

# Desarrollo de una formulación de un hidrogel de alginato de sodio como un sistema de liberación modificada de enalapril para administración por vía oral

Thomas Santiago Falla<sup>1a</sup> y María Angélica Velandia Paris<sup>2b\*</sup>

<sup>1</sup> Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias, Programa de Química Farmacéutica, Bogotá D.C. 110111, Colombia

Correos electrónicos

<sup>a</sup>tfalla@unbosque.edu.co, <sup>b</sup>mvelandiap@unbosque.edu.co.

\* Autor de correspondencia

**Resumen:** La hipertensión arterial, una enfermedad crónica grave, requiriendo tratamientos diarios en donde solo existen en el mercado formas farmacéuticas sólidas. Sin embargo, muchos pacientes tienen dificultades para mantener su tratamiento por la dificultad de deglutir tabletas diariamente. Por este motivo, este estudio se centra en desarrollar un hidrogel de alginato de sodio que incorpore maleato de enalapril, proporcionando así un sistema de liberación modificada. La investigación comenzó con una exhaustiva búsqueda bibliográfica para seleccionar la metodología más adecuada, revisando estudios sobre la obtención y caracterización de hidrogeles de alginato de sodio y sistemas de liberación modificada de maleato de enalapril. Se optó por una metodología basada en el entrecruzamiento iónico con cloruro de calcio para obtener el hidrogel cargado con el fármaco. Se obtuvieron diferentes hidrogeles según las concentraciones de los materiales utilizados con ayuda de un diseño de experimentos factorial utilizando la herramienta R Studio se escogió la formulación adecuada. Los resultados del ensayo de liberación in vitro mostraron que el alginato de sodio permite una liberación controlada del principio activo en el medio intestinal (pH 7). Teniendo una formulación adecuada y presentando un sistema de liberación controlada.

**Palabras clave:** Maleato de Enalapril, Hidrogel, Alginato de sodio, Cloruro de calcio, Liberación modificada, Hipertensión.

## 1. Introducción

La hipertensión arterial es una enfermedad que según la OPS afecta a más del 30% de la población adulta a nivel mundial [1]. Esta enfermedad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares y problemas renales y posible demencia en adultos mayores representando un problema de salud pública significativo [1]. Como es una enfermedad que hasta el día de hoy no tiene una cura, existen una clase

fármacos que ayudan a regular la presión arterial, estos son llamados “medicamentos antihipertensivos”. Existen varios tipos como los IECAS, ARA II, BCC, diuréticos entre otros [2]. Uno de los medicamentos comúnmente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial es el enalapril, este es un profármaco que tiene como mecanismo de acción: inhibir la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) disminuyendo así la presión arterial [3], este medicamento también es utilizado para tratar otras patologías como lo es la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, en el mercado actual solo existen formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata y unos pocos de liberación controlada, estas formas sólidas de liberación inmediata llegan a tener alrededor del 60% de biodisponibilidad [3], debido el pH ácido del medio estomacal, donde parte del principio activo es hidrolizado antes de llegar el medio intestinal donde es metabolizado por las esterasas hepáticas [4].

Es por esto que se propone el desarrollo de un hidrogel de alginato de sodio cargado con maleato de enalapril teniendo una liberación modificada para ser administrado por vía oral con ayuda de un diseño de experimentos factorial que permita el desarrollo y la obtención de la formulación más adecuada del hidrogel, esto gracias a que este diseño permite evaluar de manera simultánea varios factores, permitiendo estudiar las interacciones entre cada uno minimizando la variabilidad experimental [5]. Y buscando la viabilidad del desarrollo del hidrogel de alginato de sodio que permita una liberación controlada del maleato de enalapril, así como tener una posible alternativa que permita aumentar la adherencia al tratamiento [6].

## 2. Resultados

### 2.1. Estudio de preformulación del principio activo y excipientes a usar.

Mediante la búsqueda bibliográfica se buscó determinar la compatibilidad de los materiales que serán usados en la formulación final, mediante la investigación de las propiedades fisicoquímicas del principio activos y sus posibles interacciones con los excipientes, esto con el fin de tener un producto con la mayor estabilidad, menores recursos y menos tiempo [7]. Se analizaron un total de 15 artículos de revisión e investigación, 10 de ellos relacionados con el desarrollo y caracterización de hidrogeles de liberación modificada para administrar por vía oral y 5 relacionado con tabletas de liberación modificada de enalapril. Los resultados mostraron que los polímeros más utilizados son alginato, quitosano, carboximetil celulosa. Se escogieron 2 artículos principales que desarrollaron hidrogeles de alginato de sodio y cloruro de calcio mediante la técnica de entrecruzamiento iónico para incorporar principios activos [7].

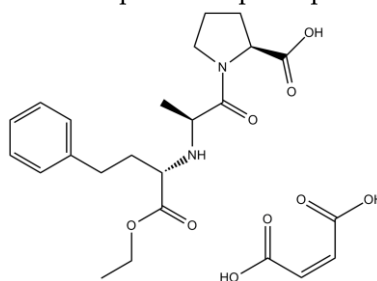


Figura 1. Estructura química del maleato de enalapril

Tabla 1. Información del maleato de enalapril utilizado para la preformulación.

Parámetro	
Peso molecular	492,52 g/mol [6]
Solubilidad en DMSO	23,3 mg/mL [6]

Log P	3,0 [6]
Compatibilidades	El maleato de enalapril llega a ser compatible con los siguientes polímeros: carboximetilcelulosa, quitosano y Alginato de sodio [6].
Estabilidad	El maleato de enalapril es estable en medios acuosos, donde el pH sea ligeramente ácido rangos entre 3 y 5, en estos rangos la hidrólisis y la degradación del enalapril es mínima [6].

El estudio de preformulación del maleato de enalapril mostró que es estable en estado sólido, pero muestra inestabilidad cuando se encuentra en soluciones y en condiciones de estrés como hidrólisis alcalina, ácida, neutra y a temperatura generando productos de degradación, siendo que cuando se encuentra en la condición ácida (pH entre 3 y 5) aumenta su estabilidad en soluciones [8].

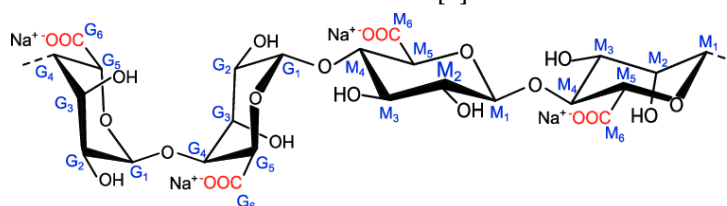


Figura 2. Estructura química del alginato de sodio.

Tabla 2. Información del alginato de sodio utilizado para la preformulación.

Parámetro	
Incompatibilidades	El alginato de sodio llega a ser incompatible con los derivados de la acridina, acetato y nitro de fenilmercurio [9].
Viscosidad	Normalmente, una dispersión al 1% tendrá una viscosidad de 20-400 mPa.s, esto puede variar dependiendo de la temperatura, el pH, la concentración y la presencia de iones metálicos [9].
Información de interés	Un trabajo de investigación titulado "Composite alginate hydrogels: An innovative approach for the controlled release of hydrophobic drugs" de Xu, P., Luo, S., Song, J., Dai, Z., & Li, D. (2010). Donde presentan una metodología para el desarrollo de hidrogeles de alginato de sodio como sistema de liberación controlada para fármacos hidrófobos en microemulsiones. En este trabajo nos dan las pautas de la metodología para la obtención de los hidrogeles.

Por otro lado, se escogió como polímero el alginato ya que por un lado presenta una nula toxicidad, alta biocompatibilidad, fácil manipulación y una alta solubilidad en agua [9]. Las dispersiones de alginato son estables en intervalos de pH entre 5,5 a 10 a temperatura ambiente, pero al aumentar la temperatura o en pH básicos el alginato de sodio sufrirá una despolimerización [9].

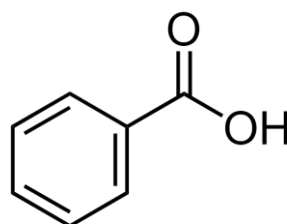


Figura 3. Estructura química del ácido benzoico.

Tabla 3. Información del ácido benzoico.

Parámetro	
Función	Ayuda a mantener el pH ácido en la formulación, ayudando en la estabilidad del maleato de enalapril. El ácido benzoico y sus derivados poseen actividad antimicrobiana al inhibir el metabolismo de los microorganismos y así evitar su replicación. Este compuesto llega a ser más efectivo frente a levaduras y hongos que puedan estar presentes [10].

Se optó por añadir un preservante debido a que el hidrogel en su gran mayoría está compuesto por agua el crecimiento microbiano es inevitable, buscando en el handbook de excipientes se buscó un preservante que mantenga la estabilidad de maleato de enalapril, escogiendo el ácido benzoico [10].

### 2.2 Formulación del hidrogel de alginato de sodio.

En base a los artículos escogidos en la preformulación se realizaron unos ensayos preliminares para fijar las concentraciones a utilizar, en un primer momento se decidió utilizar como concentración máxima un 5% pero al realizar este ensayo el hidrogel era muy viscoso e imposible de ser administrado por vía oral, es por esto que se decidió bajar la concentración de 2.5% donde se obtuvieron hidrogeles más manejables. Se utilizaron las concentraciones de cloruro de calcio que fueron utilizadas en los artículos [11], en el caso del ácido benzoico las concentraciones fueron extraídas del handbook de excipientes en donde dice que la concentración máxima y mínima para soluciones orales va de 0,001%-0,1%. Cabe resaltar que estas concentraciones fueron adaptadas del handbook de excipientes y unos de los artículos seleccionados, cabe resaltar que los niveles altos escogidos están marcados con un "+" y los niveles bajos están marcados con "-".

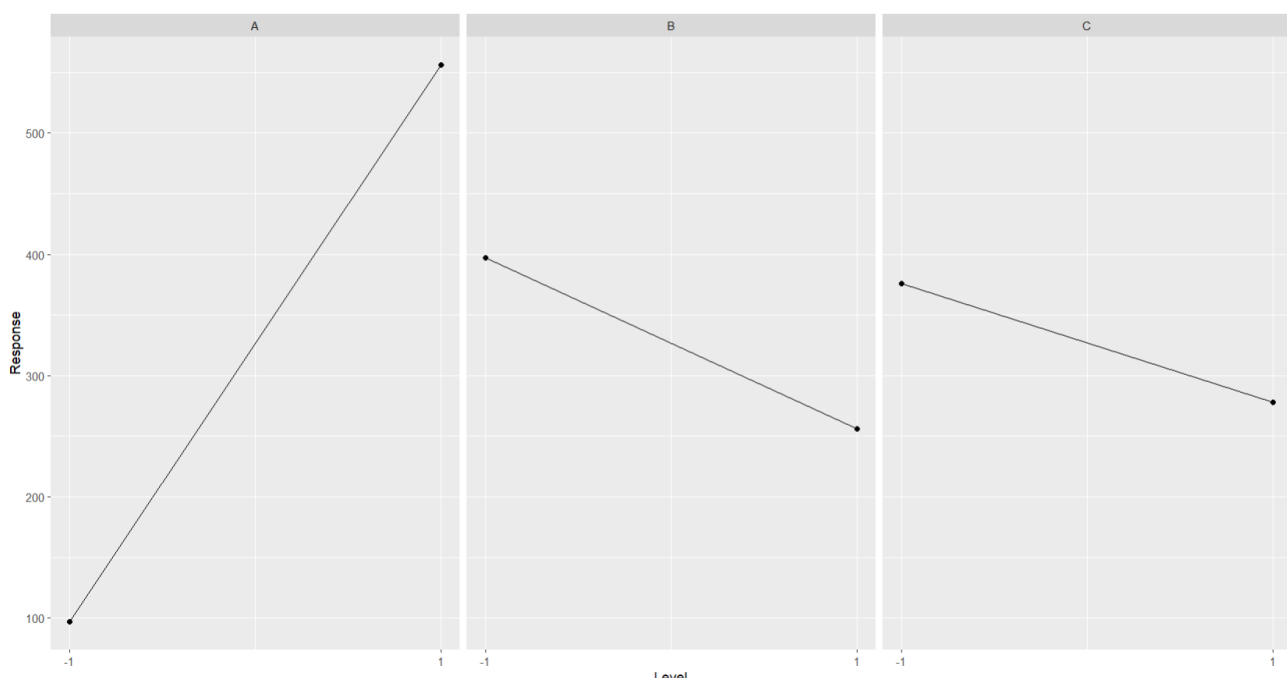
Tabla 4. Diseño de experimentos factorial 2<sup>3</sup>

#	Alginato de sodio. (%p/v)	Cloruro de calcio. (%p/v)	Ácido benzoico. (%p/v)	Orden de realización
1	2,5% (+)	1% (-)	0.1%(+)	7
2	1% (-)	3,6 % (+)	0,001 % (-)	5
3	2,5% (+)	3,6 % (+)	0,001 % (-)	1
4	1% (-)	3,6 % (+)	0,001 % (-)	2
5	2,5% (+)	1% (-)	0,1% (+)	8

6	1% (-)	1% (-)	0,1% (+)	4
7	1% (-)	1% (-)	0,1% (+)	6
8	1%(-)	3.6 %(3,6)	0,1% (+)	3

116  
117  
118  
119  
120

**Figura 4.** Efectos principales que influyen formulación del hidrogel



121  
122

Finalmente, con ayuda del diseño de experimentos factorial utilizado en Estudio se llevo acabo la asignación de numeros de experimentos y el orden de realización de cada ensayo de manera aleatoria. Despues de tener estos datos se procedio a establecer los factores principales que afectan al hidrogel de alginato de sodio, siendo el A) la concentración de alginato de sodio, B) Concentración de cloruro de calcio y C) cocentración de ácido benzoico.

123  
124  
125  
126  
127  
128  
129

### 2.3. Caracterización del hidrogel de alginato de sodio.

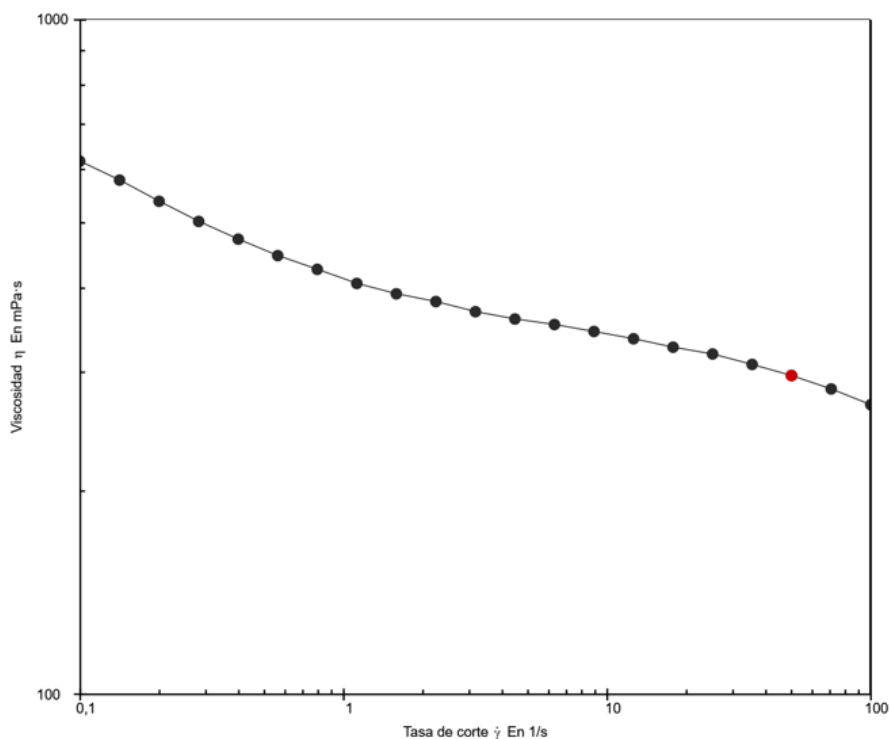
#### 2.3.1. Reología.

Para saber como se comportaban las formulaciones de los hidrogeles se procedio a realizar un ensayo de viscosidad. En las formulaciones donde se tenía alginato de sodio al 1% y cloruro de calcio al 2%, se observó que el hidrogel tenía un buen flujo y sin la formación de cúmulos en el hidrogel, esta formulación presenta una viscosidad aproximada de 206 mPa.s lo que podría llegar a ser la adecuada ya que si se quiere administrar un hidrogel por vía oral, primero tenía que tener una viscosidad entre 100 mPa.s y 300 mPa.s lo que sería equivalente a un jarabe ligero [12], como se puede observar en la figura 7, se utilizó un producto del mercado de referencia (gaviscon) que contenía alginato de sodio, bicarbonato de sodio y de carbonato de calcio dando una viscosidad de 209 mPa.s no estando tan alejado del hidrogel. Sin embargo las formulaciones donde se tenía una alta concentraciones de alginato de sodio (2,5%) y/o cloruro de calcio al (3,6%) presentaron un aumento en la viscosidad siendo bastante variada llegando a tener viscosidades de 90

130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143

mPa.s y 2000 mPa.s. (estos resultados pueden verse con mas detenimiento en el apendice 1)

**Figura 5.** Ensayo de viscosidad de la formulación escogida del hidrogel de alginato de sodio sin cargar. Viscosidad :296,99 mPa.s.



**Figura 6.** Ensayo de viscosidad de la formulación escogida del hidrogel de alginato de sodio cargado con maelato de enalapril. Viscosidad 208,6 mPa.s.

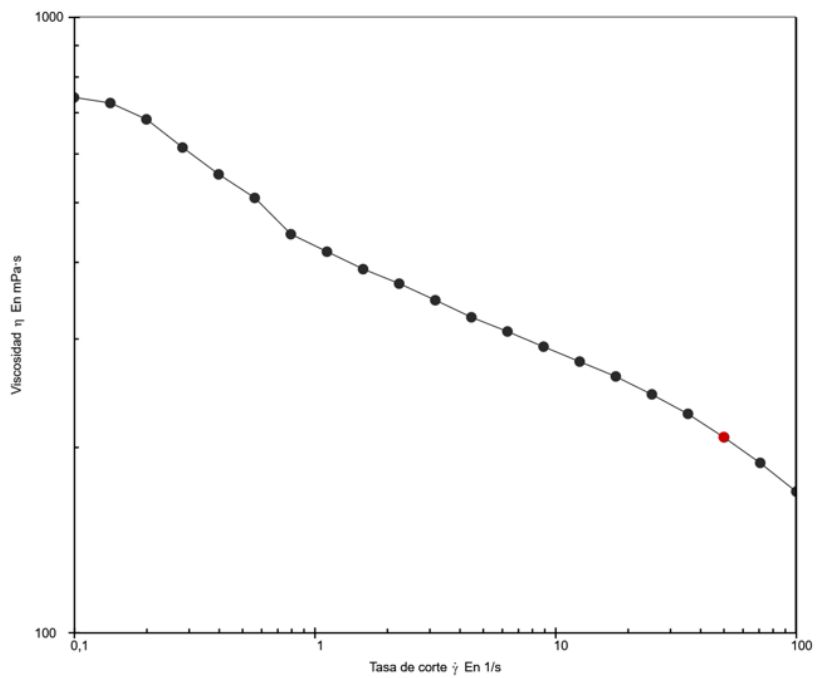
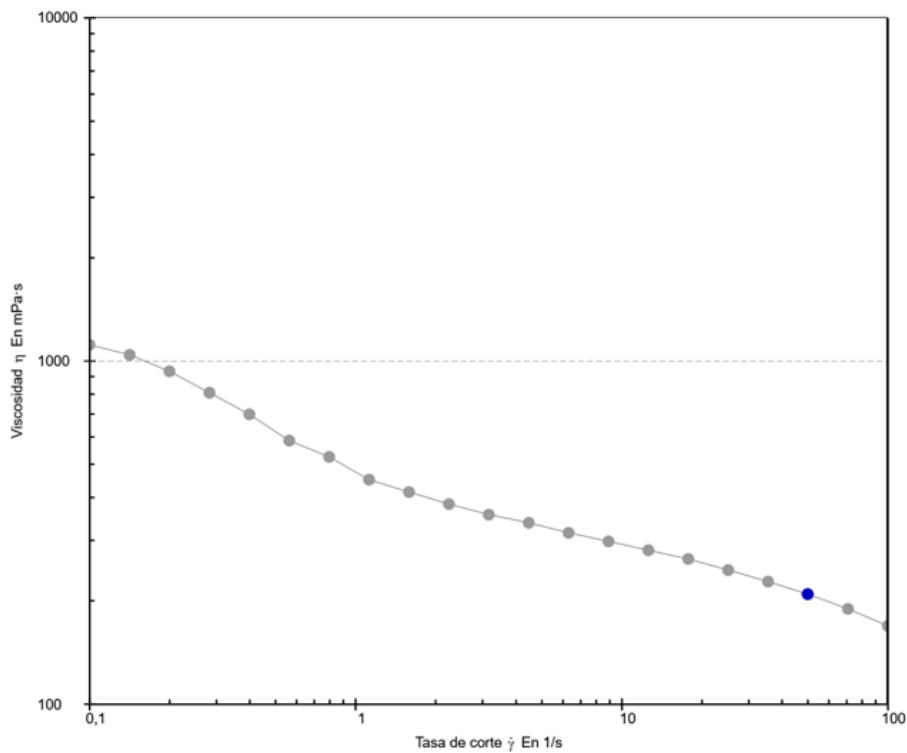


Figura 7. Ensayo de viscosidad del producto comercial utilizado como referencia.  
Viscosidad:209,54 mPa.s



2.3.2. Ensayo de liberación *in vitro*.

157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164

165  
166  
167

En la liberación in- vitro se dejó el hidrogel en las condiciones que decía la metodología, donde se pudo ver que a medida que pasaba el tiempo y se re colectaba muestras la absorbancia aumentaba.

Figura 8. Curva de calibración de maleato de enalapril a pH 7,0.

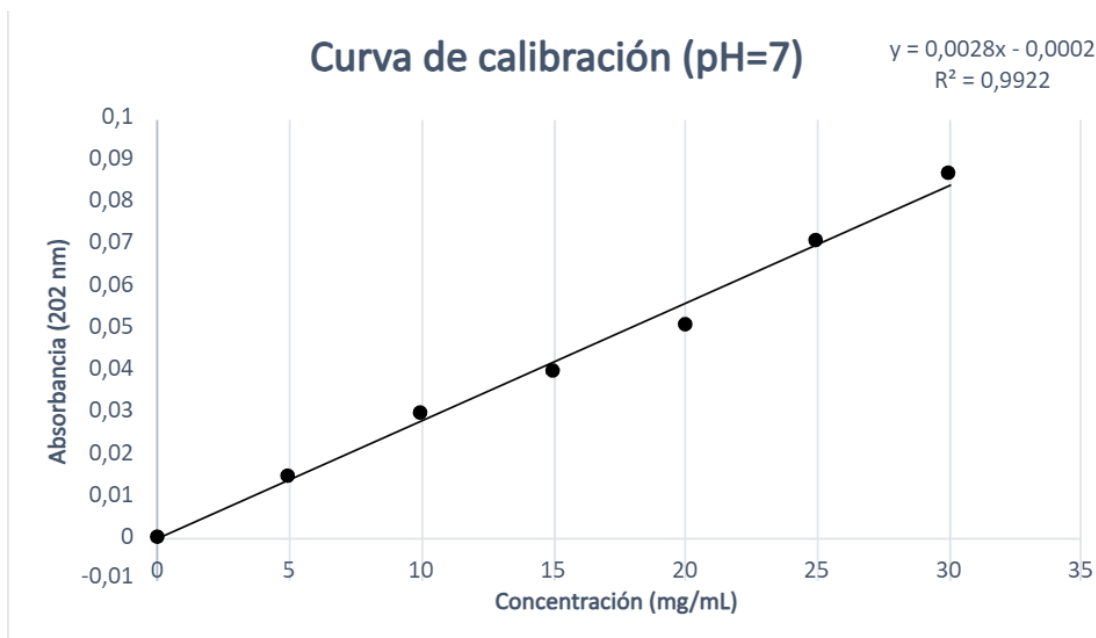
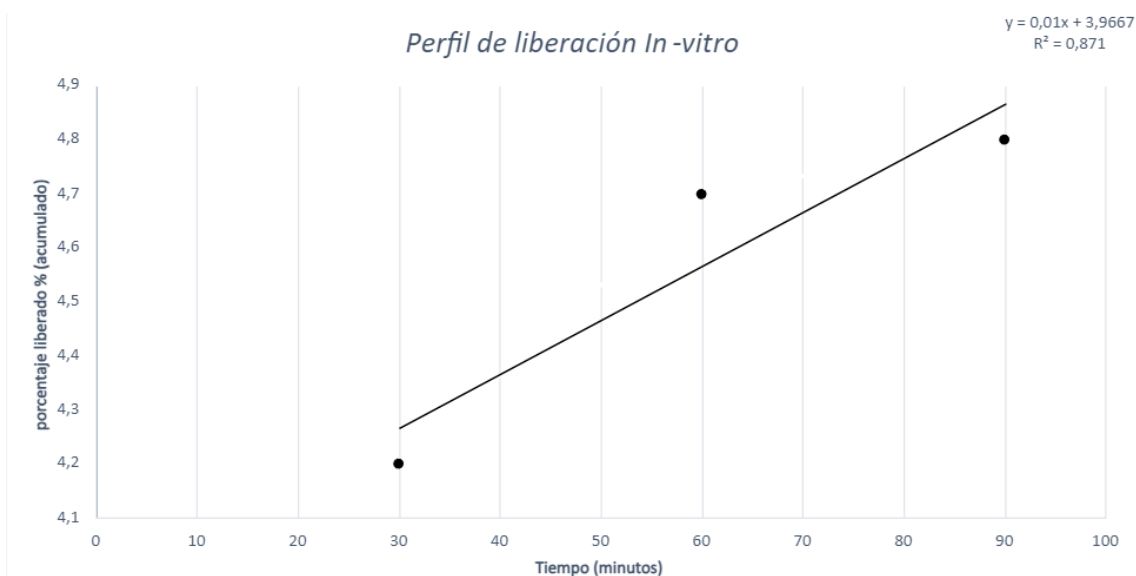


Figura 9. Perfil de liberación in-vitro



### 3. Discusión

Con el fin de fundamentar la investigación se empezó desarrollando una revisión bibliográfica para determinar la pre-formulación necesaria para desarrollar la formulación del hidrogel. Como se puede ver en la tabla 1 existen varios polímeros que son compatibles con el principio activo pero se excluyó la carboximetil celulosa (CMC) ya que los hidrogeles formados por CMC no eran tan podrían ser menos resistentes y con menor capacidad



de hinchamiento en comparación a los que tienen alginato de sodio entrecruzados con cloruro de calcio [13], y el quitosano porque es insoluble en agua y este material es obtenido a partir de la desacetilación de la quitina, un compuesto derivado de insectos, crustáceos y hongos, lo que puede generar reacciones de hipersensibilidad a personas que sean alérgicas a los mariscos [13]. Como agente entrecruzante se utilizó cloruro de calcio gracias a que la sal de calcio al proporcionar sus iones  $\text{Ca}^{2+}$ , estos se unen a los grupos carboxilos presentes en las cadenas del alginato de sodio, formando una interacción con las cadenas poliméricas formando una estructura tridimensional que le confiere al hidrogel estabilidad, capacidad de retener agua y la capacidad liberar sustancias de manera controlada [14] y finalmente, como el todo el sistema se encuentra en un ambiente acuoso se decidió agregar un preservante como el ácido benzoico que ayuda a mantener la estabilidad microbiológica del hidrogel y del maleato de enalapril gracias a su pH ácido, por otra parte evitando la generación de posibles microorganismos patógenos que puedan ocasionar daño al paciente [15].

Se decidió hacer un diseño de experimentos factorial, debido a que en este diseño se pueden combinar todos los niveles de cada uno de los factores para poder realizar todas las posibles variantes como se puede ver en la tabla 4 [16]. Las concentraciones de alginato de sodio se decidieron escoger 1% y 2.5% porque, las dispersiones de alginato de sodio al 1% presentan una viscosidad entre 200 y 4000 mPa.s, así mismo, el alginato por sí es muy mucho adhesivo, por lo que altas concentraciones de este polímero dificultaría ser administrado por vía oral [17], lo mismo ocurre con el cloruro de calcio, en altas concentraciones la sal de calcio forma una gelificación más rígida [17] y en el caso del ácido benzoico, se utiliza en muy bajas concentraciones para evitar posibles intoxicaciones y desequilibrios ácido-base en el organismo [18]. Gracias a los resultados de R studio se pudo conocer el efecto más importante a tener en cuenta en la formulación, como se puede ver en la figura 4, se refiere a la concentración de alginato de sodio esto debido a que en sí la matriz polimérica le otorga al sistema estabilidad física y protección. Llegado a la respuesta de que la formulación más adecuada para la elaboración del hidrogel es la que posea un valor bajo de alginato de sodio, un valor alto en cloruro de calcio y uno alto en el ácido benzoico.

Las variaciones en los ensayos de viscosidad pueden deberse a varios factores, uno de ellos es la formación de cúmulos que se dan por 1) una alta concentración en ya sea en el alginato o en el cloruro de calcio 2) por una mala agitación a la hora de añadir las gotas de cloruro de calcio en la dispersión de alginato de sodio. Otros factores que pueden afectar la viscosidad de esta clase de hidrogeles son el estrés mecánico, a mayor estrés mecánico la viscosidad ira disminuyendo esto debido a que los fluidos de alginato de sodio pueden presentar un comportamiento de fluido no newtoniano pseudoplástico, es decir su viscosidad disminuye al aumentar la velocidad de corte [19] o un comportamiento tixotrópico, en el cual la viscosidad varía con el tiempo a una velocidad de agitación constante [19]. Gracias a el diseño de experimentos factorial se pudo llegar a la respuesta de que el factor que más influía en la formulación era la concentración de alginato de sodio, por lo que la concentración de 1% era la más adecuada por su parecido al producto comercial utilizado como referencia. Si bien se puede ver un cambio en la viscosidad cuando se tiene el hidrogel vacío y cargado pasando de 296,99 en la figura 4 a 206,06 pero un comportamiento en común que tienen en común es que la viscosidad disminuya a medida que el esfuerzo de corte aumenta por lo que se considera que el hidrogel obtenido de manera experimental es un fluido no newtoniano de tipo pseudoplástico

Para el ensayo de liberación in vitro se utilizaron condiciones que buscaban simular el ambiente intestinal, como su pH, temperatura y la motilidad que poseen los órganos humanos, ya que el alginato es un polímero sensible a los cambios de pH, se encoge en medios ácidos, pero se hincha más en presencia de pH básicos [20], debido a una expansión

de los grupos carboxilato iónicos presentes en el alginato [20]. Viendo como en la figura 8 a medida que pasaba el tiempo el porcentaje de liberación del fármaco iba aumentando, presentando un sistema de liberación retardada permitiendo una mejoría en el perfil farmacocinético del maleato de enalapril, disminuyendo los efectos adversos y aumentando la biodisponibilidad de manera teórica [20].

#### 4. Materiales y métodos

##### 4.1. Materiales

Alginato de sodio, cloruro de calcio, maleato de enalapril, ácido benzoico, agua destilada, Buffer de fosfatos pH: 7,0 Proporcionados por la Universidad El Bosque

Los equipos utilizados fueron: Reometro modular de Anton Paar modelo MCR 72/92, Balanza analítica Ohaus, Plancha de calentamiento marca thermo scientific, espectrofotómetro UV-VIS thermo scientific.

Software empleados: RStudio versión 2023.12.1+402

##### 4.2. Preformulación

Para la elaboración de la preformulación inicio con una revisión bibliográfica con el fin de determinar la estabilidad y posibles interacciones que pueda tener el principio activo con los excipientes a utilizar mediante las características fisicoquímicas. Para a posterior elaboración de una búsqueda de información donde se discutieron artículos de revisión y de investigación basados en el desarrollo de hidrogeles de alginato de sodio como un sistema de liberación modificada y por otra parte sistemas ya existentes de liberación modificada de enalapril. La búsqueda de estos artículos se llevó a cabo en distintas bases de datos, tales como ScienceDirect, Pubmed y el repositorio web de la Universidad El Bosque. Para obtener resultados más precisos en las bases de datos mencionadas anteriormente se utilizó la siguiente ecuación de búsqueda: Alginate hydrogels AND modified release system. En la búsqueda se incluyeron artículos tanto en español como en inglés que no tenga más de 10 años de publicación y estén relacionados con el desarrollo o estudios de hidrogeles de alginato como sistemas de liberación modificada de fármacos por vía oral y el enalapril. Con respecto al contenido de estos artículos se incluyeron aquellos que abarcaban metodologías, técnicas y caracterización de los hidrogeles con el fin de conocer si el contenido de los artículos estaba relacionado con este estudio.

##### 4.3 Planteamiento de diseños de experimentos factorial.

Se desarrolló un diseño de experimentos factorial de 3 factores a 2 niveles ( $2^3$ ) mediante el uso del programa R studio, en donde se incorporaron tres variables independientes para evaluar (concentración de alginato de sodio, concentración de cloruro de calcio y concentración de ácido benzoico). Para todas las variables se establecieron valores de concentración en porcentaje (%) en dos niveles, alto y bajo, donde alto hace referencia en el caso del alginato de sodio a un 2,5% y bajo a 1%, cloruro de calcio a un 3.60% y bajo a 1% y ácido benzoico alto a 0.1% y bajo a 0,001%. De igual manera, se introdujo una aleatorización de experimentos para obtener el orden de realización de estos y se generaron 3 réplicas. Gracias a este diseño se obtuvieron un total de 8 experimentos como se puede observar en la tabla 3

##### 4.4. Obtención de los hidrogeles de alginato de sodio cargados con maleato de enalapril.

Los hidrogeles se obtuvieron mediante entrecruzamiento químico. Para obtener los hidrogeles vacíos se preparó una dispersión de alginato de sodio, y otra de cloruro de calcio en sus respectivas concentraciones [21]. En el caso de los hidrogeles cargados se empezó preparando una solución de maleato de enalapril, disolviendo 20 mg de principio activo en suficiente agua destilada para que se disolviera a temperatura ambiente [21]. A esta solución se le añadió el alginato de sodio en sus respectivas concentraciones y con ayuda de una pipeta pasteur, se le añadió gota a gota el cloruro de calcio mientras se agitaba de manera constante con ayuda de un agitador magnético a unos 900 rpm [21].

#### 4.5. Reología

Las características reológicas se midieron utilizando un reómetro oscilatorio y rotativo de Anton Paar. Los geles se caracterizarán dentro de una geometría de medición de plato-plato, una temperatura de 25 °C y con un GAP de 1 mm [22]. Se caracterizaron mediante la determinación del perfil de viscosidades del hidrogel cargado, vacío, el producto comercial, con el fin de estimar el efecto del enalapril en la formulación y comparar el producto final que se desea tener [22].

Con base en un patrón previamente establecido, se prepararon tres tipos de hidrogeles de alginato: i) un grupo sin fármaco como control; ii) el fármaco en diferentes concentraciones (30 mg/ml, 20 mg/ml, 15 mg/ml, 10 mg/ml y 5 mg/ml); iii) el hidrogel cargado con el fármaco. Se replicaron estas preparaciones para obtener resultados representativos, y las concentraciones del fármaco se calcularon utilizando la curva de calibración correspondiente [22].

#### 4.6. Ensayo de liberación *in vitro*.

Se inició la medición de la liberación del enalapril mediante la adición de 15 mL de buffer de fosfatos con un pH de 7,0. Posteriormente, las muestras fueron sometidas a calentamiento en un baño maría a 37 °C con una agitación constante de 200 rpm. Durante cada intervalo de tiempo de 30 minutos, en un lapso total de 1 hora y media, se extrajeron 3 mL del medio circundante y se reemplazaron con la misma cantidad de buffer fresco [18]. Las muestras resultantes fueron analizadas en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 202 nm para medir la concentración del enalapril liberado [22].

### 5. Conclusión

Gracias a la preformulación logró la selección de excipientes compatibles con el principio activo, la técnica de elaboración de los hidrogeles de alginato que ayudó a obtener la formulación adecuada.

Los experimentos más viables para obtención de hidrogeles de alginato de sodio cargados con maleato de enalapril fueron las que se prepararon con una concentración de alginato de sodio al 1% y cloruro de calcio al 3,6 %.

Los ensayos de viscosidad y liberación *in-vitro* permitieron dar un acercamiento a que el hidrogel de alginato de sodio puede ser administrado por vía oral por su baja viscosidad y tener un perfil de liberación modificada.

### 6. Recomendaciones.

Teniendo en cuenta que la investigación que se realizó fue un pequeño aporte a la formulación del hidrogel de alginato de sodio cargado con maleato de enalapril de liberación controlada para ser administrada por vía oral, se recomienda realizar un perfil de liberación más prolongado, teniendo varios tiempos de toma de muestras para obtener una curva más detallada y preciso. de otra manera, realizar un estudio de estabilidad a largo y corto plazo para evaluar hasta qué punto se podría el maleato de enalapril es estable cuando se encuentre en la matriz polimérica del hidrogel.

## 7. Apéndices

### Apéndice A. Resultados de reología de los hidrogeles y ensayo de liberación in vitro

[Resultados hidrogel alginato.xlsx](#)

**Financiamiento:** Esta investigación fue financiada por María Angelica Velandia Paris con materiales que tenia de tesis anteriores.

---

**Consideraciones éticas:** N/A

---

**Disponibilidad de datos:** N/A

---

**Agradecimientos:** En primer lugar, a mi familia por el apoyo incondicional que me brindaron a lo largo de toda la carrera a mi pareja por estar en esos momentos críticos, a mi tutora Angelica Velandia por aceptarme y guiarme en este último tramo de mi carrera y por último a la Universidad El Bosque por brindarme todo lo necesario para culminar este trabajo de grado.

---

## Referencias.

- [1]. Hipertensión. OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>, 2024.
- [2]. Enalapril: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00584>, 2024
- [3]. Gomez HJ, Cirillo VJ, Irvin JD. Enalapril: a review of human pharmacology. *Drugs*. 1985;30 Suppl 1:13-24. doi: 10.2165/00003495-198500301-00004. PMID: 2994984.
- [4]. Davies, R. O., Gomez, H. J., Irvin, J. D., & Walker, J. F. An overview of the clinical pharmacology of enalapril. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 18(S2), 215S-229S, 1984.
- [5]. Fernández Bao, S. Diseño de experimentos: Diseño factorial (Master's thesis, Universitat Politècnica de Catalunya), 2020
- [6]. Patchett, A. A. The chemistry of enalapril. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 18(S2), 201S-207S, 1984
- [7]. Chaurasia, G. A review on pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new drug molecules. *Int J Pharm Sci Res*, 7(6), 2313-2320, 2016.

- 
- [8]. Chuang, J. J., Huang, Y. Y., Lo, S. H., Hsu, T. F., Huang, W. Y., Huang, S. L., & Lin, Y. S. Effects of pH on the shape of alginate particles and its release behavior. *International Journal of Polymer Science*, 2017. 355-356
- [9]. Rowe, R., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2023. 357
- [10]. ESPINOZA, D. J. P. ESTABILIDAD E INTERCAMBIO DE IONES CALCIO EN GELES DE ALGINATO. 358
- [11]. Fernández Bao, S. *Diseño de experimentos: Diseño factorial* (Master's thesis, Universitat Politècnica de Catalunya), 2020. 359-360
- [12]. Aho, J., Hvidt, S., & Baldursdottir, S. Rheology in pharmaceutical sciences. *Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences*, 719-750, 2016. 361-362
- [13]. Labeaga Viteri, A. *Polímeros biodegradables. Importancia y potenciales aplicaciones*, 2018. 363
- [14]. Fernando, J., & Duque, S. Alginato de sodio en el desarrollo de películas comestibles. *Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología de Alimentos*, 5(2), 089-113, 2014. 364-365
- [15]. Kolling, W. M. *Handbook of pharmaceutical excipients*. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 68(1-5), BF1, 2023. 366-367
- [16]. Humberto, G. P., & De La Vara, R. *Análisis y diseño de experimentos*. Editorial Mc Graw Hill, 2008. 368
- [17]. Tang, S., Yang, J., Lin, L., Peng, K., Chen, Y., Jin, S., & Yao, W. Construction of physically crosslinked chitosan/sodium alginate/calcium ion double-network hydrogel and its application to heavy metal ions removal. *Chemical Engineering Journal*, 393, 124728, 2020. 369-371
- [18]. Chipley, J. R. Sodium benzoate and benzoic acid. In *Antimicrobials in food* (pp. 41-88). CRC Press, 2020. 372
- [19]. Pérez-Trejo, L., Sánchez, A. F. M., & Mercado, A. P. Determinación de la viscosidad de fluidos newtonianos y no newtonianos (una revisión del viscosímetro de Couette). *Latin-American Journal of Physics Education*, 4(1), 36, 2010. 373-375
- [20]. Chuang, J. J., Huang, Y. Y., Lo, S. H., Hsu, T. F., Huang, W. Y., Huang, S. L., & Lin, Y. S. Effects of pH on the shape of alginate particles and its release behavior. *International Journal of Polymer Science*, 2017. 376-377
- [21]. Draget, K. I., Stokke, B. T., Yuguchi, Y., Urakawa, H., & Kajiwarra, K. Small-angle X-ray scattering and rheological characterization of alginate gels. 3. Alginic acid gels. *Biomacromolecules*, 4(6), 1661-1668, 2003. 378-379
- [22]. Josef, E., Zilberman, M., & Bianco-Peled, H. Composite alginate hydrogels: An innovative approach for the controlled release of hydrophobic drugs. *Acta Biomaterialia*, 6(12), 4642-4649. 2010. 380-381