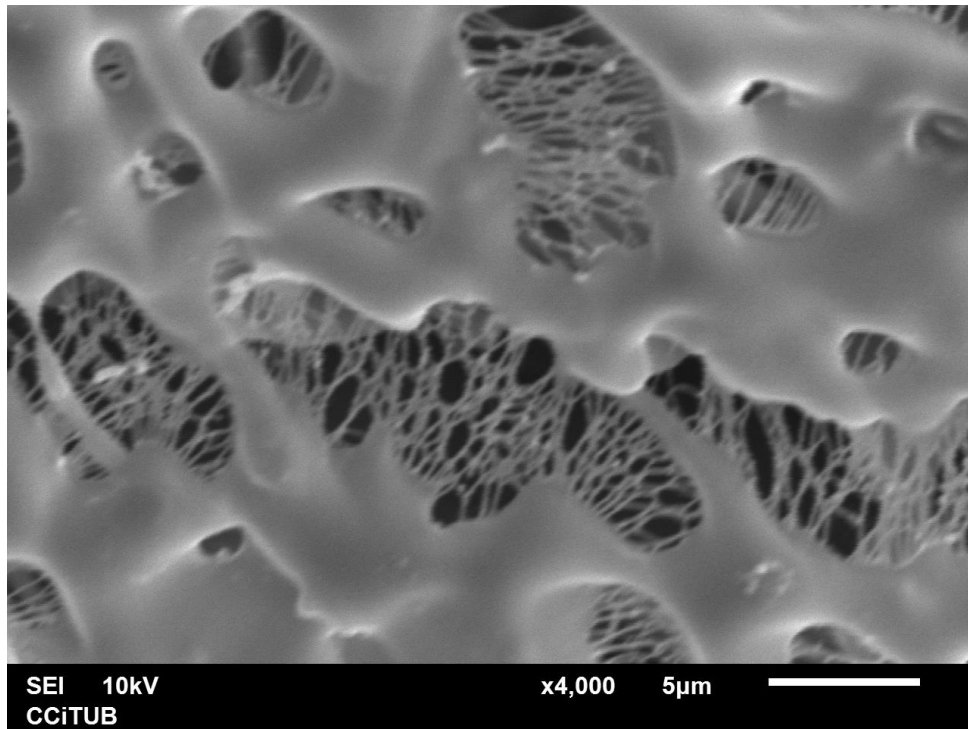


Figura 138. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

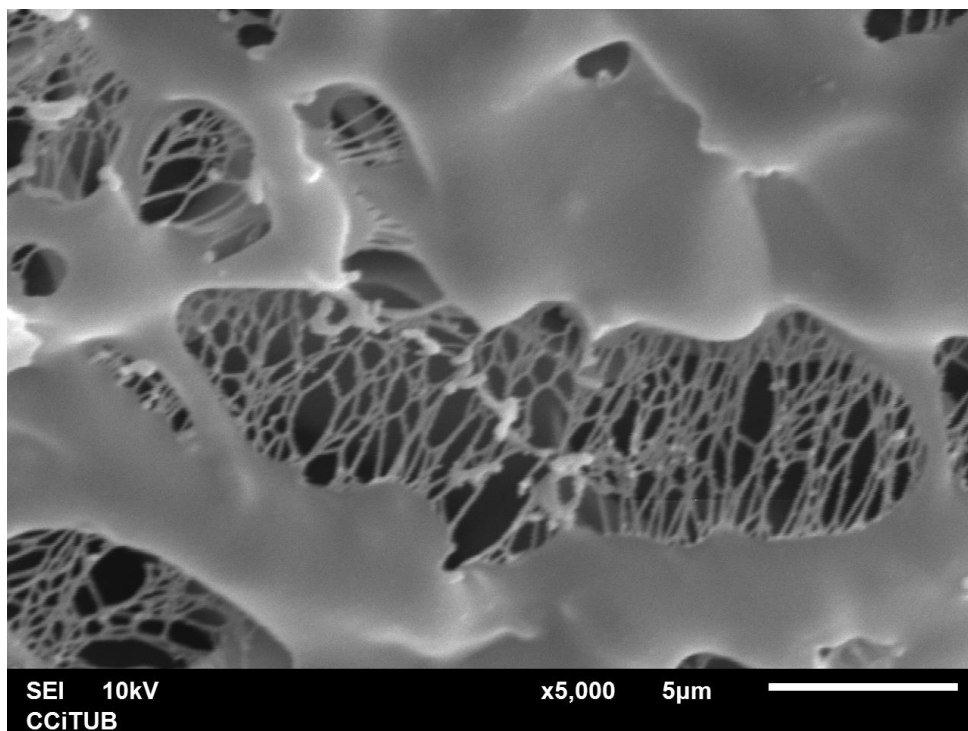


Figura 139. Imatge de la formulació 7 en el microscopi SEM.

4.3 ARTICLE 3

“Relationships between surface free energy, surface texture parameters and controlled drug release in hydrophilic matrices”

Saurí J, Suñé-Negre JM, Díaz-Marcos J, Vilana J, Millán D, Ticó JR, Miñarro M, Pérez-Lozano P, García-Montoya E.

International Journal of Pharmaceutics, 2015; 478: 328-340. **Impact factor 2014: 3,650**

Resum

Fonament i objectiu: La química de superfície és molt important en la majoria de processos fisicoquímics, ja que molts d'ells comencen a originar-se en la superfície. L'objectiu d'aquest capítol ha estat caracteritzar els comprimits matricials hidròfils de captopril i establir unes relacions entre l'energia de superfície, els paràmetres de textura de superfície i l'alliberació modificada del captopril.

Materials i mètodes: Per la caracterització de la superfície dels comprimits, s'han utilitzat les tècniques de l'angle de contacte, la microscòpia confocal, i la microscòpia de força atòmica.

Resultats: Els resultats obtinguts demostren com l'energia de superfície està relacionada amb els paràmetres de textura de superfície i amb la velocitat de dissolució, ja que a major *spreading coefficient* de l'aigua en el comprimit, més elevat serà l'inflament. Quan augmenta la concentració de HPMC K15M i disminueix la concentració d'etilcel·lulosa N100 en el comprimit, menor és l'entrada d'aigua, menor és l'inflament, i menor és la velocitat de dissolució del captopril, ja que les interaccions entre les cadenes de HPMC K15M predominen respecte la velocitat d'entrada d'aigua en el comprimit.

Conclusions: S'han obtingut unes noves relacions entre diferents paràmetres que obren noves vies en la recerca dels sistemes matricials d'alliberació modificada de fàrmacs.

Paraules clau: Energia lliure de superfície, paràmetres de textura de superfície, *microswelling*, anàlisi de superfície, alliberació modificada, matrius hidròfiles.



Relationships between surface free energy, surface texture parameters and controlled drug release in hydrophilic matrices



J. Saurí^{a,b,*}, J.M. Suñé-Negre^{a,c}, J. Díaz-Marcos^d, J. Vilana^d, D. Millán^e, J.R. Ticó^{a,c},
M. Miñarro^{a,c}, P. Pérez-Lozano^{a,c}, E. García-Montoya^{a,c}

^a Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Recipharm, Parets del Vallès, Barcelona, Spain

^c IDIBELL-UB Research Group: Pharmacotherapy, pharmacogenomics & Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain

^d Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona (CGTUB), Barcelona, Spain

^e Lab. Kern Pharma, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 October 2014

Received in revised form 23 November 2014

Accepted 25 November 2014

Available online 26 November 2014

Keywords:

Surface free energy
Surface texture parameters
Microswelling
Surface analysis
Drug release
Hydrophilic matrices

ABSTRACT

The study of controlled release and drug release devices has been dominated by considerations of the bulk or average properties of material or devices. Yet the outermost surface atoms play a central role in their performance. The objective of this article has been to characterize the surface of hydrophilic matrix tablets using the contact angle (CA) method to ascertain the surface free energy, and atomic force microscopy (AFM) and confocal microscopy (CM) for the physical characterization of the surface of the hydrophilic matrix. The surface free energy results obtained show that hydroxypropylmethylcellulose K15M hinders the spreading of water on the surface of the tablet, such that the concentration of HPMC K15M increases the reaction rate of the hydrophobic interactions between the chains of HPMC K15M which increases with respect to the rate of penetration of water into the tablet. In this study, we developed a new method to characterize the swelling of the tablets and established a relationship between the new method based on microswelling and the swelling ratio parameter. The surface texture parameters have been determined and the morphology of the tablets of the different formulations and the evolution of the surface morphology after interacting with the water, swelling and forming a gel layer were characterized. This work represents significant progress in the characterization of matrix tablets.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Characterization methods for tablet surface in the micro- and nanometre range are discussed for the characterization of Captopril hydrophilic matrices, including atomic force microscopy (AFM), confocal microscopy (CM), and contact angle.

Analysis of surface topographic measurements produces roughness parameters, such as, root mean square roughness and arithmetic average roughness (Poon and Bhushan, 1995). These parameters have been previously shown to correlate with the mechanical properties (brittle/ductile tendencies and elasticity) of compacted materials (Narayan and Hancock, 2003). Other useful examples of surface texture studies for pharmaceutical applications include the analysis of tablet film coatings for the inspection

of defects (Ruotsalainen et al., 2003), the inspection of punches for sticking problems (Roberts et al., 2003), and drying effects on the compaction behaviour of pellets (Bashaiwoldu et al., 2004).

Surface roughness influences particle flow properties, wettability, friability, coating processes and particle–particle interactions. Confocal microscopy and atomic force microscopy provide quantitative roughness data on two different scales, confocal microscopy from 1 mm and atomic force microscope from the 100 μm scale.

Confocal microscopy (CM) is an accurate, quantitative, and flexible method that can be used to study areas with diameters of up to several centimetres. Optical measurements collected by the microscope head formulate a detailed map of the sample surface by combining the path of light reflecting off the surface with the light reflected off the reference surface. Then a computer image of the surface with the corresponding exact dimensions of the surface is generated. The resolution of this method is dependent on the objective implemented, which is below the micrometre range.

Atomic force microscopy (AFM) was invented by Binnig et al. (1986) and is a direct method for determining the topography of

* Corresponding author at: Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Universitat de Barcelona, Avda. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Spain. Tel.: +34 934034712; fax: +34 93404546.

E-mail address: jaumesauri@hotmail.com (J. Saurí).

3-D conducting and insulating surfaces, in some cases with atomic resolution. In AFM the sample is scanned by a tip, which is mounted to a cantilever spring. While scanning, the force between the tip and the sample is measured by monitoring the deflection of the cantilever. As the probe scans the sample surface, the mechanical force between the probe and the sample is measured. Alternatively, it is possible to plot the height position of the translation stage. This height is controlled by a feedback loop, which maintains a constant force between tip and sample. Lateral resolution is determined and limited by the sharpness of the probe used. The tip diameter is in the nanometre range (about 8–10 nm).

Knowledge of the wettability and surface free energy of pharmaceutical solids is important in the rational design of pharmaceutical formulations. Information of this type can provide indications as to interfacial interactions and compatibility among formulation components. Many phenomena of pharmaceutical importance initiate at the surface, and can be critically affected by surface behaviour. Amongst these, solid–liquid interfacial interactions are of special interest as they can have a direct implication on drug dissolution and stability.

Various techniques are employed to assess the wettability and surface energy of powders, such as the contact angle method, the floatation method, isothermal microcalorimetry, and inverse gas chromatography (IGC). The contact angle method (CA) via sessile drop is a commonly used method for obtaining surface energy data, with which interactions between materials can be estimated (Zhang et al., 2002). Contact angle methods to probe surface properties are highly surface sensitive, low cost, readily performed in most laboratories, and reasonably easy to understand. In the simplest configuration, a small drop of a pure liquid of known surface tension is placed on the solid surface to be measured. The angle of a tangent to the drop profile originating from the point of contact of drop and surface is measured. The angle through the fluid phase is, by convention, the value reported. The angles measured are influenced by the purity of the measurement liquid, the penetration of the liquid into the substrate, sample roughness, drop size, surface swelling and a number of other factors (Ratner and Kwok, 1999).

Particle wetting is a prerequisite for processes such as disintegration, dispersion, dissolution and solubilisation, and is primarily governed by powder surface energetics. However, powders are complex systems and can exhibit heterogeneous surface properties (Puri et al., 2010). The importance of contact angles and wettability on dissolution rate has been reported in several studies (Brown et al., 1998; Buch et al., 2011; Lippold and Ohm, 1986; Tian et al., 2007).

Penetration of water into tablets or into granules precedes dissolution. The wettability of the powders, as measured by the contact angle of the substance with the solvent, therefore determines the contact of solvent with the particulate mass. The measurement of the contact angle gives an indication as to the nature of the surface. The behaviour of crystalline materials can be related to the chemical structure of the materials concerned. There are many situations in which the wetting of surfaces is important, not only in the action of surfactants in aqueous media wetting hydrophobic drugs, but also in the case of polymer solution droplets spreading on tablet cores during spray drying. The type of wetting that occurs when a liquid spreads over a solid surface is referred to as spreading wetting. The tendency for spreading is described by the spreading coefficient (S), which for spontaneous spreading should be positive or zero. If S is negative, only limited spreading is obtained. The value of the spreading coefficient depends on the contact angle; complete wetting occurs when the contact angle is zero (Florence and Attwood, 2011).

Surface free energy is an important physicochemical property of a solid that can be assessed indirectly from wettability measurements.

The ability to quickly form a continuous gelled barrier is related to the hydrophilicity of the polymer, therefore the surface free energy plays an important role in swelling kinetics (Rodriguez et al., 2000).

The objective of this article is to characterize the surface of the tablets determining the surface free energy and the surface texture parameters, and relate the surface free energy, the dynamic swelling and the dissolution rate in the different formulations. For the study, Captopril formulations have been developed using the methodology quality by design (ICH Q8) method.

2. Theoretical considerations

2.1. Contact angle, wettability and surface free energy

Wetting of a porous substrate may also be considered a dynamic phenomenon. The liquid penetrates through the pores and gives different contact angles depending on the complexity of the porous structure. The value of θ depends on the history of the system and whether the liquid is tending to advance across or recede from the solid surface. The limiting angles achieved just prior to movement of the wetting line (or just after movement ceases) are known as the advancing and receding contact angles, θ_A and θ_R , respectively (Tadros, 2005).

Fowkes (1964) noted that surface interactions could only occur between forces of similar type; for example no interaction due to permanent dipoles can take place across an interface between polar and non-polar materials. The same author proposed that the surface energy be considered as additive contributions from dispersion, hydrogen bonding and induction forces. However, it has become usual to consider just two contributions representing polar and dispersion forces. Polar forces include; hydrogen bonding, interactions between hydrogen ion donor and hydrogen ion acceptor (Bronsted–Lowry acid bases), and interactions between electron pair acceptors and electron pair donors (Lewis acid bases). Dispersion forces include; dipole–dipole (Keesom force), dipole – induced dipole (Debye force), and London forces. Dispersion forces are interactions between non-polar materials. These dispersion forces occur between all materials and are also termed van der Waals forces (Bukton et al., 1995):

$$\gamma^{\text{TOT}} = \gamma^{\text{P}} + \gamma^{\text{D}} \quad (1)$$

In the method of Wu (1973), solid-surface free energy can be assessed by contact angle measurement of two liquids of known polarity and can be assessed by solving two equations with two unknowns.

$$(1 + \cos\theta)\gamma^{\text{L}} = \frac{4(\gamma^{\text{D}}\text{S} \times \gamma^{\text{D}}\text{L})}{(\gamma^{\text{D}}\text{S} + \gamma^{\text{D}}\text{L})} + \frac{4(\gamma^{\text{P}}\text{S} \times \gamma^{\text{P}}\text{L})}{(\gamma^{\text{P}}\text{S} + \gamma^{\text{P}}\text{L})} \quad (2)$$

where γ^{L} is the liquid surface tension and γ^{S} the solid surface free energy (Planinsek et al., 2000).

The solvents commonly used to determine surface free energy are water and diiodomethane (see Table 1).

When the liquid drop adheres to the solid surface it forms a surface tension γ_{SL} . The work of adhesion (W_a) is the difference between the surface tensions of the liquid/vapour and solid/vapour and that of the solid/liquid.

Table 1
Surface tension of the solvents used for surface free energy determination.

Solvent	γ^{L} (mN/m)	γ^{P} (mN/m)	γ^{D} (mN/m)	Work of cohesion (mN/m)
Water	21.8	50.2	72.0	144.0
Diiodomethane	50.4	0	50.4	100.8

$$W_a = \gamma_{sv} + \gamma_{lv} - \gamma_{sl} \tag{3}$$

using Young's equation,

$$W_a = \gamma_{lv}(\cos\theta + 1) \tag{4}$$

The work of cohesion (W_c) is the work of adhesion when the two phases are the same. The two new areas will have a surface tension of $2\gamma_{lv}$ and the work of cohesion is simply

$$W_c = 2\gamma_{lv} \tag{5}$$

The spreading coefficient (S) is the work done in destroying a unit area of solid/liquid and liquid/vapour interface to produce an area of solid/air interface.

$$S = \gamma_{sv} - (\gamma_{sl} - \gamma_{lv}) \tag{6}$$

using Young's equation,

$$S = \gamma_{lv}(\cos\theta - 1) \tag{7}$$

For a liquid spreading on a uniform, non-deformable solid, there is only one contact angle. With real surfaces several stable angles can be measured. Two relatively reproducible angles can be measured: the largest, the advancing contact angle θ_A , and the smallest, the receding contact angle θ_R . The difference between θ_A and θ_R is termed "contact angle hysteresis".

There are three possible reasons for contact angle hysteresis; penetration of wetting liquid into pores during advancing contact angle measurements, surface roughness and surface heterogeneity.

Solid surfaces are likely to be heterogeneous. If we consider a perfectly smooth surface, the difference between advancing and receding contact angles is directly related to the extent of surface heterogeneity.

A drop of liquid placed on a solid surface can cause the molecules on the surface to reorientate themselves in order to minimize interfacial free energy. It is possible that one orientation of molecules is favourable for the solid/vapour interface, but that another is preferred for the solid/liquid one. Such surface mobility is extremely common in amorphous materials (in that the surface molecules are free to rotate).

Wenzel considered the true area of a rough surface A (which takes into account the entire surface topography, peaks and valleys) and the projected area A' (the macroscopic or apparent area). A roughness factor r can be calculated as

$$r = \frac{A}{A'} \tag{8}$$

where r is >1 ; the higher the value of r , the higher the roughness of the surface. The measured contact angle θ (the macroscopic angle) can be related to the intrinsic contact angle θ_0 through r ,

$$\cos\theta = r\cos\theta_0 \tag{9}$$

If $\cos\theta$ is negative on a smooth surface ($\theta > 90^\circ$), surface roughness reduces wetting. If $\cos\theta$ is positive on a smooth surface ($\theta < 90^\circ$), surface roughness enhances wetting (Tadros, 2005).

2.2. Introduction to 3D surface texture analysis

The most important parameters of surface texture analysis are shown in Fig. 1. A variety of measurements are included, such as further details of the peaks and valleys.

An important parameter extracted from the Firestone curve is the material volume (V_m), the void volume (V_v), and more

Amplitude Roughness parameters

Sa	Arithmetical mean height (mean surface roughness). Average distance to mean surface	$Sa = \frac{1}{NM} \sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=M} Z(x_i, y_j) $	Profile 1 Profile 2 (*)
Sq	Root mean square height of the surface. Standard deviation of the height distribution or RMS surface roughness. Higher amplitude peaks and valleys have more weight in the quadratic mean.	$Sq = \sqrt{\frac{1}{NM} \sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=M} [Z(x_i, y_j)]^2}$	$Sa_1 = Sa_2$; $Sq_1 < Sq_2$
Ssk	Skewness of the height distribution (third statistical moment, qualifying the asymmetry of the height distribution). $Ssk < 0$ for a surface with deeper valleys, $Ssk > 0$ for a surface with higher peaks.	$Ssk = \frac{1}{NM \cdot Sq^3} \sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=M} [Z(x_i, y_j)]^3$	$Ssk < 0$ $Ssk > 0$
Sku	Kurtosis (fourth statistical moment, qualifying the flatness of the height distribution). Width of the height distribution. $Sku=3.0$ corresponds to Gaussian distribution (Black line).	$Sku = \frac{1}{NM \cdot Sq^4} \sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=M} [Z(x_i, y_j)]^4$	
Sv	Depth of deepest valley	$Sv = \text{Min}\{Z(x, y)\} $	
Sp	Height of highest peak	$Sp = \max\{Z(x, y)\}$	
St	Maximum height (height between the deepest valley and the highest peak)	$St = Sp + Sv$	
Sz	Defined as the average of the five highest local maximums plus the average of the five lowest local minimums.	$Sz = \frac{\sum_{i=1}^5 Zp_i + \sum_{j=1}^5 Zv_j }{5}$	$Sz = \frac{Sp_1 + \dots + Sp_5 + Sv_1 + \dots + Sv_5 }{5}$ $St = Sp + Sv$

(*) Pictures of the table are of the corresponding 2D parameters, to facilitate printing and understanding.

Fig. 1. Amplitude roughness parameters.

specifically, the most representative of swelling changes, the material core volume (V_{mc}) and the void core volume (V_{vc}). V_{mc} and V_{vc} are the corresponding volume values between 10% and 80% of the Firestone curve.

3. Materials and methods

3.1. Materials

The active substance under study is Captopril (Farmhispania, Spain).

The excipients used for the formulation of tablets were microcrystalline cellulose (Avicel® PH101, FMC Biopolymer (Norway)), barium sulphate (Panreac, Spain), ascorbic acid (Fagron, Spain), ethylcellulose (ethylcellulose N100®, Aqualon, (USA)), and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K15M Premium®, Colorcon, Inc. (USA)).

Other ingredients used were talc (Fagron, Spain), magnesium stearate (Fagron, Spain), and colloidal silicon dioxide (Aerosil®, Fagron, (Spain)).

3.2. Methods

3.2.1. Experimental design and manufacturing process

The design of experiments studying the effect of two components (HPMC K15M and ethylcellulose) at different levels has been applied, in which the variables are the concentration of ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose, fixing the other components of the formula 70% w/w, with the maximum concentration for each of the variables being 30% w/w. The different formulations are shown in Table 2. The blends were compressed in a Bonals® (Cornellà de Ll., Spain) continuous eccentric press, provided with 19 mm × 10 mm punches. The height varied between 6.15 and 6.45 mm, and the weight was 1 g. The average hardness of the tablets was 180 N.

The galenical optimization of the formulation was developed by applying the SeDeM diagram expert system (Aguilar et al., 2009, 2012; Pérez-Lozano et al., 2006; Suñé-Negre et al., 2005, 2008, 2011a,b, 2014) to give a viable formula by direct compression (Saurí et al., 2014).

3.2.2. In vitro dissolution studies

Dissolution was measured with a fully calibrated dissolution apparatus, using the paddle method (Apparatus II, Erweka DT80, Spain). The paddle speed was 50 rpm, temperature 37 °C ± 0.5 °C and volume of the medium 900 ml HCl 0.1 N, simulating gastric conditions. At predetermined time intervals, 5 ml samples were withdrawn with replacement. The collected samples were filtered through the 0.45 µm filters, suitably diluted with the release medium, and absorbance was measured using a UV

spectrophotometer (Specord 205 Analytik Jena, Spain) at 206 nm to quantify the Captopril and at 244 nm to quantify the ascorbic acid. Experiments were performed with all six media.

A multivariate UV-method was used to determine the concentration of Captopril and ascorbic acid in the sample aliquots removed during the dissolution experiment. The calibration model used for prediction was based on UV spectra of 12 calibration samples of known Captopril and ascorbic acid concentrations. The employed calibration design ensured that there was no covariance between the two analytes.

3.2.3. Dynamic swelling

To study swelling kinetics, a gravimetric measurement is used. At the desired time intervals, tablets are taken out and swabbed from excess water using filter paper, and then weighed. The experiment was carried out in 900 ml HCl 0.1 N, 37 °C and 50 rpm. The swelling ratio (SR) is calculated from the following equation:

$$SR = \frac{W_t}{W_0} \quad (10)$$

where W_t is the weight of the swollen gel, and W_0 is the weight of the dry tablet. The variation in tablet weight without swelling does not affect the result of measurement of the swelling ratio, since the coefficients of variation obtained during tableting process were lower than 3% in all the formulations.

3.2.4. Contact angle measurements

The contact angles of water and diiodomethane were determined against tablets of formulations 1, 4 and 7, using the sessile drop method. Results were obtained using a contact angle system OCA15plus (Dataphysics, Germany) and were analysed using SCA20 software (Dataphysics, Germany) in ambient conditions. Using a micro-syringe, a drop of water (2 µl) and diiodomethane (2 µl) was dispensed onto tablet surfaces with a dosing rate of 1 µl/s. The contact angle of the drop was recorded at 0 and 1.2 s using the internal camera, and the contact angles observed during this time period were determined by the software incorporated within the system. Three determinations of each formulation were performed with both solvents. The dispersive and polar surface energy were determined using the angle of the drop recorded at 0 s.

3.2.5. Atomic force microscopy

Atomic force microscopy was used to characterize the topography of formulations 1, 4 and 7. AFM analysis was performed using a commercial atomic force microscope (Dimension 3100 with electronics Nanoscope IVa, Bruker) in tapping mode using a rectangular-shaped silicon cantilever with a pyramidal tip curvature of 10 nm and a nominal spring constant of 15 N/m. AFM was used to image the microstructure of the tablet surfaces from a 5 µm × 5 µm area at a scan rate of 1 Hz with a 512 pixel × 512 pixel image definition.

3.2.6. Confocal microscopy

The surface texture was measured with a Confocal Leica 3DCM microscope with an EPL 20×/0.50 objective, covering an area of 636.61 µm × 477.25 µm. Eight quantitative parameters were used to characterize the morphology and roughness of the tablet surface of formulations 1, 4 and 7: arithmetic mean deviation of the surface (S_a), root-mean-square deviation of the surface (S_q), skewness of the topography height distribution (S_{sk}), kurtosis of the topography height distribution (S_{ku}), 10-point mean of the absolute heights (S_z), height of highest peak (S_p), depth of deepest valley (S_v), and vertical distance between the highest peak and deepest valley (S_t).

Table 2
Composition of the different formulations (formulations 1–7).

Raw materials	Percentage (%)						
	1	2	3	4	5	6	7
Ethylcellulose N100®	30	25	20	15	10	5	0
HPMC K15M Premium®	0	5	10	15	20	25	30
Captopril	10	10	10	10	10	10	10
Talc	4	4	4	4	4	4	4
Aerosil®	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Magnesium stearate	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Avicel® PH101	25	25	25	25	25	25	25
Ascorbic acid	20	20	20	20	20	20	20
Barium sulphate	10	10	10	10	10	10	10
Total	100	100	100	100	100	100	100

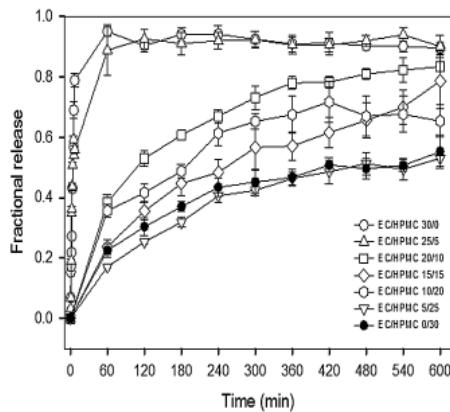


Fig. 2. Captopril dissolution profiles in the different formulations.

The material volume (V_m), the void volume (V_v), the material core volume (V_{mc}) and the void core volume (V_{vc}) were determined.

Millimetre scale areas of the tablet surfaces were measured using a confocal microscope (LEICA DCM3D, Leica Microsystems, Germany), which was used to image and measure roughness of the tablet surfaces. The measurement Z-range was $\pm 50 \mu\text{m}$ and the resolution was 500 nm (lateral) and 30 nm (vertical) using image sizes of $0.6 \text{ mm} \times 0.43 \text{ mm}$. Confocal microscopy provides the distribution of surface peaks and valleys without the need for complex sample preparation.

For the study of swelling of the formulations, 2 ml of water was added to the surface of the tablets in formulations 1, 4 and 7. The morphology and surface roughness of the tablets were characterized before and after adding the 2 ml of water.

4. Results and discussions

4.1. Dissolution profiles

Fig. 2 shows the Captopril release profiles from the HPMC matrices where there is a significant change in the release profiles between 5% and 10% w/w of HPMC K15M. Above 10% w/w of HPMC K15M (the polymer percolation threshold), an infinite cluster of this component is formed which is able to control the hydration and release rate (Gonçalves-Araújo et al., 2010). Above 25% w/w of HPMC K15M, the release rate does not decrease, which is usual in formulations of drugs that are highly soluble in water (Maderuelo et al., 2011).

Below this threshold (between 5% and 10% w/w of HPMC K15M), the excipient does not percolate the system and the drug

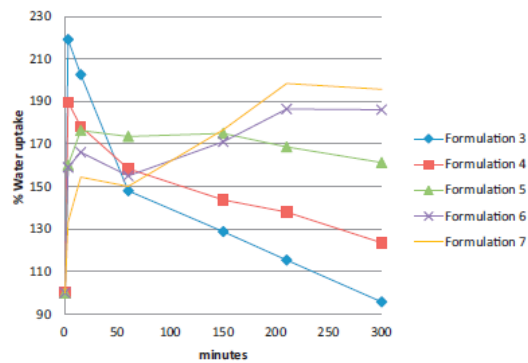


Fig. 3. % of water uptake (swelling ratio) of the tablets in different formulations.

release is not controlled, causing rapid erosion of the tablets enhanced by ethylcellulose in the formulation. When the percentage of HPMC K15M increases, the swelling process is more isotropic (Wang et al., 2009) since the integrity and shape of the gel are maintained with respect to the original shape, in addition to having a better *in vitro-in vivo* correlation (Ghimire et al., 2010).

The burst release effect is more predominant when the percentage of ethylcellulose N100 is increased with respect to HPMC K15M. The dissolution rate of Captopril is inversely proportional to the concentration of HPMC K15M.

4.2. Dynamic swelling

The composition of a hydrogel is a key effect factor for swelling behaviour. The more hydrophilic groups that exist in the polymeric chains, higher swelling ratio and shorter equilibrium time can be obtained, whereas the more hydrophobic groups there are in the polymeric chains, lower swelling ratio and longer equilibrium time will be obtained.

Hydrophilic groups in the polymeric structure can form an intermolecular hydrogen bond surrounding water, thus water molecules diffuse into gel easily. Hydrophobic chains of hydrogels can entangle or attract each other to form the compact hydrophobic core to prevent water molecules from entering (Rodríguez et al., 2000; Wang et al., 2009). When the percentage of HPMC K15M increases, the swelling ratio decreases (see Fig. 3). The swelling ratio decreases because the crosslinking density of network chains increases at higher concentrations of HPMC K15M, so that the water entering the system is lower.

The most important parameter governing the diffusion coefficient in swollen hydrogels is water content (Korsmeyer, 2000). When the percentage of HPMC K15M increases, the degree of crosslinking increases with less water entering the system and, as a consequence, the dissolution rate of Captopril is slower. Water acts

Table 3
Contact angles of formulations 1, 4 and 7 in water and diiodomethane.

Water	Advancing contact angle (θ_A)	Receding contact angle (θ_R)	Contact angle hysteresis
Formulation 1	$34^\circ \pm 2$	$0^\circ \pm 0$	34°
Formulation 4	$38^\circ \pm 5$	$0^\circ \pm 0$	38°
Formulation 7	$39^\circ \pm 3$	$20^\circ \pm 23$	19°
Diiodomethane	Advancing contact angle (θ_A)	Receding contact angle (θ_R)	Contact angle hysteresis
Formulation 1	$31^\circ \pm 5$	$0^\circ \pm 0$	31°
Formulation 4	$31^\circ \pm 3$	$0^\circ \pm 0$	31°
Formulation 7	$36^\circ \pm 1$	$0^\circ \pm 0$	36°

as a plasticizer and reduces the glass transition temperature of the system. Once T_g equals the temperature of the system, the HPMC chains undergo the transition from glassy to rubbery state. Due to the imbibition of water, HPMC swells resulting in dramatic changes of polymer, increasing the dimensions of the system (Siepmann and Peppas, 2001).

The thermodynamic interactions of the polymer–water system depend on the fraction of HPMC K15M in the formulation. When the fraction of HPMC increases, the hydrophobic interactions between the polymer chains increase thereby increasing the crosslinking density. When the fraction of HPMCK15M decreases and the fraction of ethylcellulose increases, the porosity of the tablet increases and so the water uptake is greater, causing an increase in the fraction of HPMC that is in contact with the water, as well as increasing the formation of hydrogen bonding of HPMC with the water molecules, increasing the swelling and the swelling ratio (see Fig. 3).

The polymer–polymer and polymer–solvent interactions are controlling factors for the gel network structure and erosion (Colombo et al., 2000). When the percentage of HPMC is increased, the polymer–polymer interactions are more predominant, while polar interactions between water and HPMC are more predominant when the percentage of ethylcellulose increases.

The polymer disentanglement concentration $(C_{p,dis})_{eq}$ is the concentration at which a polymer in a formulation detaches from the parent matrix (Ju et al., 2006).

$$(C_{p,dis})_{eq} = 0.05 \left(\frac{MW_p X_p}{96,000} \right)^{-0.8} \text{ g/ml} \tag{11}$$

where MW_p and X_p denote the molecular weight and weight fraction of polymer in the formulation.

The equivalent $(C_{p,dis})_{eq}$ is inversely proportional to the fraction of HPMC K15M.



Fig. 4. Contact angles of formulations 1, 4 and 7 in water at $t=0$ and 1.2 s.

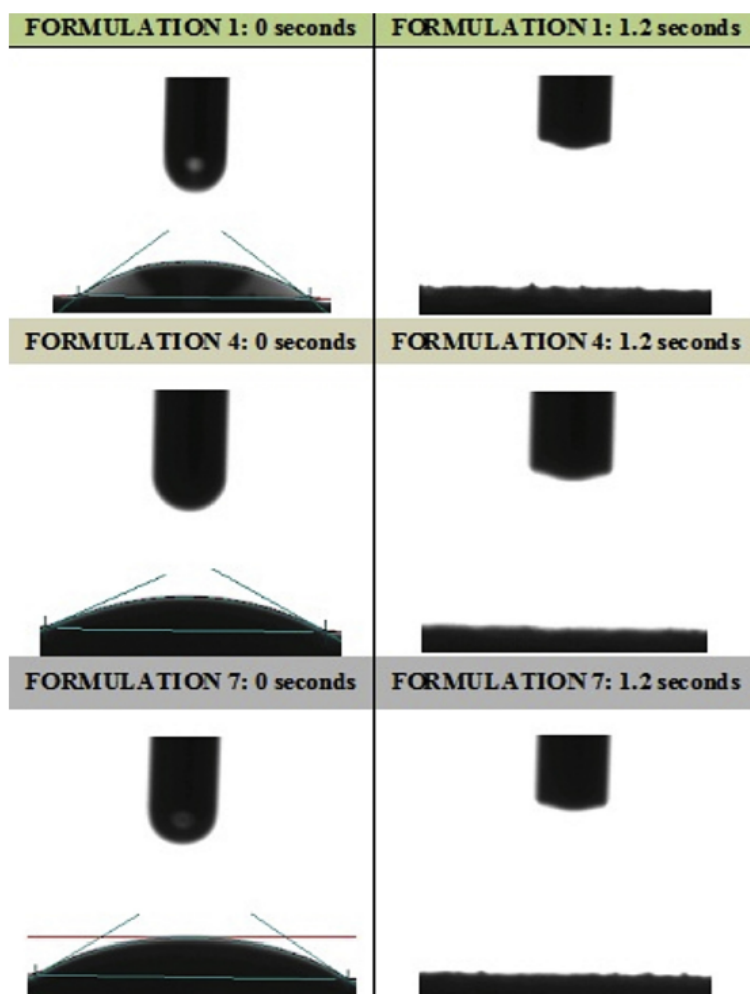


Fig. 5. Contact angles of formulations 1, 4 and 7 in diiodomethane at $t=0$ and 1.2 s.

When the percentage of HPMC K15M decreases and the percentage of ethyl cellulose increases, the concentration of water within the system is higher, and as a result chains disentanglement and polymer dissolution are faster (see Fig. 3).

4.3. Contact angle measurements

Table 3 shows the contact angles obtained in water and diiodomethane. In both solvents, the advancing contact angle ($t=0$ s) decreases when the proportion of HPMC K15M decreases and the percentage of ethylcellulose N100 increases. The receding contact angle ($t=1.2$ s) is 0 in all formulations when the drop is diiodomethane, while the receding contact angle is 0 except for formulation 7 when the drop is water, which has an average contact angle of 20° (see Table 3, Figs. 4 and 5).

When the percentage of HPMC K15M increases, the surface energy slightly decreases reducing tablet polar forces and dispersion forces on the surface (see Table 4).

As the percentage of ethylcellulose increases, the adhesion of both water and the diiodomethane in the tablet is greater (see Table 5), and consequently, the spreading coefficient values are closer to 0, indicating that the drop will extend more on the tablet

Table 4
Surface free energy of formulations 1, 4 and 7.

	γ^D (mN/m)	γ^P (mN/m)	γ^{TOT} (mN/m)
Formulation 1	29.0	43.9	72.9
Formulation 4	27.1	44.1	71.2
Formulation 7	27.3	41.7	69.0

Table 5
Work of adhesion and spreading coefficient of the different formulations in water and diiodomethane.

Diiodomethane	$t = 0\text{ s}$		$t = 1.2\text{ s}$	
	Work of adhesion (mN/m)	Spreading coefficient (mN/m)	Work of adhesion (mN/m)	Spreading coefficient (mN/m)
Formulation 1	93.43	-7.37	100.80	0
Formulation 4	93.72	-7.08	100.80	0
Formulation 7	90.97	-9.83	100.80	0
Water	$t = 0\text{ s}$		$t = 1.2\text{ s}$	
	Work of adhesion (mN/m)	Spreading coefficient (mN/m)	Work of adhesion (mN/m)	Spreading coefficient (mN/m)
Formulation 1	131.76	-12.24	144.00	0
Formulation 4	128.81	-15.19	144.00	0
Formulation 7	127.98	-16.02	139.87	-4.13

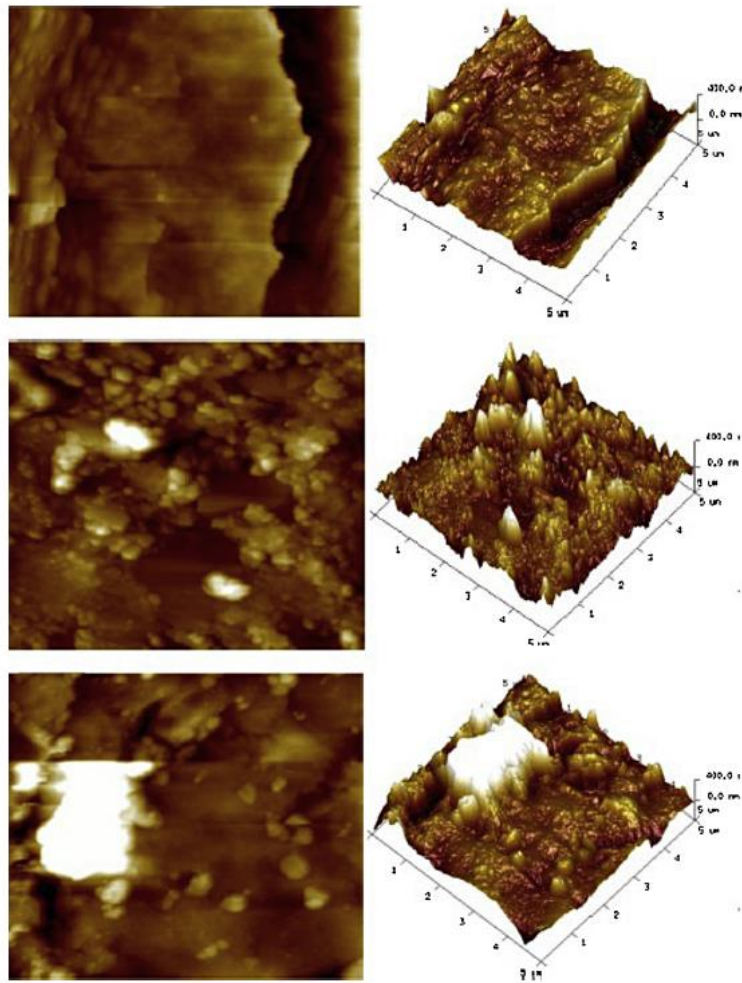


Fig. 6. AFM microscopy $5 \times 5 \mu\text{m}^2$. 2D and 3D tablets images of formulation 1 (top), formulation 4 (middle), and formulation 7 (bottom). Z scale = 800 nm.

Table 6
Surface texture parameters of formulations 1, 4 and 7, before and after wetting.

	Original surface			After wetting surfaces		
	Formulation 1	Formulation 4	Formulation 7	Formulation 1	Formulation 4	Formulation 7
Amplitude parameters						
Sa	2.105	2.230	5.641	14.798	46.360	24.821
Sq	3.312	3.726	8.387	23.464	68.668	38.821
Sz	82.124	140.213	85.868	240.265	548.164	307.768
Sp	50.625	77.580	52.959	112.393	266.356	169.584
Sv	50.154	79.919	42.273	141.941	303.511	142.300
St	100.779	157.498	95.232	254.335	569.867	311.884
Ssk	1.296	-0.732	0.782	-1.496	-0.748	0.504
Sku	16.535	71.480	6.130	8.653	5.477	5.953
Area and volume parameters						
Smr	1.36E-03	1.36E-03	1.92E-03	1.36E-03	1.36E-03	1.92E-03
Sdc	5.400	4.785	14.542	5.400	4.785	14.542
Other parameters 3D						
Smean	0.0822	0.0461	0.1540	0.0822	0.0461	0.1540
Sdar	573,745	999,042	1,890,149	34,282,010	458,196,407	171,963,409
Spar	303,822	303,822	303,822	303,822	303,822	303,822
Sdar/Spar	1.9	3.3	6.2	112.8	1508.1	566.0

surface increasing the contact surface between the liquid and the solid.

As time elapses ($t=1.2s$), the work of adhesion increases in value until equal to the work of cohesion value of both solvents, at which point the value of spreading coefficient is 0, showing a complete wettability and spontaneous spreading process. However, formulation 7 at $t=1.2s$ shows a spreading coefficient value of -4.13 mN/m when the solvent is water, and so the wettability of the formulation in water is not complete or spontaneous. When the percentage of HPMC K15M increases, the spreading coefficient values in water are more negative, and so the spreading of the water drop on the surface of the tablet will be reduced (see Table 5).

With the surface energy results obtained it can be concluded that water penetration into the tablet is related to the interaction between the chains of HPMC K15M. The interaction between the chains of HPMC K15M is higher with an increased percentage of HPMC K15M, whereby the higher the percentage of HPMC K15M, the lower the penetration of water into the tablet (see Tables 3 and 5, Figs. 4 and 5).

The hysteresis and spreading coefficient values are related to the swelling ratio. When the percentage of ethylcellulose

increases, the contact angle hysteresis and the wettability of the formulation increase. The increase in water penetration into the tablet leads to an increase in the fraction of HPMC K15M coming into contact with the water, and so the ability to establish hydrogen bonds with the water and swell is greater, increasing the swelling ratio values (see Fig. 3).

4.4. Atomic force microscopy

When the percentage of ethylcellulose N100 increases and the percentage of HPMC K15M decreases, the tablet surface is smoother (see Fig. 6). Particles of different shapes were clearly visible in formulations 4 and 7.

4.5. Confocal microscopy

Table 6 shows the parameters of surface texture analysis of formulations 1, 4 and 7, before and after wetting. Before wetting, tablets of formulation 1 and 4 show lower Sq values than tablets of formulation 7. The Sq (root mean square of height) increases significantly after wetting in all the formulations, by almost 7 times

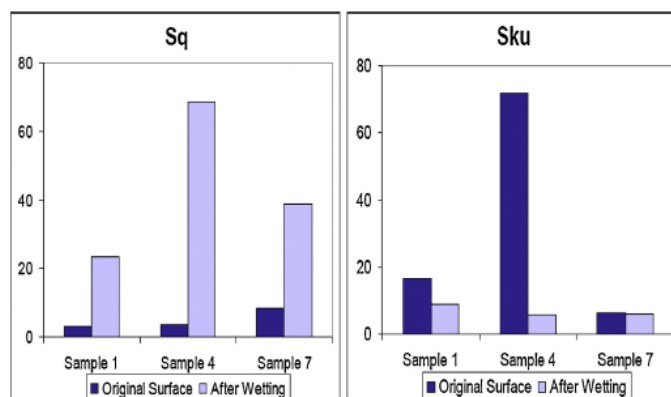


Fig. 7. Amplitude parameters of formulations 1, 4 and 7.

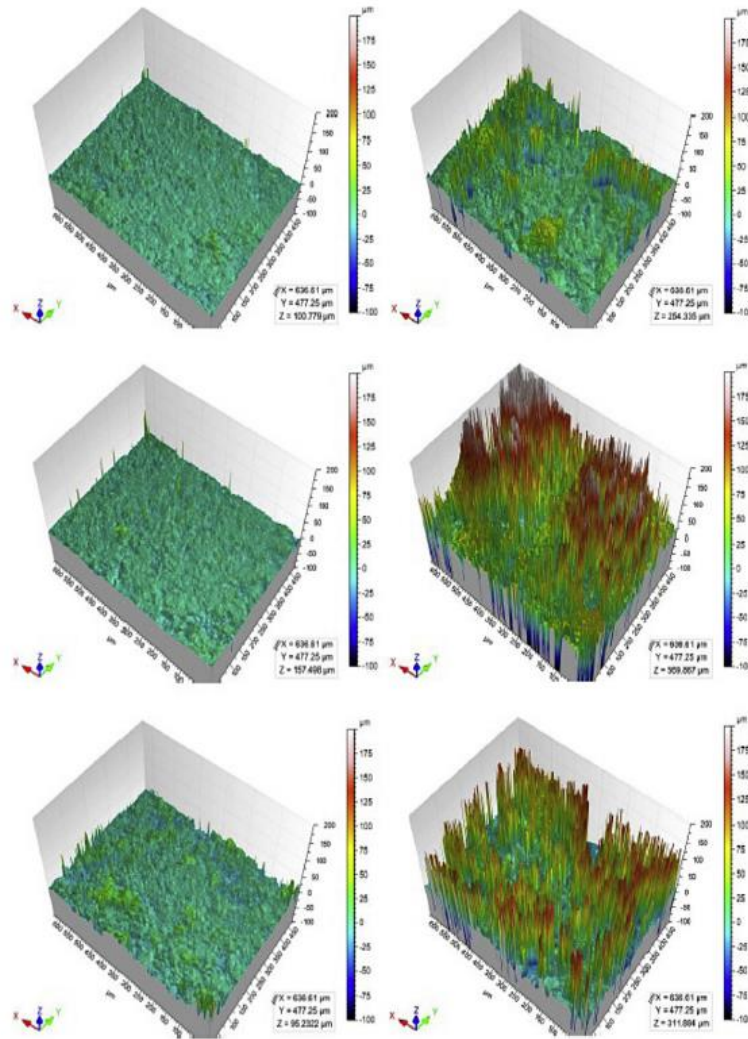


Fig. 8. Confocal microscopy images of the tablets of formulation 1 (top), formulation 4 (middle), and formulation 7 (bottom). Left, before wetting, and right after wetting tablets in water.

in formulation 1, to almost 18 times in formulation 4 (see Figs. 7 and 8)

The skewness of the height distribution after wetting decreases slightly in all formulations, which increases the tendency to have deeper valleys on the surface of the tablets after wetting (see Table 6).

Kurtosis is the fourth order moment of amplitude and it is connected with height distribution. For a perfect Gaussian distribution, the kurtosis parameter has a value of 3. If $Sku < 3$, the height distribution is wider and if $Sku > 3$, it is narrower than an expected Gaussian distribution. The original surface of formulation 4 shows the highest value of kurtosis. After wetting, all kurtosis values are lower than in the original surface and in formulation 4 this value is reduced by thirteen times (see Fig. 7). This indicates

that the peaks and valleys on the surface of the tablets are wider after wetting.

The Sdar/Spar ratio is shown in Table 6 and Fig. 9, where Sdar is the total developed area of a rough surface, and Spar is the projected area: $303,822 \mu\text{m}^2 = 636.61 \times 477.25 \mu\text{m}^2$. This ratio represents the value of developed area per unit of projected area and is connected with the volume of the surface roughness (volume of peaks and valleys). There is a huge difference before and after wetting the tablet surface in all the formulations. The developed area ranges from around 112 times the projected area for formulation 1 to 1508 times for formulation 4.

Fig. 10 shows the total (material+void) core volumes of the original samples and after water uptake. Formulation 4 is the formulation that shows the lowest asperities volume and

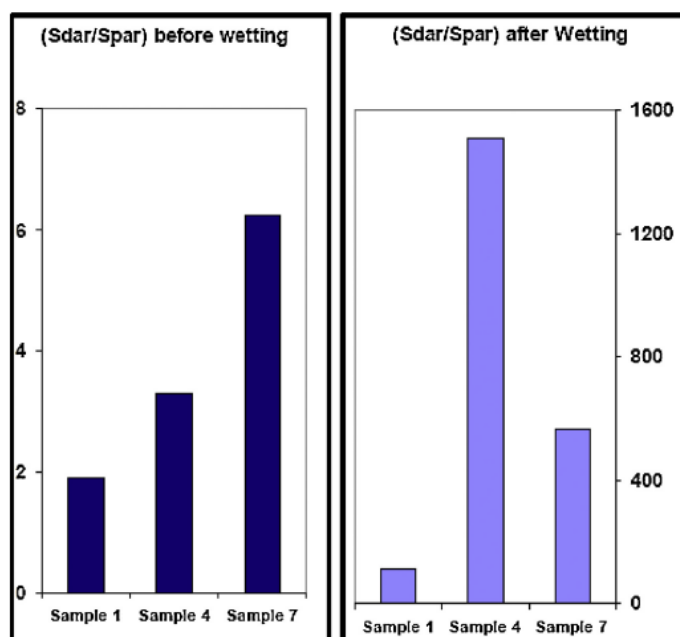


Fig. 9. Sdar/Spar ratio (take into account the axis scales for right and left figures).

the greatest swelling effect, increasing the core volume almost 30 times, while formulations 1 and 7 show an increase of almost 5 times (see Table 7).

In the results obtained of the three formulations analysed on the original dry tablet surface, the amplitude parameters show that the height of asperities and valleys of formulation 1 and 4 are very similar while formulation 7 shows more than a two-fold value. The extended surface area of formulation 7 is also more than double that of formulations 1 and 4, and the volume of asperities and valleys is also more than double that of the other two formulations. However, formulation 4 shows similar values of S_q and S_{dar} to formulation 1. Despite the similarities of S_a and S_q values, formulation 4 shows an 80% higher value of S_z , evidencing the

presence of a small number of higher asperities and deeper valleys than other two samples. This parameter is also in agreement with the S_{ku} value.

After wetting the tablet surface, swelling of the surface is observed even with the naked eye. After water uptake, all the parameters show a greater swelling surface in formulation 4 than in the other two formulations. Formulation 1 is the formulation that shows the lowest degree of swelling. The degree of swelling is related with the ability of HPMC K15M (hydroxypropylmethylcellulose) and to a lesser extent of Avicel PH101 (microcrystalline cellulose) to absorb water (Luukkonen et al., 1999), the porosity of the tablet, the degree of crosslinking between the chains of HPMC K15M, water penetration into the tablet, and the formation of water-mediated hydrogen bonds with the chains of HPMC K15M.

Fig. 11 shows the change in the morphology of the surface of the tablets before and after being wetted with water in all formulations. The change that occurs is common in all formulations, whatever the percentage of hydroxypropylmethylcellulose K15M in the formulation. After wetting, in all formulations there is an increase in the height of the peaks and valleys, a decrease in kurtosis values giving rise to wider peaks and valleys (see Fig. 11), a slight decrease in skewness and hence a tendency to increase the percentage of valleys on the surface after wetting, an increase in total surface area (S_{dar}) in contact with water, and an increase in volume parameters.

4.6. Relationship between confocal microscopy and contact angle method

Table 8 shows contact angle values measured experimentally at $t = 0$ s, the true area of a rough surface (S_{dar}), the projected area (S_{par}), roughness ($r = S_{dar}/S_{par}$), and the intrinsic contact angle

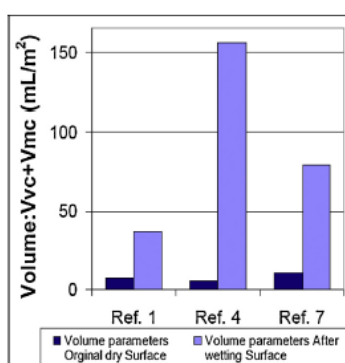


Fig. 10. Volume parameters in the different formulations.

Table 7
Volume functional parameters of formulations 1, 4 and 7, before and after wetting.

	Volume functional parameters ($\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$)	Volume parameters original dry surface	Volume parameters after wetting surface
Formulation 1	V_m	0.334248	1.4774
	V_v	5.03019	23.3525
	V_{mc}	2.78103	17.9783
	V_{vc}	4.65008	19.0349
	$V_{vc}+V_{mc}$	7.43111	37.0132
	V_{vv}	0.380115	4.31761
Formulation 4	V_m	0.30313	2.47606
	V_v	3.60398	96.2411
	V_{mc}	2.28344	69.1691
	V_{vc}	3.07752	86.9918
	$V_{vc}+V_{mc}$	5.36096	156.1609
	V_{vv}	0.526456	9.24928
Formulation 7	V_m	0.733298	3.51076
	V_v	11.6765	51.797
	V_{mc}	6.45708	32.5362
	V_{vc}	10.4252	46.95
	$V_{vc}+V_{mc}$	16.88228	79.4862
	V_{vv}	1.25136	4.84697

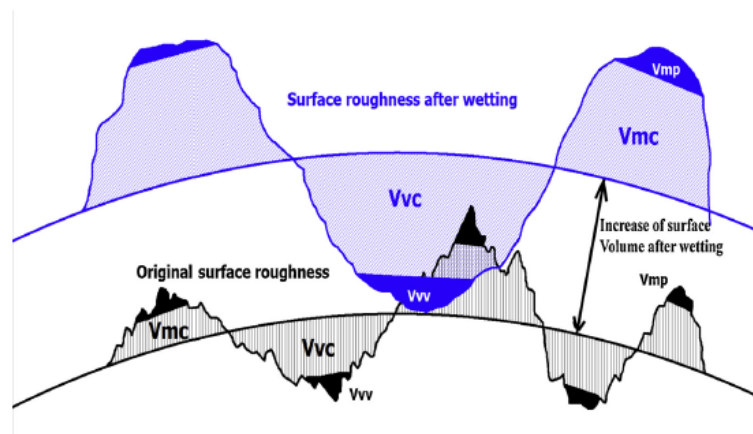


Fig. 11. Effect of surface swelling on tablet surface.

Table 8
Intrinsic contact angles (θ_o) in the different formulations.

Surface before wetting	$S_{dar} = A$ (true area of rough surface)	$S_{par} = A'$ (projected area)	$r (S_{dar}/S_{par})$	θ (macroscopic angle)	θ_o (intrinsic contact angle)
Formulation 1	573,745	303,822	1.9	34°	64°
Formulation 4	999,042	303,822	3.3	38°	76°
Formulation 7	1,890,149	303,822	6.2	39°	83°

values of the various formulations calculated from Wenzel's equation.

When the concentration of HPMC K15M increases, roughness and contact angle increase, both intrinsic and macroscopic. The increase of the contact angle in the formulations is directly proportional to the concentration of HPMC K15M, indicating that wettability is mainly related to surface chemistry. Contact angles are less than 90°, whereby an increase roughness in the formulations would involve an increase in wettability, since the surface of the tablets in all formulations is hydrophilic ($\theta < 90^\circ$).

5. Conclusions

In this article it is shown that the determination of the surface free energy in hydrophilic matrix systems is critical to understanding the physicochemical phenomena involved in the control of drug release. The spreading coefficient and contact angle hysteresis give us information as to the relationship between the reaction rate of the hydrophobic interactions between the chains of HPMC K15M with the rate of penetration of water into the tablet. A higher proportion of HPMC K15M in the formulation causes the

rate of the hydrophobic interactions between the chains of HPMC K15M to exceed the rate of penetration of water into the tablet, which indicates that the surface energy is related with the formulation's swelling capacity and with the dissolution rate, since the spreading coefficient of the water is proportional to the swelling capacity of the tablet. When the spreading coefficient of the water drop on the surface increases, the higher the rate of dissolution of Captopril. Captopril is a highly water-soluble active substance, and hence water uptake is the most critical phenomenon to control the release.

In this article a new methodology has been developed for determining the swelling capacity of a formulation using confocal microscopy based on microswelling, consisting of the determination of the surface texture parameters before and after wetting. Formulation 4 is the one with the greatest capacity for swelling, as evidenced by the swelling ratio values and by the surface texture parameters obtained, and so the study of microswelling provides relevant information concerning swelling capacity, especially in the first minutes of tablet dissolution.

It is the first time that the surface morphology in hydrophilic matrix systems using surface texture parameters has been characterized, and how the surface morphology changes when the gel layer is formed. The roughness of the formulations has been related with wettability because depending on the intrinsic contact angle, a possible strategy is the modulation of surface roughness to achieve an optimum dissolution profile.

This work represents a breakthrough in the characterization of matrix tablets and significant progress in understanding the relationships between the surface chemistry, the materials interface and the control of drug release.

References

- Aguilar, J.E., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Suñé-Negre, J.M., Miñarro, M., Tico, J.R., 2009. The use of the SeDeM diagram expert system to determine the suitability of diluents-disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73, 414–423.
- Aguilar, J.E., García-Montoya, E., Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Tico, J.R., 2012. Predicting orally disintegrating tablets formulation of ibuprofen tablets: an application of the new SeDeM-ODT expert system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, 638–648.
- Bashaiwold, A.B., Podzdeck, F., Newton, J.M., 2004. A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 119–129.
- Binning, G., Quate, C.F., Gerber, C., 1986. Atomic force microscope. *Phys. Rev. Lett.* 56, 930–934.
- Brown, S., Rowley, G., Pearson, J.T., 1998. Surface treatment of the hydrophobic drug danazol to improve drug dissolution. *Int. J. Pharm.* 165, 227–237.
- Buch, P., Meyer, C., Langguth, P., 2011. Improvement of the wettability and dissolution of fenofibrate compacts by plasma treatment. *Int. J. Pharm.* 416, 49–54.
- Bukton, G., Florence, A.T., Gregoriadis, G., 1995. The solid/liquid interface. In: Bukton, G., Florence, A.T., Gregoriadis, G. (Eds.), *Interfacial Phenomena in Drug Delivery and Targeting*. Hardwood academic publishers, London, pp. 27–79.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., Peppas, N.A., 2000. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm. Sci. Technol. Today* 3, 198–204.
- Florence, A.T., Attwood, D., 2011. Solids. In: Florence, A.T., Attwood, D. (Eds.), *Physicochemical Principles of Pharmacy*, fifth ed. Pharmaceutical Press, London, pp. 8–42.
- Fowkes, F.M., 1964. Dispersion force contributions to surface and interfacial tensions, contact angles and heats of immersion. *Adv. Chem. Ser.* 43, 99–111.
- Ghimire, M., Hodges, L.A., Band, J., O'Mahony, B., McInnes, F.J., Mullen, A.B., Stevens, H.N., 2010. In-vitro and in-vivo erosion profiles of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets. *J. Control. Release* 147, 70–75.
- Gonçalves-Araújo, T., Rajabi-Siahboomi, A.R., Caraballo, I., 2010. Polymer percolation threshold in HPMC extended release formulation of carbamazepine and verapamil HCl. *AAPS PharmSciTech.* 2, 558–562.
- Ju, T., Qiu, Y., Liu, P., 2006. Diffusion-controlled drug delivery systems. In: Li, X., Jasti, B.R. (Eds.), *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. McGraw-Hill, New York, pp. 107–138.
- Korsmeyer, R.W., 2000. Diffusion controlled systems: hydrogels. In: Tarcha, T.P. (Ed.), *Polymers for Controlled Drug Delivery*. CRC Press, Chicago, pp. 15–37.
- Lippold, B.C., Ohm, A., 1986. Correlation between wettability and dissolution rate of pharmaceutical powders. *Int. J. Pharm.* 28, 67–74.
- Luukkonen, P., Schaefer, T., Hellén, L., Juppo, A.M., Yliruusi, J., 1999. Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silyfied microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. *Int. J. Pharm.* 188, 181–192.
- Maderuelo, C., Zarzuelo, A., Lanao, J.M., 2011. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J. Control. Release* 154, 2–19.
- Narayan, P., Hancock, B., 2003. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mater. Sci. Eng. A* 355, 24–36.
- Pérez-Lozano, P., Suñé-Negre, J.M., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., García-Montoya, E., Hernández, C., Ruhí, R., Tico, J.R., 2006. A new expert system (SeDeM diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64, 351–359.
- Planinsek, O., Pisek, R., Trojak, A., Srcic, S., 2000. The utilization of surface free-energy parameters for the selection of a suitable binder in fluidized bed granulation. *Int. J. Pharm.* 207, 77–88.
- Poon, C., Bhushan, B., 1995. Comparison of surface roughness measurements by stylus profiler, AFM and non-contact optical profiler. *Wear* 190, 76–88.
- Puri, V., Dantuluri, A.K., Kumar, M., Karar, N., Bansal, A.K., 2010. Wettability and surface chemistry of crystalline and amorphous forms of a poorly water soluble drug. *Eur. J. Pharm. Sci.* 40, 84–93.
- Ratner, B.D., Kwok, C., 1999. Characterization of delivery systems, surface analysis and controlled release systems. In: Mathiowitz, E. (Ed.), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 261–269.
- Roberts, M., Ford, J., MacLeod, G., Fell, J., Smith, G., Rowe, P., 2003. Effects of surface roughness and chrome plating of punch tips on the sticking tendencies of model ibuprofen formulations. *J. Pharm. Pharmacol.* 55, 1223–1228.
- Rodríguez, C.F., Bruneau, N., Barra, J., Alfonso, D., Doelker, E., 2000. Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers: influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets. In: Wise, D.L. (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. CRC Press, New York, pp. 1–30.
- Ruotsalainen, M., Heinämäki, J., Guo, X.H., Laitinen, N., Yliruusi, J., 2003. A novel technique for imaging film coating defects in the film-core interface and surface of coated tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 381–388.
- Saurí, J., Millán, D., Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Sarrate, R., Fàbregas, A., Carrillo, C., Miñarro, M., Tico, J.R., García-Montoya, E., 2014. The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression. *Int. J. Pharm.* 461, 38–45.
- Siepmann, J., Peppas, N.A., 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 139–157.
- Suñé-Negre, J.M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Miñarro, M., Pérez-Lozano, P., Tico, J.R., 2005. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión Diagrama SeDeM. *Cienc. Tecnol. Pharm.* 3, 125–136.
- Suñé-Negre, J.M., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Aguilar, J.E., Roig, M., Fuster, R., Miñarro, M., Tico, J.R., 2011a. SeDeM diagram: a new expert system for the formulations of drugs in solid form. In: Petric, V. (Ed.), *Expert Systems for Human, Materials and Automation*. Editorial InTech, Rijeka, Croatia, pp. 17–34. ISBN978-953-307-334-7 <http://www.intechopen.com/books/expert-systems-for-human-materials-and-automation/sedem-diagram-a-new-expert-system-for-the-formulation-of-drugs-in-solid-form>.
- Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Miñarro, M., Tico, J.R., 2011b. Optimization of parameters of the SeDeM diagram expert system: Hausner index (IH) and relative humidity (RH). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 79, 464–472.
- Suñé-Negre, J.M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Tico, J.R., 2014. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM diagram expert system. *Int. J. Pharm.* 470, 15–27.
- Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Tico, J.R., 2008. Application of the SeDeM diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 1029–1039.
- Tadros, T.F., 2005. Role of surfactants in wetting, spreading, and adhesion. In: Tadros, T.F. (Ed.), *Applied Surfactants: Principles and Applications*. Wiley-VCH, Wokingham, pp. 335–396.
- Tian, F., Sandler, N., Aaltonen, J., Lang, C., Saville, D.J., Gordon, K.C., Strachan, C.J., Rantanen, J., Rades, T., 2007. Influence of polymorphic form, morphology, and excipient interactions on the dissolution of carbamazepine compacts. *J. Pharm. Sci.* 96, 584–594.
- Wang, B., Liu, P., Qiao, W., Yang, L., Shao, P., 2009. The influencing factors on hydrogel swelling behaviour. In: Stein, D.B. (Ed.), *Handbook of Hydrogels: Properties, Preparation & Applications*. Nova Science Publishers, Inc., New York, pp. 619–632.
- Wu, S., 1973. Polar and non polar interactions in adhesion. *J. Adhes.* 5, 39–55.
- Zhang, D., Flory, J.H., Panmai, S., Batra, U., Kaufman, M.J., 2002. Wettability of pharmaceutical solids: its measurement and influence on wet granulation. *Physicochem. Eng. Aspects* 206, 547–554.

4.3.1 Resultats addicionals Article 3

4.3.1.1 Microscòpia Confocal

Les següents figures mostren els paràmetres de rugositat dels comprimits i dels comprimits humectats amb aigua de les formulacions 1, 4 i 7. La formulació 4 és la que presenta un major inflament amb l'aigua.

Formulació 1

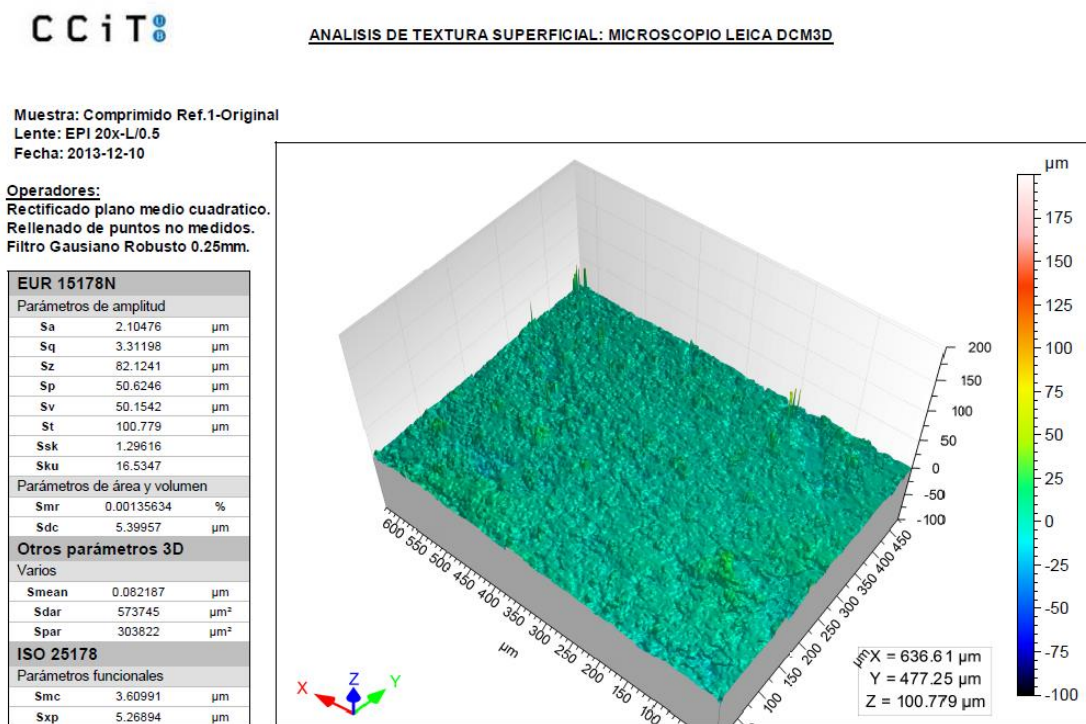


Figura 140. Imatge de la formulació 1 en el microscopi confocal.

Formulació 1 (comprimit humectat)

CCiT

ANÁLISIS DE TEXTURA SUPERFICIAL: MICROSCOPIO LEICA DCM3D

Muestra: Comprimido Ref.1-Agua
Lente: EPI 20x-L/0.5
Fecha: 2013-12-10

Operadores:
Rectificado plano medio cuadrático.
Rellenado de puntos no medidos.
Filtro Gaussiano Robusto 0.25mm.

EUR 15178N		
Parámetros de amplitud		
Sa	14.7976	μm
Sq	23.4644	μm
Sz	240.265	μm
Sp	112.393	μm
Sv	141.941	μm
St	254.335	μm
Ssk	-1.49624	
Sku	8.65291	
Parámetros de área y volumen		
Smr	0.00113028	%
Sdc	25.4593	μm
Otros parámetros 3D		
Varios		
Smean	0.711186	μm
Sdar	34282010	μm ²
Spar	303822	μm ²
ISO 25178		
Parámetros funcionales		
Smc	17.0126	μm
Sxp	69.3277	μm

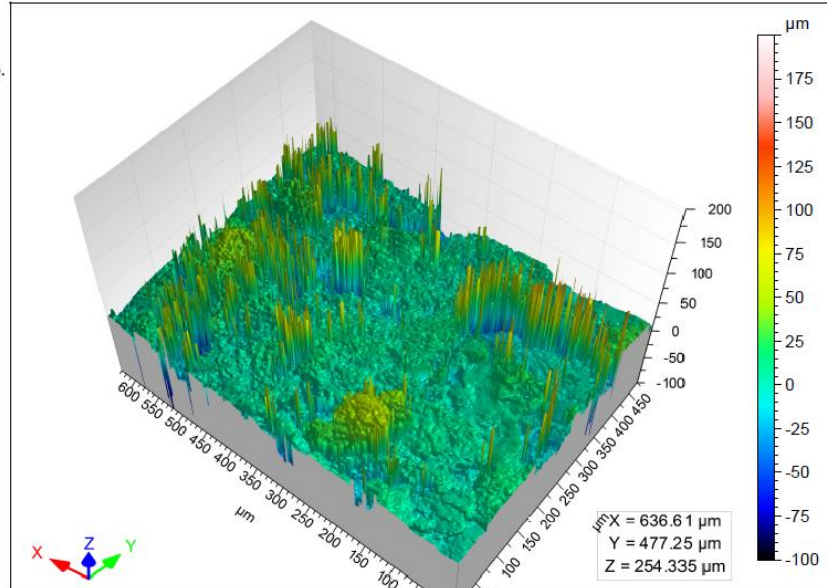


Figura 141. Imatge de la formulació 1 en el microscopi confocal (comprimit humectat).

Formulació 4

CCiT

ANÁLISIS DE TEXTURA SUPERFICIAL: MICROSCOPIO LEICA DCM3D

Muestra: Comprimido Ref.4-Original
Lente: EPI 20x-L/0.5
Fecha: 2013-12-10

Operadores:
Rectificado plano medio cuadrático.
Rellenado de puntos no medidos.
Filtro Gaussiano Robusto 0.25mm.

EUR 15178N		
Parámetros de amplitud		
Sa	2.23038	μm
Sq	3.72555	μm
Sz	140.213	μm
Sp	77.5797	μm
Sv	79.9187	μm
St	157.498	μm
Ssk	-0.731908	
Sku	71.4804	
Parámetros de área y volumen		
Smr	0.00135634	%
Sdc	4.78504	μm
Otros parámetros 3D		
Varios		
Smean	0.0460985	μm
Sdar	999042	μm ²
Spar	303822	μm ²
ISO 25178		
Parámetros funcionales		
Smc	2.98169	μm
Sxp	7.19268	μm

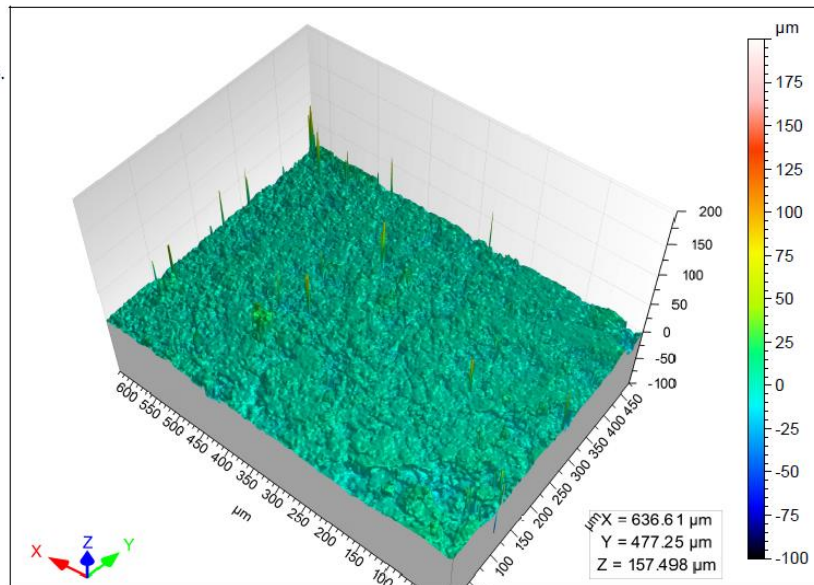


Figura 142. Imatge de la formulació 4 en el microscopi confocal.

Formulació 4 (comprimit humectat)

CCiT

ANÁLISIS DE TEXTURA SUPERFICIAL: MICROSCOPIO LEICA DCM3D

Muestra: Comprímido Ref.4-water
Lente: EPI 20x-L/0.5
Fecha: 2013-12-10

Operadores:
Rectificado plano medio cuadrático.
Rellenado de puntos no medidos.
Filtro Gaussiano Robusto 0.25mm.

EUR 15178N		
Parámetros de amplitud		
Sa	46.3606	μm
Sq	68.6675	μm
Sz	548.164	μm
Sp	266.356	μm
Sv	303.511	μm
St	569.867	μm
Ssk	-0.74789	
Sku	5.47688	
Parámetros de área y volumen		
Smr	0.00135634	%
Sdc	100.057	μm
Otros parámetros 3D		
Varios		
Smean	2.07307	μm
Sdar	458196407	μm ²
Spar	303822	μm ²
ISO 25178		
Parámetros funcionales		
Smc	68.0012	μm
Sxp	189.351	μm

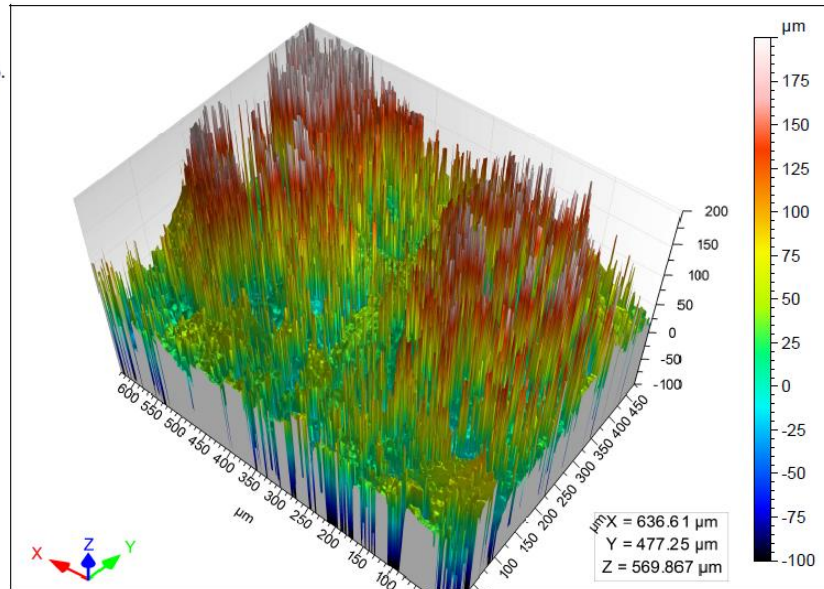


Figura 143. Imatge de la formulació 4 en el microscopi confocal (comprimit humectat).

Formulació 7

CCiT

ANÁLISIS DE TEXTURA SUPERFICIAL: MICROSCOPIO LEICA DCM3D

Muestra: Comprímido Ref.7-Original
Lente: EPI 20x-L/0.5
Fecha: 2013-12-10

Operadores:
Rectificado plano medio cuadrático.
Rellenado de puntos no medidos.
Filtro Gaussiano Robusto 0.25mm.

EUR 15178N		
Parámetros de amplitud		
Sa	5.64121	μm
Sq	8.38659	μm
Sz	85.9677	μm
Sp	52.9591	μm
Sv	42.2731	μm
St	95.2322	μm
Ssk	0.782048	
Sku	6.12969	
Parámetros de área y volumen		
Smr	0.00192163	%
Sdc	14.5422	μm
Otros parámetros 3D		
Varios		
Smean	0.151398	μm
Sdar	1890149	μm ²
Spar	303822	μm ²
ISO 25178		
Parámetros funcionales		
Smc	9.46527	μm
Sxp	15.7963	μm

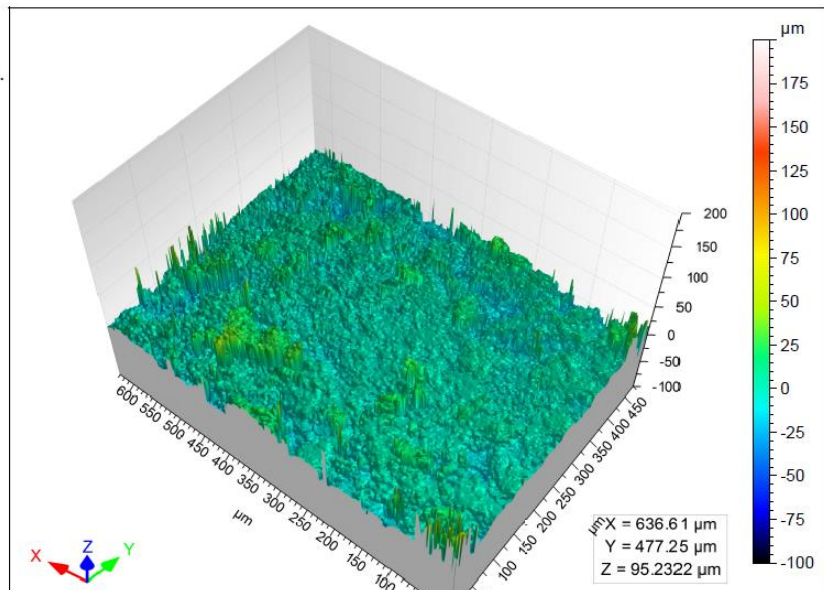


Figura 144. Imatge de la formulació 7 en el microscopi confocal.

Formulació 7 (comprimit humectat)

CCIT

ANÁLISIS DE TEXTURA SUPERFICIAL: MICROSCOPIO LEICA DCM3D

Muestra: Comprimido Ref.7-Water
 Lente: EPI 20x-L0,5
 Fecha: 2013-12-10

Operadores:
 Rectificado plano medio cuadrático.
 Rellenado de puntos no medidos.
 Filtro Gaussiano Robusto 0.25mm.

EUR 15178N		
Parámetros de amplitud		
Sa	24.8205	μm
Sq	38.8212	μm
Sz	307.768	μm
Sp	169.584	μm
Sv	142.3	μm
St	311.884	μm
Ssk	0.503727	
Sku	5.95306	
Parámetros de área y volumen		
Smr	0.000226056	%
Sdc	60.3986	μm
Otros parámetros 3D		
Varios		
Smean	-1.0809	μm
Sdar	171963409	μm ²
Spar	303822	μm ²
ISO 25178		
Parámetros funcionales		
Smc	42.8525	μm
Sxp	86.3034	μm

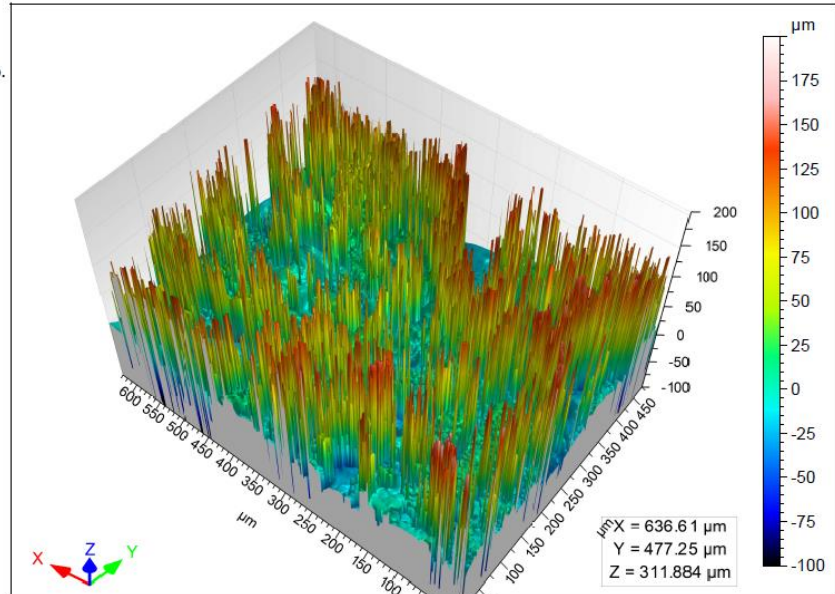


Figura 145. Imatge de la formulació 7 en el microscopi confocal (comprimit humectat).

4.3.1.2 Microscòpia de Força Atòmica (AFM)

La mida dels porus dels comprimits disminueix a mesura que augmenta la concentració d'HPMC K15M i disminueix la concentració d'etilcel·lulosa N100 (veure figura 146).

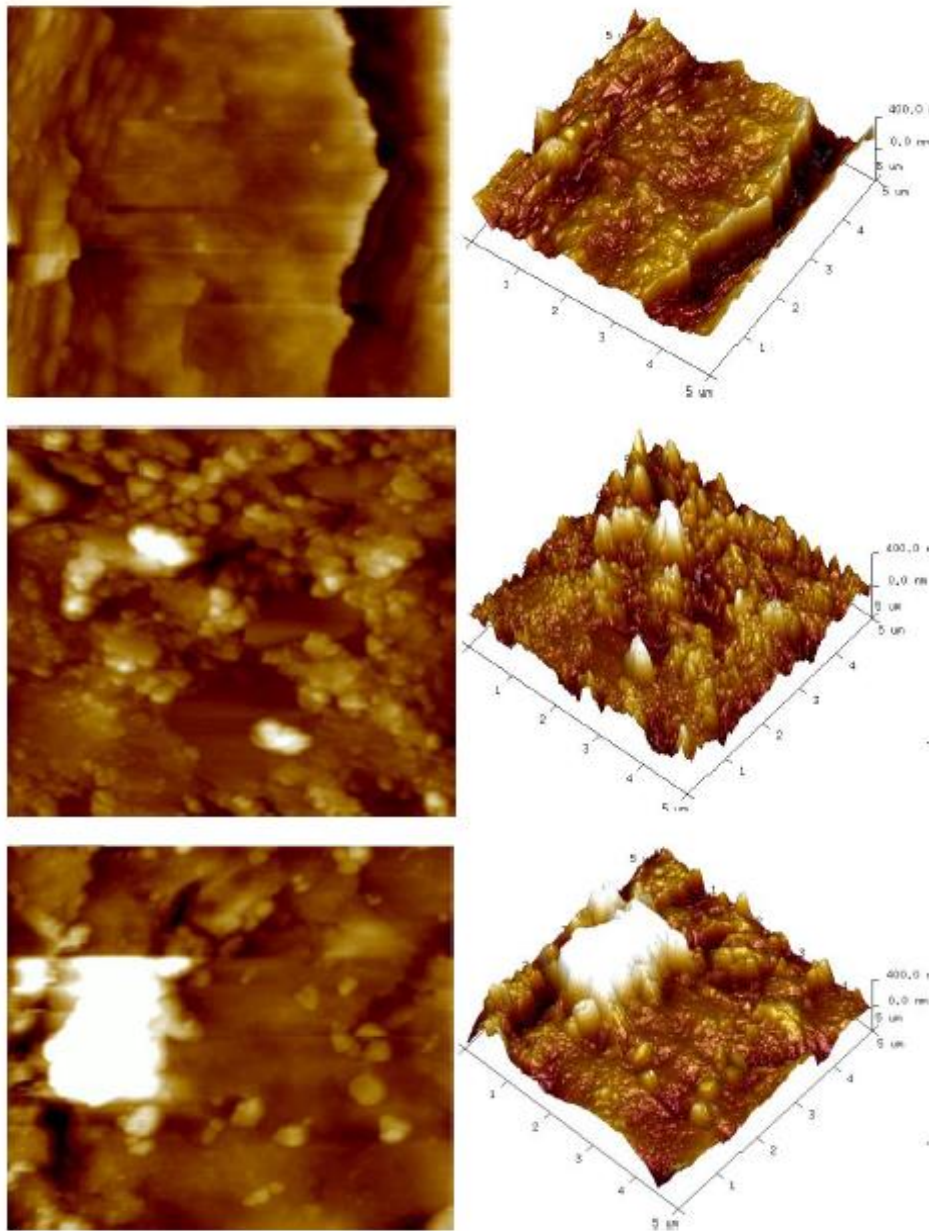


Figura 146. Imatges de la formulació 1 (superior), formulació 4 (centre), i formulació 7 (inferior) en el microscopi de força atòmica (AFM).

4.3.1.3 Angle de Contacte

La humectabilitat disminueix a mesura que augmenta la concentració d'HPMC K15M i disminueix la concentració d'etilcel·lulosa N100 (veure figura 147 i 148).

Aigua

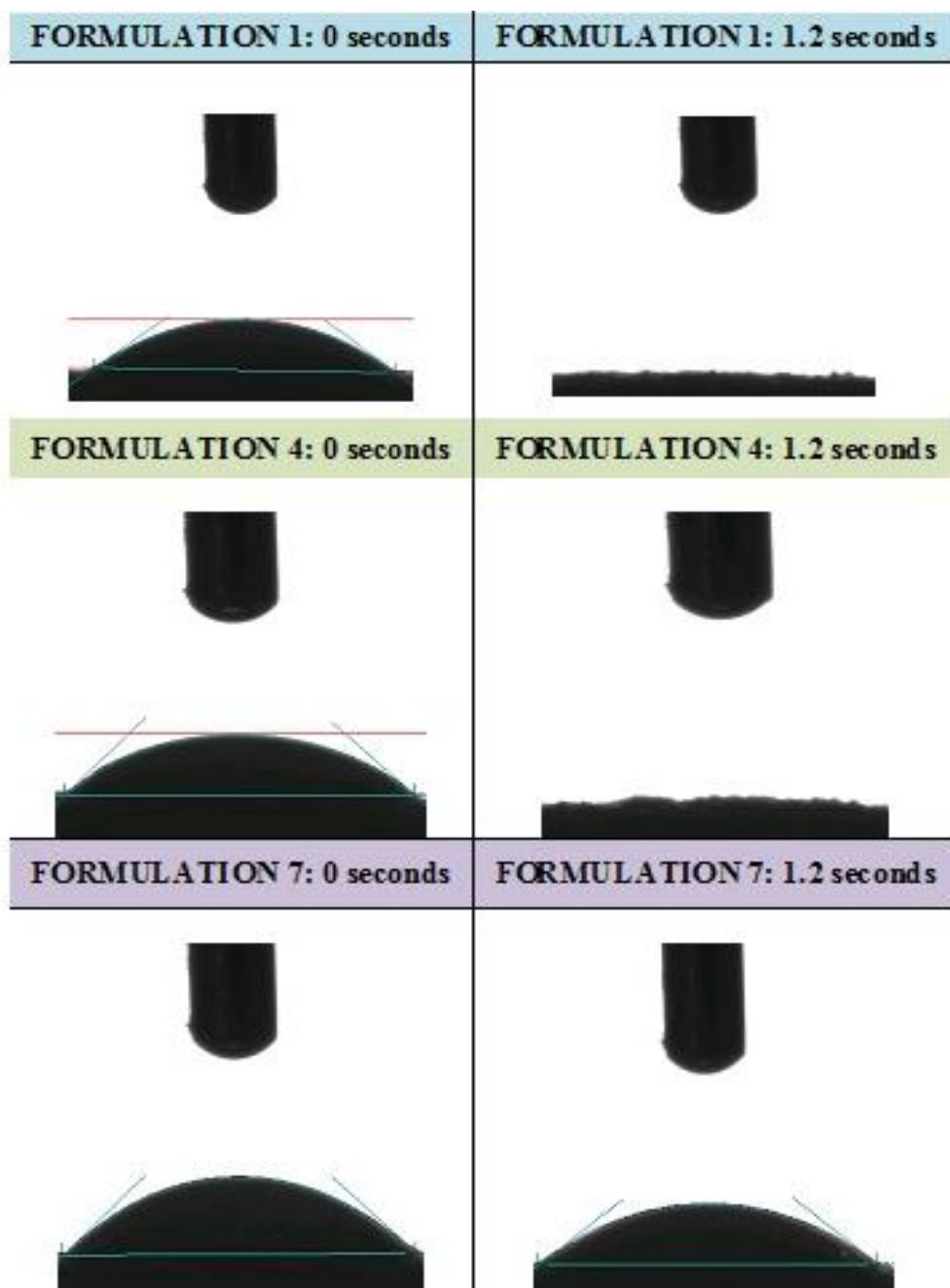


Figura 147. Angles de contacte de les formulacions 1, 4 i 7 amb aigua.

Diiodemetà

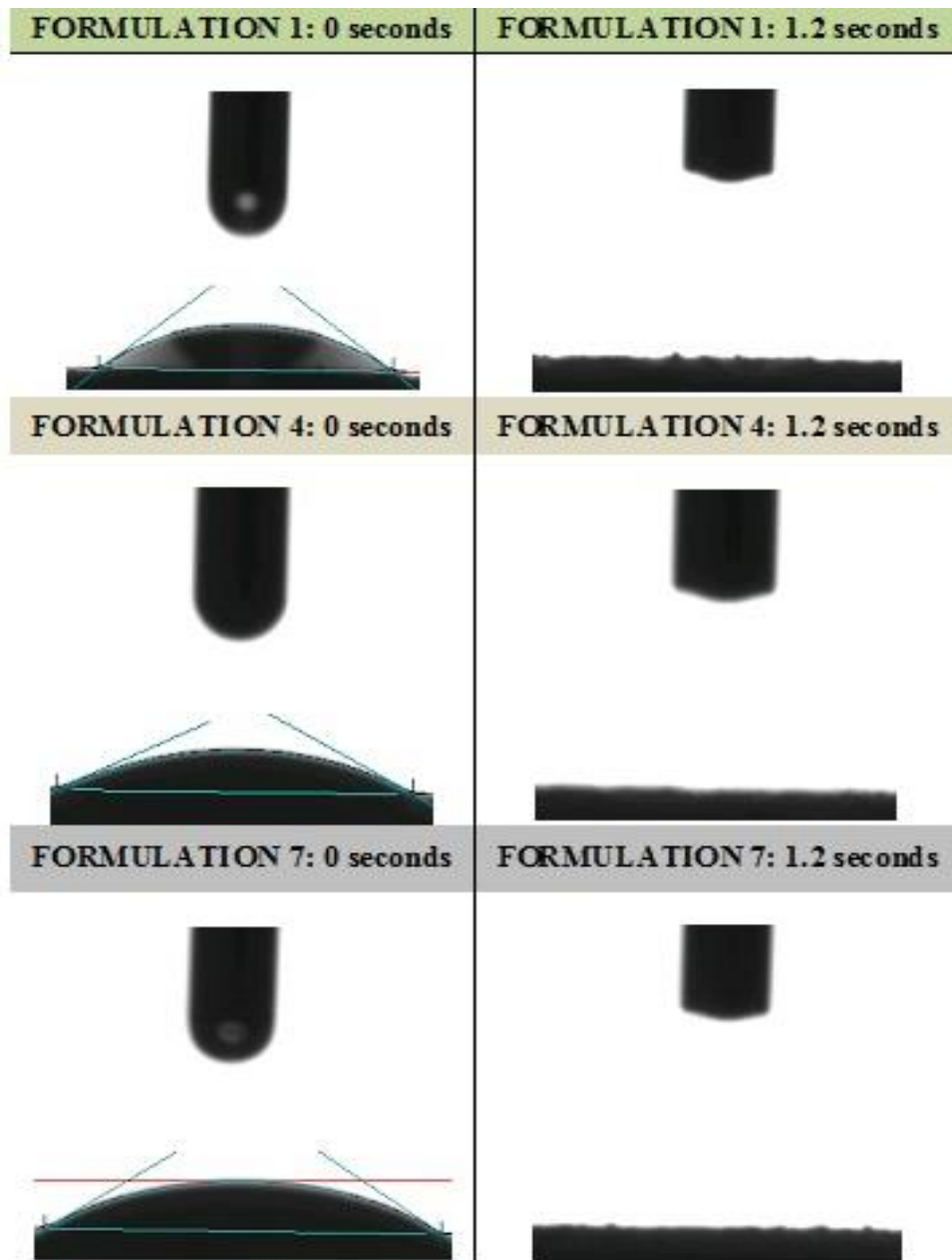


Figura 148. Angles de contacte de les formulacions 1, 4 i 7 amb diiodemetà.

5. DISCUSSIONS

5.1 DESENVOLUPAMENT D'UNA FORMULACIÓ D'ALLIBERACIÓ MODIFICADA PER PRINCIPIS ACTIUS MOLT SOLUBLES EN AIGUA MITJANCANT COMPRESSIÓ DIRECTA

La mitjana del percentatge dissolt d'àcid ascòrbic dels 6 comprimits és del 83,32% als 470 minuts, obtenint una formulació d'alliberació modificada per compressió directa. L'alliberació d'àcid ascòrbic indica que el sistema matricial hidròfil modifica l'alliberació d'un component molt soluble en aigua, per tant, es parteix d'aquesta formulació com a punt de partida pel desenvolupament d'una forma farmacèutica d'alliberació modificada de captopril per compressió directa.

La velocitat d'entrada d'aigua en el sistema és el factor limitant en l'alliberació de principis actius molt solubles en aigua (15), i amb la formulació obtinguda es controla aquesta entrada d'aigua obtenint una alliberació prolongada de principi actiu.

5.2 DESENVOLUPAMENT DEL MÈTODE ANALÍTIC MULTICOMPONENT

La determinació quantitativa simultània de dos o més components presents en la mateixa solució es pot resoldre si les absorbàncies són additives (68).

L'equació de la recta de regressió del captopril obtinguda relacionant la concentració amb la resposta correspon a $Y = 0,037X - 0,005$ a 206 nm i de $Y = 0,000X + 0,001$ a 244 nm, mentre que l'equació de la recta de regressió de l'àcid ascòrbic obtinguda relacionant la concentració amb la resposta correspon a $Y = 0,056X - 0,017$ a 244 nm i a $Y = 0,013X - 0,006$ a 206 nm. El coeficient de determinació (r^2) de l'àcid ascòrbic és de 0,999 tant a 206 nm com a 244 nm, i el coeficient de determinació del captopril és de 0,998 a 206 nm mentre que a 244 nm no presenta absorció a l'ultraviolat.

Els coeficients de variació dels factors de resposta de l'àcid ascòrbic són de 1,9% a 244 nm i de 4,8% a 206 nm. El test estadístic F-Snedecor demostra que no existeixen diferències significatives entre les variàncies dels factors de resposta a 244 nm i a 206 nm amb un nivell de confiança del 95%. El coeficient de variació del factor de resposta del captopril és de 3,9% a 206 nm.

Amb els resultats obtinguts es pot afirmar que el mètode analític és lineal en l'assaig de dissolució, demostrant la capacitat per donar resultats que són directament proporcionals a la concentració de captopril.

La mitjana del percentatge de captopril quantificat en les 12 determinacions en la prova

de l'exactitud és del 98,0% amb un coeficient de variació de 3,4%. Els resultats del test estadístic de Cochran indiquen, amb un nivell de confiança del 95%, que les variàncies són iguals, és a dir, el factor de concentració del captopril i de l'àcid ascòrbic no influeix en la variabilitat dels resultats en la quantificació de captopril. Els resultats del test estadístic *t*-Student indiquen amb un nivell de confiança del 95% que la mitjana obtinguda de 98,0% és estadísticament igual al 100%.

La mitjana del percentatge d'àcid ascòrbic quantificat en les 12 determinacions en l'exactitud és del 101,6% amb un coeficient de variació de 1,3%. Els resultats del test estadístic de Cochran indiquen, amb un nivell de confiança del 95%, que les variàncies són iguals, és a dir, el factor de concentració del captopril i de l'àcid ascòrbic no influeixen en la variabilitat dels resultats en la quantificació d'àcid ascòrbic. Els resultats del test estadístic *t*-Student indiquen amb un nivell de confiança del 95% que la mitjana obtinguda de 101,6% no és estadísticament igual al 100%, no obstant això, el percentatge de discrepància és mínim respecte a 100% (1,6%).

L'estudi de recuperació del captopril en la matriu és correcte i, en conseqüència, la mètode analítica desenvolupada suficientment exacte.

El valor del coeficient de variació en la precisió de les 12 determinacions del captopril és de 3,4%, i de 1,3% per l'àcid ascòrbic, per tant, la mètode analítica és suficientment precisa.

El mètode multicomponent desenvolupat amb l'objectiu de quantificar el captopril en l'assaig de dissolució, compleix els criteris de selectivitat, linealitat, precisió i exactitud en l'interval entre 5-25 µg/ml per l'àcid ascòrbic i 3-25 µg/ml pel captopril.

5.3 ESTUDI DE LES INTERACCIONS CAPTOPRIL - EXCIPIENTS

El registre de DSC de la mescla captopril-àcid ascòrbic 1:1 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu pel que fa a la temperatura de fusió (109,51 °C per la substància sola i 108,50 °C per la mescla), però sí en l'energia endotèrmica utilitzada (120,87 J/g per la substància sola i 39,28 J/g per la mescla). També hi ha canvis en l'àcid ascòrbic, els quals no són significatius en relació a la temperatura de fusió (193,48 °C per la substància sola i 181,67 °C per la mescla), però sí que ho són en relació a l'energia endotèrmica utilitzada (226,09 J/g per la substància sola i 114,55 J/g per la mescla). Aquests canvis són coherents amb l'existència d'un pic addicional exotèrmic en la barreja de tots dos components, el qual reflecteix l'aparició

d'una nova substància química, probablement deguda a l'oxidació de l'àcid ascòrbic. En aquest cas, s'explica l'efecte protector de l'àcid ascòrbic. En conseqüència, la barreja de les dues substàncies en una mateixa formulació no hauria de generar problemes pel que fa a l'estabilitat del producte.

El registre de DSC de la mescla captopril-estearat de magnesi 1:1 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 107,21 °C, 100,21 J/g per la mescla), estant la senyal característica de l'estearat de magnesi minimitzada i desplaçada per solapament amb la senyal generada pel captopril, presentant uns valors en el pic de la barreja que corresponen amb el punt de sub-fusió característic de l'estearat de magnesi. D'altra banda, com es pot comprovar, no es produeix l'aparició de nous pics exotèrmics com a conseqüència de la generació de possibles productes de degradació. En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troben soles. Aquests canvis són característics de fenòmens físics que no indiquen l'existència d'interaccions de caràcter químic, pel que pot afirmar-se que l'excipient analitzat és compatible químicament amb el fàrmac estudiat.

El registre de DSC de la barreja captopril-Avicel® 1:1 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 108,81 °C, 31,20 J / g per la barreja), sent la senyal característica de l'Avicel® totalment normal i equiparable a la que es produeix quan es troba sol (78,07 °C, 91,34 J/g per la substància pura i 69,24 °C, 41,55 J/g quan es tracta de la barreja). En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

El registre de DSC de la barreja captopril-HPMC K15M 1:1 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 108,94 °C, 25,28 J/g per la barreja), sent la senyal característica del HPMC K15M totalment normal i equiparable a la que produeix quan es troba sol (67,94 °C, 81,06 J/g per la substància pura i 66,75 °C, 73,87 J/g quan es tracta de la barreja). En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada que quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions

entre els components.

El registre de DSC de la barreja captopril-talc 1:1 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 109,39 °C, 85,74 J/g per la barreja). No s'aprecia la senyal característica atribuïble al talc tenint en compte que el seu punt de fusió és molt superior a 300 °C, límit màxim considerat en la determinació de DSC realitzada. En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

El registre de DSC de la barreja captopril-sulfat de bari 1:1 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 109,56 °C, 58,93 J/g per la barreja), i no s'aprecia la senyal característica atribuïble al sulfat de bari tenint en compte que el seu punt de fusió és molt superior a 300 °C, límit màxim considerat en la determinació de DSC realitzada. En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

El registre de DSC de la barreja captopril-Aerosil® 1:1 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 110,18 °C, 113,61 J/g per la barreja), i no s'aprecia la senyal característica atribuïble a l'Aerosil® tenint en compte que el seu punt de fusió és molt superior a 300 °C, límit màxim considerat en la determinació de DSC realitzada. En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada que quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

El registre de DSC de la barreja captopril-etilcel·lulosa N100® 1:1 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 108,50 °C, 11,57 J/g per la barreja), sent la senyal característica de l'etilcel·lulosa N100® totalment normal i equiparable a la que produeix quan es troba sol (58,43 °C, 16,58 J/g per a la substància pura i 50,62 °C, 8,53 J/g quan es tracta de la barreja). Els senyals dels pics secundaris de l'etilcel·lulosa (192,89 °C, 4,36 J/g, i 224,06 °C, 1,85 J/g) estan minimitzats en la barreja al trobar-se en menor quantitat respecte a quan es troba sol. En les barreges hi ha una disminució apreciable de

l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada que quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

El registre de DSC de la mescla captopril-àcid ascòrbic 1:2 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu pel que fa a la temperatura de fusió (109,51 °C per la substància sola i 108,11 °C per la barreja), però sí en l'energia endotèrmica utilitzada (120,87 J/g per la substància sola i 23,64 J/g per a la barreja). També hi ha canvis en l'àcid ascòrbic, els quals no són significatius en relació a la temperatura de fusió (193,48 °C per la substància sola i 184,45 °C per la barreja), però sí que ho són en relació a l'energia endotèrmica utilitzada (226,09 J/g per la substància sola i 165,46 J/g per la barreja). Aquests canvis són coherents amb l'existència d'un pic addicional exotèrmic en la barreja de tots dos components, el qual reflecteix l'aparició d'una nova substància química, probablement deguda a l'oxidació de l'àcid ascòrbic. En aquest cas, s'explica l'efecte protector de l'àcid ascòrbic. En conseqüència, la barreja de les dues substàncies en una mateixa formulació no hauria de generar problemes pel que fa a l'estabilitat del producte.

El registre de DSC de la mescla captopril-estearat magnèsic 1:2 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 106,71 °C, 83,74 J/g per la barreja), estant la senyal característica de l'estearat de magnesi minimitzada i desplaçada per solapament amb la generada pel captopril, presentant uns valors en el pic de la barreja que corresponen amb el punt de sub-fusió característic de l'estearat de magnesi. D'altra banda, com es pot comprovar, no es produeix l'aparició de nous pics exotèrmics com a conseqüència de la generació de possibles productes de degradació. En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troben soles. Aquests canvis són característics de fenòmens físics que no indiquen l'existència d'interaccions de caràcter químic, fet que permet afirmar que l'excipient analitzat és compatible químicament amb el fàrmac estudiat.

El registre de DSC de la barreja captopril-Avicel® 1:2 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 108,28 °C, 28,56 J/g per la barreja), sent la senyal característica de l'Avicel® totalment normal i equiparable a la que produeix quan es troba sol (78,07 °C, 91,34 J/g per la substància pura i 68,77 °C, 47,21 J/g quan es tracta de la barreja). En les

barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica al trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components. El registre de DSC de la barreja captopril-HPMC K15M 1:2 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 108,63 °C, 17,41 J/g per la barreja), sent la senyal característica de l'HPMC K15M totalment normal i equiparable a la que produeix quan es troba sol (67,94 °C, 81,06 J/g per la substància pura i 72,90 °C, 89,13 J/g quan es tracta de la barreja). En la barreja l'entalpia corresponent al pic de l'HPMC K15M es manté degut a la quantitat del component en la mescla i al seu baix punt de fusió. En la barreja hi ha una disminució apreciable de l'entalpia corresponent al pic de captopril, la qual és lògica al trobar-se en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troba sol. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

El registre de DSC de la barreja captopril-talc 1:2 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 109,37 °C, 73,77 J/g per la barreja), i no s'aprecia la senyal característica atribuïble al talc tenint en compte que el seu punt de fusió és molt superior a 300 °C, límit màxim considerat en la determinació de DSC realitzada. En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

El registre de DSC de la barreja captopril-sulfat de bari 1:2 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 109,28 °C, 47,59 J/g per la barreja), i no s'aprecia la senyal característica atribuïble al sulfat de bari tenint en compte que el seu punt de fusió és molt superior a 300 °C, límit màxim considerat en la determinació de DSC realitzada. En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

El registre de DSC de la barreja captopril-Aerosil® 1:2 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 109,54 °C, 110,29 J/g per la barreja), i no s'aprecia la senyal característica atribuïble a l'Aerosil® tenint en compte que el seu punt de fusió és molt

superior a 300 °C, límit màxim considerat en la determinació de DSC realitzada. En les barreges hi ha una disminució apreciable de l'entalpia en tots els pics, la qual és lògica pel fet de trobar-se les substàncies en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troben soles. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

El registre de DSC de la barreja captopril-etilcel·lulosa N100® 1:2 no va mostrar alteracions apreciables en el pic característic del principi actiu (109,51 °C, 120,87 J/g per la substància sola i 108,18 °C, 8,90 J/g per la barreja), sent la senyal característica de l'etilcel·lulosa N100® totalment normal i equiparable a la que produeix quan es troba sol (58,43 °C, 16,58 J/g per la substància pura i 49,12 °C, 21,51 J/g quan es tracta de la barreja). Els senyals dels pics secundaris de l'etilcel·lulosa N100® (192,89 °C, 4,36 J/g, i 224,06 °C, 1,85 J/g) estan minimitzats en la barreja al trobar-se en menor quantitat que quan es troba sol. En la barreja, l'entalpia corresponent al pic de l'etilcel·lulosa N100® es manté a causa de la quantitat del component en la mescla i al seu baix punt de fusió. En la barreja hi ha una disminució apreciable de l'entalpia corresponent al pic de captopril, la qual és lògica pel fet de trobar-se en menor quantitat en la barreja analitzada respecte a quan es troba sol. Per tant, no és previsible que hi hagi interaccions entre els components.

Els resultats obtinguts indiquen una interacció química entre el captopril i l'àcid ascòrbic, probablement deguda a l'oxidació de l'àcid ascòrbic. En aquest cas, s'explica l'efecte protector de l'àcid ascòrbic davant del captopril descrit en la bibliografia (29). En conseqüència, la barreja de les dues substàncies en una mateixa formulació no hauria de generar problemes d'estabilitat en el producte. Amb els resultats obtinguts es pot suposar que tots els excipients utilitzats són compatibles amb el captopril.

5.4 DESENVOLUPAMENT GALÈNIC

El coneixement de les propietats fisicoquímiques dels components de la formulació és de vital importància en els estudis de preformulació. La partícula és l'element més important en els estudis de desenvolupament galènic, ja que totes les propietats del producte acabat són conseqüència de les propietats fisicoquímiques de les partícules de les primeres matèries. El diagrama SeDeM és una eina útil per la caracterització galènica dels excipients i dels principis actius per tal de saber si són adequats per compressió directa i per observar el comportament del sistema, com també si és lineal, o

si hi ha interaccions entre els factors. S'ha demostrat l'aplicació del diagrama SeDeM en la construcció d'un espai de disseny en formulacions de compressió directa de captopril, seguint el criteri de la metodologia Quality by Design ICH Q8.

El captopril té uns valors de densitat aparent i compactada que fan possible la tecnologia de compressió directa, ja que representa un 10% p/p en la fórmula. Tanmateix, presenta pobres valors de flux i compressibilitat, per tant, és crític l'ús d'excipients que presentin una bona compressibilitat, com l'Avicel® PH101, etilcel·lulosa N100, i HPMC K15M.

La formulació 1 és la millor formulació per compressió directa amb un valor de radi de 5,80 en el paràmetre Índex de Bona Compressió. No hi ha diferències en la densitat aparent i compactada entre les diferents formulacions. En augmentar el percentatge d'HPMC K15M, el flux de la formulació disminueix. L'HPMC K15M té un percentatge de partícules fines del 51% respecte el 4% de l'etilcel·lulosa N100, de manera que en augmentar l'HPMC K15M hi ha més forces de Van der Waals associades a les partícules inferiors a 50 micres, donant lloc a una cohesió més elevada del producte.

L'HPMC K15M és més higroscòpic i presenta un percentatge d'humitat més elevat que l'etilcel·lulosa N100®, per tant, en augmentar el percentatge d'HPMC K15M també augmenta el percentatge d'humitat i la higroscopicitat de la fórmula.

Les propietats fisicoquímiques de l'HPMC K15M afavoreixen més la compressibilitat de la fórmula, ja que aporta humitat que afavoreix les forces capil·lars entre les partícules, i també augmenta les superfícies de contacte degut a la mida de partícula que presenta, i en conseqüència, augmenta els enllaços entre les partícules donant lloc a comprimits amb dureses més elevades.

5.5 NOVES RELACIONS ENTRE LA TECNOLOGIA FARMACÈUTICA I LA CINÈTICA D'ALLIBERACIÓ

Les equacions cinètiques descrites en aquest capítol han servit per predir el mecanisme d'alliberació del captopril en les 7 formulacions. L'HPMC K15M presenta la capacitat de formar la capa de gel per controlar l'alliberació del captopril quan el percentatge d'HPMC K15M en la formulació és a partir del 10% p/p. Per sota d'aquest llindar, es produeix una erosió del comprimit afavorida per la porositat generada per l'etilcel·lulosa que provoca una alliberació ràpida de captopril. A mesura que augmenta la concentració d'HPMC K15M, disminueix la velocitat de dissolució del captopril. Per sobre del 25% p/p d'HPMC K15M en la formulació, la velocitat de dissolució es manté

constant, fet característic de principis actius molt solubles en aigua (15).

És crític determinar la mida dels porus del comprimit i la mida dels porus de la matriu, ja que depenen de la mida dels porus i de l'exponent n de l'equació de Korsmeyer–Peppas, el mecanisme d'alliberació pot ser predit.

La recerca d'aquest capítol ha tingut en consideració tots els fenòmens fisicoquímics involucrats en l'alliberació modificada de matrius hidròfiles, la relació entre els factors que influeixen en la velocitat de dissolució, i les equacions cinètiques que caracteritzen el sistema. El disseny experimental utilitzat s'ha realitzat segons la metodologia Quality by Design.

El transport del principi actiu en la matriu és un factor clau per aconseguir una velocitat de dissolució òptima. Partint d'aquesta idea, s'ha realitzat una caracterització exhaustiva per conèixer el transport de captopril a través de la matriu hidròfila, caracteritzant els perfils de dissolució, la mida dels porus de la matriu, la dinàmica d'inflament, la formació de la matriu, les equacions cinètiques, i l'anàlisi microscòpica de les matrius de les formulacions. Amb els resultats obtinguts s'ha trobat una nova relació entre la mida dels porus de la matriu amb les desviacions de la llei de Fick.

Tenint en compte els ajustats cinètics i els paràmetres galènics, la formulació més viable i/o preferida per poder fer assaigs farmacocinètics en model animal és la formulació 4, ja que les formulacions 5, 6, i 7 tenen unes propietats de flux pobres i presenten una retenció del captopril en el comprimit massa elevada en l'assaig de dissolució. La formulació 4 és preferible a la formulació 3, ja que a mesura que augmenta la concentració d'hidroxipropilmetilcel·lulosa en la formulació, s'obté una millor correlació *in vitro* – *in vivo* (69).

5.6 DETERMINACIÓ DE L'ESPAI DE CONEIXEMENT (QUALITY BY DESIGN)

La metodologia Quality by Design (ICH Q8) ha estat utilitzada per diferents autors en la recerca del coneixement i en el desenvolupament de formulacions, amb l'objectiu d'establir l'espai de coneixement (70-73).

Existeix una interacció entre l'etilcel·lulosa N100 amb l'HPMC K15M en els primers 180 minuts. Aquesta interacció entre els dos factors disminueix a mesura que transcorre el temps de l'assaig de dissolució.

En el disseny experimental de mesclures utilitzat pel desenvolupament de comprimets

d'alliberació modificada de captopril, s'han obtinguts uns perfils de dissolució que, ajustant-los en el software estadístic Statgraphics Centurion XVI, s'han obtingut uns models matemàtics a 180, 360 i 600 minuts, els quals han permès l'obtenció de l'espai de coneixement per tal d'entendre el sistema.

5.7 NOVES RELACIONS ENTRE LA TECNOLOGIA FARMACÈUTICA I LA QUÍMICA DE SUPERFÍCIE

La determinació de l'energia lliure de superfície en els sistemes matricials hidròfils és molt important per entendre els fenòmens fisicoquímics involucrats en el control de l'alliberació del principi actiu.

L'*spreading coefficient* i la histèresis de l'angle de contacte ens donen informació sobre la relació entre la velocitat de reacció de les interaccions hidrofòbiques de les cadenes de HPMC K15M amb la velocitat de penetració de l'aigua en el comprimit. A major proporció d'HPMC K15M en la formulació provoca que la velocitat de les interaccions hidrofòbiques de les cadenes d'HPMC K15M superi la velocitat de penetració de l'aigua dins el comprimit, per tant, ens indica que l'energia de superfície està relacionada amb la capacitat d'inflament dels comprimits i amb la velocitat de dissolució, ja que l'*spreading coefficient* de l'aigua és directament proporcional a la capacitat d'inflament del comprimits. Quan augmenta l'*spreading coefficient* de la gota d'aigua en el comprimit, augmenta la velocitat de dissolució del captopril.

El captopril és un principi actiu molt soluble en aigua, per tant, l'entrada d'aigua és el fenomen més crític per controlar la velocitat de dissolució.

La formulació 4 és la que presenta la capacitat d'inflament més gran, com s'evidencia en els valors de *swelling ratio* i amb els paràmetres de textura de superfície obtinguts, per tant, l'estudi de *microswelling* proporciona informació rellevant de la capacitat d'inflament, especialment en els primers minuts de dissolució dels comprimits.

S'ha relacionat la rugositat de les formulacions amb la humectabilitat, ja que depenent del valor de l'angle de contacte intrínsec, una possible estratègia seria la modulació de la rugositat de la superfície per assolir un perfil de dissolució òptim.

La superfície dels components juga un paper molt important en molts processos fisicoquímics. L'energia lliure de superfície i les forces polars i apolars de les formulacions 1, 4 i 7, així com els paràmetres *work of adhesion*, *work of cohesion*, *spreading coefficient*, i la histèresis de l'angle de contacte, han estat determinats. El

coneixement d'aquests paràmetres és molt important, ja que pot ser identificat quin dels següents fenòmens és més ràpid: la velocitat de penetració del solvent en el comprimit o la velocitat de les interaccions hidrofòbiques entre les cadenes d'hidroxiopropilmetilcel·lulosa.

S'ha utilitzat una nova metodologia per estudiar l'inflament de les formulacions, la qual es basa en el coneixement dels paràmetres de textura de superfície, i com aquests paràmetres canvien quan una gota d'aigua es diposita en la superfície del comprimit (S_a , S_q , S_{sk} , S_{ku} , S_v , S_p , S_t , S_z , paràmetres de volum, S_{mean} , S_{dar} , S_{par} , i S_{dar}/S_{par}). La morfologia del comprimit també ha estat caracteritzada en l'estat inicial, i com aquesta morfologia canvia després de la transició de l'estat de l'HPMC en contacte amb l'aigua (d'estat cristal·lí a estat gomós).

6. CONCLUSIONS

1. S'ha obtingut una fórmula adient de comprimits matricials hidròfils d'alliberació prolongada de captopril, obtinguda mitjançant compressió directa.
2. S'ha posat a punt una metodologia analítica per espectroscòpia UV multicomponent que permet quantificar de forma lineal, fiable, exacte i reproducible tant el captopril com l'àcid ascòrbic en els assajos de dissolució *in vitro*.
3. El mètode multicomponent desenvolupat per quantificar el captopril és selectiu, lineal, precís i exacte, en els intervals de 5-25 µg/ml per l'àcid ascòrbic i 3-25 µg/ml pel captopril.
4. Tots els excipients proposats pel desenvolupament de la formulació proposada són compatibles amb el captopril.
5. El diagrama SeDeM és una eina útil pel disseny d'experiments i l'aplicació del Quality by Design (QbD) a la investigació i desenvolupament de comprimits, podent-se fer servir els valors del radi de l'Índex de Bona Compressió de les formulacions com atribut crític de qualitat del sistema.
6. Existeix una relació quasi lineal entre el radi de l'Índex de Bona Compressió amb el percentatge d'etilcel·lulosa i d'hidroxiopropilmetilcel·lulosa en les 7 formulacions en el model lineal i en el model arrel quadrada $X - Y^2$.
7. L'etilcel·lulosa N100 afavoreix l'erosió mentre que l'hidroxiopropilmetilcel·lulosa K15M afavoreix la difusió del captopril en la matriu.
8. L'estructura tridimensional de la capa de gel és molt important per modular el mecanisme de transport i la velocitat de dissolució del captopril. A major percentatge d'hidroxiopropilmetilcel·lulosa K15M, menor és la mida dels porus de la matriu, i per tant, la difusió del captopril és a través dels porus de la matriu i a través de les xarxes polimèriques contínues.
9. La distància de difusió és la que determina la velocitat de dissolució i no l'altura de la capa de gel, ja que la tortuositat de la capa de gel i el grau d'entrecruament de la matriu modifiquen la distància de difusió que el captopril ha de superar per assolir el medi de dissolució.
10. El model arrel quadrada- $X:Y$ és el model que millor ajusta els resultats d'alliberació de captopril *in vitro* a partir del comprimit matricial als 180 minuts, mentre que a 360 i 600 minuts, el model que millor ajusta els

resultats és el model lineal.

- 11.** S'ha desenvolupat una nova metodologia per determinar la capacitat d'inflament de les formulacions fent servir la microscòpia confocal basada en el *microswelling*, que consisteix en la determinació dels paràmetres de textura de superfície abans i després de la humectació dels comprimits en aigua.
- 12.** S'han obtingut unes noves relacions entre diferents paràmetres que obren noves vies en la recerca dels sistemes matricials d'alliberació modificada de fàrmacs.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kadin H. Captopril. En Florey K (Ed.), Analytical profiles of drug substances. Academic Press, Inc. London, 1982; 11: 79-137.
- (2) Migdalof BH, Antonaccio MJ, Kinstry DN, Singhvi SM, Lan SJ, Egli P, Kripalani KJ. Captopril: Pharmacology, Metabolism, and Disposition. Drug Metabolism Reviews, 1984; 15: 841-869.
- (3) Feltrin MP, Almeida WP. A synthesis of captopril through a Baylis-Hillman reaction. Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of synthetic organic chemistry, 2003; 33: 1141-1146.
- (4) Fitxa tècnica Capoten® 25 mg y 50 mg, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.
- (5) Rohatagi S, Martin NE, Barret JS. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic modeling in drug development. En Krishna R (Ed.), Applications of Pharmacokinetic Principles in Drug Development. Kluwer Academic / Plenum Publishers. New York, 2004: 529-544.
- (6) Tzeng TB, Fung HL. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic correlations of selected vasodilators. En Derendorf H, Hochhaus G (Eds.), Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation. CRC Press LLC. New York, 1995: 227-239.
- (7) Richer C, Giroux B, Plouin PF, Maarek B, Giudicelli JF. Captopril: pharmacokinetics, antihypertensive and biological effects in hypertensive patients. Br J clin Pharmac, 1984; 17: 243-250.
- (8) European Pharmacopeia, sixth Edition (6.0). Council of Europe. Strasbourg (France), 2008: 1407-1408.
- (9) The United States Pharmacopeia, 37th Rev. (USP 37/ NF 32). United States Pharmacopeia Convention Inc. Rockville, 2014; II: 2490-2491.
- (10) Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, www.medicinescomplete.com. (consultat el Març de 2014).
- (11) <https://www.cas.org/> (consultat el Març de 2014).

- (12) Connors KA, Amidon GL, Stella VJ (Eds.). Captopril. En *Chemical Stability of Pharmaceuticals; A Handbook for Pharmacists*, second edition. Wiley & Sons, Inc. New Jersey, 1986: 284-289.
- (13) Collet J, Moreton C. Forma Farmacéutica oral de liberación modificada. En Aulton ME (Ed.), *La Ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, segunda edición. Elsevier España. Madrid, 2004: 289-305.
- (14) Wen H, Park K. Introduction and overview of oral controlled release formulation design. En Wen H, Park K (Eds.), *Oral controlled release formulation design and drug delivery*. Wiley & Sons, Inc. New Jersey, 2010: 1-21.
- (15) Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao MJ. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of controlled Release*, 2011; 154: 2-19.
- (16) Wen X, Nokhodchi A, Rajabi-Siahboomi A. Oral extended release hydrophilic matrices: Formulation and design. En Wen H, Park K (Eds.), *Oral controlled release formulation design and drug delivery*. Wiley & Sons, Inc. New Jersey, 2010: 89-100.
- (17) Suñé-Negre JM. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. En Suñé-Arbussà JM, Bel Prieto E, *Formación continuada para farmacéuticos de Hospital*. Fundación PROMEDIC. Barcelona, 2002: 27-66.
- (18) Ticó Grau JR. Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificadas. En Faulí Trillo C, *Tratado de Farmacia Galénica*. Luzán 5. Madrid, 1993: 599-602.
- (19) Nur AO, Zhang JS. Recent progress in sustained/controlled oral delivery of captopril: an overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000; 194: 139-146.
- (20) Abramowitz R, Joshi YM, Jain NB. Captopril formulation providing increased duration of activity. US Patent 5158777 (1992).

- (21) Thakur AB, Nemichand BJ. Controlled release formulation and method. US Patent 4738850 (1988).
- (22) Stulzer HK, Silva MA, Fernandes D, Assreuy J. Development of controlled release captopril granules coated with ethylcellulose and methylcellulose by fluid bed dryer. *Drug Delivery*, 2008; 15: 11-18.
- (23) Gohel M, Nagori SA. Fabrication and evaluation of captopril modified release oral formulation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2009; 14: 679-686.
- (24) Ho HO, Wang HY, Sheu MT. The evaluation of granulated excipients as matrix material for controlled delivery of captopril. *Journal of controlled release*, 1997; 49: 243-251.
- (25) Seta Y, Higuchi F, Kawahara Y, Nishimura K, Okada R. Design and preparation of captopril sustained release dosage forms and their biopharmaceutical properties. *Int J Pharm*, 1988; 41: 245–254.
- (26) Deasy PB, Brophy MR, Ecanow B, Joy MM. Effect of ethylcellulose grade and sealant treatments on the production and in vitro release of microencapsulated sodium salicylate. *J Pharm Pharmacol*, 1980; 32: 15–20.
- (27) Singh J, Robinson DH. Controlled release kinetics of captopril from tableted microcapsules. *Drug Dev Ind Pharm*, 1988; 14: 545–560.
- (28) Serajuddin TM, Fakes MG. Sustained release formulation containing captopril and method. US Patent 5433951 (1995).
- (29) Seta Y, Higuchi F, Otsuka T, Kawahara Y, Nishimura K, Okada R, Koike H. Preparation and pharmacological evaluation of captopril sustained-release dosage forms using oily semisolid matrix. *Int J Pharm*, 1988; 41: 255–262.
- (30) Seta Y, Otsuka T, Tokiwa H, Naganuma H, Kawahara Y, Nishimura K, Okada R. Design of captopril sustained-release preparation with oily semisolid matrix intended for use in human subjects. *Int J Pharm*, 1988; 41: 263–269.

(31) Matharu RS, Sanghavi NM. Novel drug delivery system for captopril. *Drug Dev Ind Pharm*, 1992; 18: 1567–1574.

(32) Rahman Z, Mushir A, Khar RK. Design and evaluation of bilayer floating tablets of captopril. *Acta Pharm*, 2006; 56: 49-57.

(33) Patel P, Dand N, Somwanshi A, Kadam VJ, Hirlekar RS. Design and evaluation of a sustained release gastroretentive dosage form of captopril: a technical note. *AAPS PharmSciTech*, 2008; 9: 836-839.

(34) Jimenez MI, Quirino BT, Villafuerte RL. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008; 362: 37-43.

(35) Fischer W, Klokkers K, Oppelt R. Controlled release pharmaceutical preparation comprising an ACE inhibitor as active ingredient. US Patent 6267990 (2001).

(36) Zhang Y, Zhang C. Preparation of compound captopril sustained-release pellets and examination of drug release. *Journal written in Chinese*, 2005; 25: 1044-1045.

(37) Zhang S, Leng G, Xie Y, Quan H. Studies on captopril controlled release pellets and their release process. *Journal written in Chinese*, 1997; 28: 16-18.

(38) Chen X, Huang J, Liu Z. Preparation of captopril sustained release pellets and study of the formulation. *Journal written in Chinese*, 2007; 10: 764-767.

(39) Khan MA, Sastry SV, Vaithiyalingam SR, Agarwal V, Nazzal S, Reddy IK. Captopril gastrointestinal therapeutic system coated with cellulose acetate pseudolatex: evaluation of main effects of several formulation variables. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000; 193: 147-156.

(40) Wilding IR, Davis SS, Bakhshae M, Stevens HN, Sparrow RA, Brennan J. Gastrointestinal transit and systemic absorption of captopril from a pulsed-release formulation. *Pharm Res*, 1992; 9: 654-657.

- (41) Suñé Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, Hernández Pérez C, Ruhí Roura R, García Montoya E, Miñarro Carmona M, Pérez Lozano P, Ticó Grau JR. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Cienc Tecnol Pharm*, 2005; 15: 125-136.
- (42) Pérez Lozano P, Suñé Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García Montoya E, Hernández C, Ruhí R, Ticó JR. A new expert system (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur J Pharm & Biopharm*, 2006; 64: 351-359.
- (43) Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García Montoya E, Ticó JR. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur J Pharm & Biopharm*, 2008; 69: 1029-1039.
- (44) Aguilar J, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Ticó JR. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents-disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. *Eur J Pharm & Biopharm*, 2009; 73: 414-423.
- (45) García Montoya E, Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Miñarro Carmona M, Ticó Grau JR. Metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Farmespaña Industrial*, 2010; enero/febrero: 58-62.
- (46) Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García Montoya E, Miñarro M, Ticó JR. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH). *Eur J Pharm & Biopharm*, 2011; 79: 464-472.

(47) Aguilar Díaz JE, García Montoya E, Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Miñarro M, Ticó JR. Predicting orally disintegrating tablets formulation of ibuprophen tablets: An application of the new SeDeM-ODT expert system. *Eur J Pharm & Biopharm*, 2012; 80: 638-648.

(48) Aguilar Díaz JE, García Montoya E, Pérez Lozano P, Suñé Negre JM, Miñarro M, Ticó JR. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014; 40: 222-236.

(49) Suñé Negre JM, García Montoya E, Pérez Lozano P, Aguilar Díaz JE, Roig Carreras M, Fuster García R, Miñarro Carmona M, Ticó Grau JR. SeDeM Diagram: A New Expert System for the Formulations of drugs in Solid Form. En Petrica Vizureanu (Ed.), *Expert Systems for Human, Materials and Automation*. Editorial InTech. Rijeka (Croatia), 2011: 17-34. ISBN 978-953-307-334-7.

(50) Suñé Negre JM. Aplicación del Diagrama SeDeM y nueva ecuación matemática en el diseño y formulación de comprimidos. En Salazar Macián R (Ed.), *Tertulias tecnológicas con los amigos del profesor Ramon Salazar*. Talleres Gráficos Vigor SA. Barcelona, 2012: 371-394.

(51) Suñé Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, García Montoya E, Pérez Lozano P, Aguilar Díaz JE, Miñarro Carmona M, Ticó Grau JR. SeDeM Diagram: an expert system for preformulation, characterization and optimization of tablets obtained for direct compression. En Aguilar Díaz JE (Ed.), *Formulations tools for pharmaceutical development*. Woodhead Publishing Limited. Cambridge (UK), 2013: 109-135.

(52) Aguilar Díaz JE, García Montoya E, Pérez Lozano P, Suñé Negre JM, Miñarro Carmona M, Ticó Grau JR. New SeDeM expert system: an expert system for formulation of orodispersible tablets obtained by direct compression. En Aguilar Díaz JE (Ed.), *Formulations tools for pharmaceutical development*. Woodhead Publishing Limited. Cambridge (UK), 2013: 137-154.

- (53) Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. ICH Topic Q2(R1). CPMP/ICH/381/95. European Medicines Agency. London (UK), 1995.
- (54) Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci*, 1963; 52: 1145-1149.
- (55) Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm*, 1983; 15: 25-35.
- (56) Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution Profiles. *Eur J Pharm Sci*, 2001; 13: 123-133.
- (57) Peppas NA. Analysis of Fickian and Non-Fickian drug release from Polymers. *Pharm. Acta Helv*, 1985; 60: 110-111.
- (58) Forn MP, Pérez-Cuadrado JA. Validación de métodos de análisis en materias primas y especialidades farmacéuticas. En Monografía de AEFI Validación de Métodos Analíticos. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Barcelona, 2001: 39-135.
- (59) Stulzer HK, Rodrigues PO, Cardoso TM, Matos JSR, Silva MAS. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. *J Thermal analysis and calorimetry*, 2008; 91: 323-328.
- (60) Balasubramaniam A, Panpalia GM. Drug adjuvant interaction study using DSC supported by isothermal method. *Drug Dev Ind Pharm*, 2001; 27: 475-480.
- (61) El-Gazayerly ON. Characterization and evaluation of tenoxicam coprecipitates. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000; 26: 925-930.
- (62) Ford JL, Timmins P. Application of thermal analysis to compatibility studies for solid dosage forms. En Rubinstein MH (Ed.), *Pharmaceutical thermal analysis*. Ellis Horwood. Chichester, 1989: 238-247.

(63) Rowe RC, Sheskey PL, Weller PJ (Eds.). Handbook of pharmaceutical excipients (4^a Ed.). Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Londres, 2003.

(64) O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE (Eds). Index Merck (13^a Ed). Merck, Whitehouse station. New Jersey, 2001.

(65) Kerc J, Srcic S, Urleb U, Kanalec A, Kofler B, Smid-Korbar J. Compatibility study between acetylcysteine and some commonly used tablet excipients. J Pharm Pharmacol, 1992; 44: 515-518.

(66) Malan CEP, Villiers MM, Lötter AP. Evaluation of compatibility of tablet excipients with albendazole and closantel using DSC and HPLC. Drug Dev Ind Pharm, 1997; 23: 533-537.

(67) Wissing S, Craig DQ, Barker SA, Moore WD. An investigation into the use of stepwise isothermal high sensitivity DSC as a means of detecting drug-excipient incompatibility. Int J Pharm, 2000; 199: 141-150.

(68) Valls O. Espectroscopia ultravioleta-visible. En Valls O, Del Castillo B (Eds.), Técnicas instrumentales en farmacia y ciencias de la salud. Ediciones Puros. Barcelona, 1998: 171-172.

(69) Ghimire M, Hodges LA, Band J, O'Mahony B, Mcinnes FJ, Mullen AB, Stevens HN. In-vitro and in-vivo erosion profiles of hidroxipropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets. Journal of Controlled Release, 2010; 147: 70-75.

(70) Huang J, Kaul G, Cai C, Chatlapalli R, Hernandez-Abad P, Ghosh K, Nagi A. Quality by design case study: an integrated multivariate approach to drug product and process development. International Journal of Pharmaceutics, 2009; 382: 23-32.

(71) Kikuchi S, Takayama K. Multivariate statistical approach to optimizing sustained-release tablet formulations containing diltiazem hydrochloride as a model highly water-soluble drug. International Journal of Pharmaceutics, 2010; 386: 149-155.

(72) Tomba E, Facco P, Bezzo F, Barolo M. Latent variable modeling to assist the implementation of quality-by-design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing: a review. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013; 457: 283-297.

(73) Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - a review. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014; 473: 64-72.