



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas
Química y Farmacia

EVALUACIÓN DE UN AGENTE DISPERSANTE Y UNA DISPERSIÓN SÓLIDA, SOBRE LA LIBERACIÓN DE ALBENDAZOL DESDE SISTEMAS MATRICIALES LIPÍDICOS

Tesis de grado para optar al título de

Químico Farmacéutico

FABIOLA LORETO VELOSO SALAS

Profesor Patrocinante

Prof. Q.F Edda Costa Castro
Fac. Cs. Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Director de Tesis

Prof. Q.F Edda Costa Castro
Fac. Cs. Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Santiago de Chile

2011

AGRADECIMIENTOS

*“Educar no es dar carrera para
vivir, sino templar el alma
para las dificultades de la vida”
Pitágoras*

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a mis padres, Lily y Daniel por ser el pilar de mi vida y por luchar cada día para darnos una buena educación a mí y a mis hermanos.

A la directora de esta tesis, la profesora Edda Costa por su apoyo, dedicación, enseñanzas y buen humor.

A todos los que pertenecen al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, gracias por la simpatía y amabilidad de cada día. Quedarán en mi recuerdo todas las convivencias que compartí junto a ustedes.

A mis amigos, a todos los que cultive durante la carrera. Gracias por las horas de estudio, pero mil gracias por las horas de ocio, porque la risa y la buena onda alimentan el alma y el espíritu.

Un agradecimiento especial a mis compañeros de laboratorio, personas que veía en la facultad a diario, pero que llegue a conocer de forma más cercana y a considerarlos como amigos. Mención especial para Camila Muñoz, quien colaboró con algunos análisis de esta tesis, gracias Cami.

Por último, agradezco a mi novio Luis, por su compañía y apoyo incondicional. Empecé mi carrera junto a él y hoy termina junto a él. Gracias por caminar todos estos años junto a mí

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN

SUMMARY

INTRODUCCIÓN	12-24
Sistemas Matriciales Lipídicos.....	13
Gelucire®	17
Gelucire®50/13	19
Albendazol	20
Polivinilpirrolidona	21
Labrafil® M 2125 CS.....	23
HIPÓTESIS	24
Objetivos	
<i>Objetivo General</i>	25
<i>Objetivo Específico</i>	25
MATERIALES Y METODOLOGÍA	26
Materiales	
<i>Materias primas y Reactivos</i>	26
<i>Equipos</i>	26
METODOLOGÍA	27- 34
Curva de calibración.....	27
Elaboración de las matrices.....	27
<i>Matriz Gelucire®50/13-albendazol</i>	27
<i>Matriz Gelucire® 50/13-albendazol-Labrafil® M 2125 CS</i>	27
<i>Comprimidos matriciales de Gelucire®50/13- albendazol</i>	28
<i>Preparación de una dispersión sólida albendazol-PVP</i>	28
<i>Comprimidos matriciales de Gelucire® 50/13–albendazol:PVP</i>	28
Variación de peso.....	29

Ensayos realizados en comprimidos matriciales.....	29
Propiedades reológicas de las materias primas.....	30
<i>Determinación de la densidad bulk</i>	30
<i>Determinación de la densidad de consolidación</i>	31
<i>Determinación del ángulo de reposo (α)</i>	31
<i>Determinación de la velocidad de flujo</i>	32
<i>Índice de compresibilidad</i>	32
Perfil de liberación de albendazol desde los sistemas matriciales.....	33
Cuantificación de las muestras.....	34
Mecanismos de liberación.....	34
Comparación de los perfiles de liberación.....	34
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35-52
Curva de calibración.....	35
Formulación de las matrices lipídicas.....	37
Formulación de comprimidos matriciales Gelucire [®] 50/13-albendazol.....	37
Formulación Comprimidos liberación controlada de albendazol:PVP-Gelucire [®] 50/13.....	38
Control de calidad no oficial para comprimidos.....	38
Caracterización de polvos para compresión.....	40
Uniformidad de dosificación de las matrices de albendazol.....	41
Uniformidad de dosificación de los comprimidos.....	42
Perfiles de liberación de albendazol desde las matrices.....	43
Perfiles de liberación desde comprimidos matriciales.....	45
Mecanismos de liberación de albendazol desde las matrices	47
Mecanismos de liberación de albendazol desde los comprimidos.....	49
Factor de diferencia y similitud de las matrices.....	51
Factor de diferencia y similitud de los comprimidos.....	52
CONCLUSIONES	53-54
BIBLIOGRAFÍA	55-58
ANEXOS	59-71

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1	Absorbancias correspondientes a las concentraciones de las soluciones elaboradas para la curva de calibración.....	35
Tabla N°2	Análisis de Varianza ANOVA modelo de regresión lineal simple para la curva de calibración.....	36
Tabla N°3	Análisis estadístico de linealidad.....	36
Tabla N°4	Composición de las matrices lipídicas.....	37
Tabla N°5	Composición de comprimidos liberación controlada con una matriz lipídica.....	37
Tabla N°6	Composición de comprimidos de liberación controlada incluyendo un sólido en dispersión elaborado con PVP en su matriz lipídica.....	38
Tabla N°7	Controles no oficiales para comprimidos.....	38
Tabla N°8	Caracterización de polvos para formulaciones F_a y F_b	40
Tabla N°9	Uniformidad de contenido de las matrices de albendazol.....	41
Tabla N°10	Uniformidad de contenido de los comprimidos de albendazol.....	42
Tabla N°11	Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde las matrices para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno con su desviación estándar y coeficiente de correlación.....	47
Tabla N°12	Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde las matrices para los modelos de <i>Higuchi</i> y raíz cúbica con sus respectivas desviación estándar y coeficiente de correlación (r).....	48
Tabla N°13	Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde los comprimidos para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno	

	con su desviación estándar y coeficiente de determinación.....	49
Tabla N°14	Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde los comprimidos incluyendo una matriz lipídica para los modelos de <i>Higuchi</i> y raíz cúbica con sus respectivas desviación estándar y coeficiente de correlación (r).....	50
Tabla N°15	Factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) para matrices.....	51
Tabla N°16	Factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) para comprimidos.....	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1	Representación esquemática del proceso de liberación del fármaco desde matriz lipídica.....	14
Figura N°2	Curva de calibración para el análisis de albendazol por espectrofotometría UV a 292 nm.....	35
Figura N°3	Perfil de liberación de albendazol desde matrices a base de Gelucire® 50/13 (F ₀) en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) en las dos primeras horas y en medio <i>buffer</i> fosfato (pH 6,8) en las 6 horas restantes.....	43
Figura N°4	Perfiles de liberación de albendazol desde las matrices de Gelucire® 50/13-Labrafil® M 2125 CS (F ₁ , F ₂ , F ₃ y F ₄) en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) en las dos primeras horas y en medio <i>buffer</i> fosfato (pH 6,8) en las 6 horas restantes.....	43
Figura N°5	Perfiles de liberación de albendazol desde la matriz a base de Gelucire® 50/13 (F ₀) y de las matrices de Gelucire® 50/13-Labrafil® M 2125 CS (F ₁ , F ₂ , F ₃ y F ₄) en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) en las dos primeras horas y en medio <i>buffer</i> fosfato (pH 6,8) en las 6 horas restantes.....	44
Figura N°6	Perfil de liberación de albendazol desde comprimidos a base de Gelucire® 50/13 (F _a) y de comprimidos utilizando una dispersión sólida de albendazol:PVP (F _b) en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) en las dos primeras horas y en medio <i>buffer</i> fosfato (pH 6,8) en las 6 horas restantes.....	45

ÍNDICE DE ANEXOS

Tabla I	Controles no oficiales de peso y dureza para comprimidos de albendazol liberación controlada usando como matriz lipídica Gelucire® 50/13 (F _a).....	60
Tabla II	Controles no oficiales de espesor y diámetro para comprimidos (F _a).....	61
Tabla III	Control no oficial de friabilidad para comprimidos (F _a).....	61
Tabla IV	Controles no oficiales de peso y dureza para comprimidos (F _b).....	62
Tabla V	Controles no oficiales de espesor y diámetro para comprimidos (F _b)....	63
Tabla VI	Controles no oficiales de friabilidad para comprimidos (F _b).....	63
Tabla VII	Caracterización de materias primas utilizadas en la elaboración de comprimidos de albendazol liberación controlada.....	64
Tabla VIII	Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada usando Gelucire® 50/13 como matriz lipídica (F ₀).....	64
Tabla IX	Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada a base de Gelucire® 50/13 más 1% de Labrafil®M 21215 CS (F ₁).....	65
Tabla X	Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada a base de Gelucire® 50/13 más 2% de Labrafil®M 21215 CS (F ₂).....	65
Tabla XI	Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada a base de Gelucire® 50/13 más 3% de Labrafil®M 21215 CS (F ₃).....	66

Tabla XII	Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada a base de Gelucire® 50/13 más 5% de Labrafil®M 2125 CS (F ₄).....	66
Tabla XIII	Uniformidad de contenido para comprimidos F _a	67
Tabla XIV	Uniformidad de contenido para comprimidos F _b	67
Tabla XV	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F ₀	68
Tabla XVI	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F ₁	68
Tabla XVII	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F ₂	69
Tabla XVIII	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F ₃	69
Tabla XIX	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F ₄	70
Tabla XX	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde los comprimidos F _a	70
Tabla XXI	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde los comprimidos F _b	71

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de un agente dispersante, (Labrafil®M2125 CS) y una dispersión sólida, sobre la liberación de albendazol desde sistemas matriciales lipídicos. Para esto se realizaron formulaciones con Gelucire®50/13 y albendazol (F₀) y formulaciones de Gelucire®50/13 y albendazol con porcentajes crecientes de Labrafil®M2125 CS de 1%, 2%, 3% y 5% p/p (F₁, F₂, F₃ y F₄), y además comprimidos matriciales de Gelucire®50/13 y albendazol (F_a) y de dispersión albendazol:PVP-Gelucire®50/13 (F_b).

Los perfiles de liberación del albendazol desde las matrices diseñadas se realizaron utilizando el aparato 2 de la USP 30 a 50 rpm, 37°C en 900 mL y como medio de disolución HCl 0,1N (pH 1,2) y un *buffer* fosfato de pH 6,8 durante 8 horas.

Los perfiles de liberación obtenidos desde matrices lipídicas a base de Gelucire®50/13 (F₀) fueron de 47,06±0,34 y para las matrices Gelucire®50/13-Labrafil® M 2125 CS (F₁, F₂, F₃, F₄) fueron de 49,23±0,39%; 62,43±0,26%; 68,23±0,26% y 72,91 ±0,68%, respectivamente.

El estudio de los mecanismos de liberación indicó que el modelo cinético que presentaron las matrices lipídicas en todas sus formulaciones se ajustó a una cinética de orden cero y el mecanismo de liberación del fármaco se realizó principalmente por erosión de matriz.

El porcentaje de albendazol liberado al término de las 8 horas desde la comprimidos matriciales de Gelucire®50/13 fue de 66,24±0,39% y para los comprimidos que usaron la dispersión sólida del principio activo fue de 87,99±0,52%.

El modelo cinético que presentaron los comprimidos matriciales en las dos formulaciones se ajustó a una cinética de orden uno. El modelo de liberación para F_a se acerca al modelo de difusión, mientras que F_b el un mecanismo de liberación no está muy definido, pudiendo ocurrir en forma simultánea, difusión y erosión.

EVALUATION OF A DISPERSING AGENT AND A SOLID DISPERSION ON THE RELEASE OF ALBENDAZOLE FROM LIPID MATRIX SYSTEMS

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the effect of a dispersing agent (Labrafil[®] M2125 CS) and a solid dispersion on the release of albendazole from lipid matrix systems. For this, formulations were made with Gelucire[®] 50/13 and albendazole (F₀) and formulations of Gelucire[®] 50/13 and albendazole with increasing percentages of Labrafil[®] M 2125 CS of 1%, 2%, 3% and 5% p/p (F₁, F₂, F₃ and F₄), and also matrix tablets of albendazole Gelucire[®]50/13 and (F_a) and dispersion albendazole: PVP-Gelucire[®] 50/13 (F_b).

The release profiles of albendazole from the arrays were designed using the USP apparatus 2 from 30 to 50 rpm, 37°C in 900 mL and as the dissolution medium 0.1 N HCl (pH 1.2) and phosphate buffer pH 6,8 for 8 hours.

The release profiles obtained from lipid-based matrices Gelucire[®]50/13 (F₀) were 47.06 ± 0.34 and Gelucire[®] arrays 50/13-Labrafil[®] M 2125 CS (F₁, F₂, F₃, F₄) were 49.23 ± 0.39%, 62.43 ± 0.26%, 68.23 ± 0.26% and 72.91 ± 0.68%, respectively.

The study of the mechanisms of release indicated that the kinetic model lipid matrices presented in all formulations was adjusted to zero order kinetics and mechanism of drug release was carried out mainly by matrix erosion.

The percentage of albendazole released at the end of the 8 hours from the matrix tablets Gelucire[®]50/13 was 66.24 ± 0.39% and the tablets that they used the solid dispersion of the active was 87.99 ± 0 , 52%.

The kinetic model presented in the two matrix tablets formulations were adjusted to a first order kinetics. Model release for F_a approaches the diffusion model, while F_b the release mechanism is not well defined and can occur simultaneously, diffusion and erosion.

INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XX se empezaron a plantear nuevas formas farmacéuticas en función de los nuevos conocimientos que generó el estudio de la farmacocinética del principio activo. A partir de entonces, un fármaco ya no se caracteriza únicamente por su acción sobre el organismo, es decir, por su farmacodinamia, sino también por procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, que ejerce el organismo sobre el fármaco, derivando la investigación galénica hacia la obtención de formas farmacéuticas que, además de desarrollar las funciones clásicamente definidas, logren que el fármaco se libere en el lugar adecuado y de tal forma que asegure la correcta absorción con el fin de obtener una curva de concentración plasmática que resulte óptima en cuanto a efecto y tolerancia en el organismo (1).

El concepto de liberación controlada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción (1).

Las formas de liberación controlada podrían tener los siguientes beneficios: (2), (3)

- ❖ Disminuir la frecuencia de administración, se elimina de esta manera la toma nocturna.
- ❖ Disminuir o evitar el incumplimiento del paciente.
- ❖ Concentraciones plasmáticas constantes consiguiendo la prontitud y la mantención del efecto deseado.
- ❖ Un efecto terapéutico más uniforme. La disminución en las fluctuaciones permite manejar mejor el estado de enfermedad, aminorando los efectos secundarios provocados en una liberación convencional.

- ❖ Economía de medicamento, pues no es necesario aumentar la dosis para obtener niveles elevados que se prolonguen más tiempo.
- ❖ Fármacos que son absorbidos por procesos saturables, como la tiamina, se procesan más eficazmente si son administrados en una forma de eliminación lenta que si lo son mediante una forma de liberación rápida.
- ❖ Disminución de la irritación del tracto gastrointestinal.

Aún cuando también es posible observar algunas desventajas, tales como: (2)

- ❖ Riesgo de acumulación, si falla la correcta metabolización y eliminación del fármaco.
- ❖ Peligro de ocurrencia del efecto *dose dumping*, es decir la liberación completa de todo el fármaco en un solo momento, con el peligro de alcanzar niveles tóxicos.
- ❖ Dificultad de eliminar el fármaco rápidamente en caso de intoxicación grave o intolerancia.
- ❖ Correlación *in vitro* / *in vivo* impredecibles.
- ❖ Falta de reproducibilidad o de regularidad de la respuesta terapéutica según la velocidad de vaciado del estómago.

Sistemas matriciales lipídicos

Son sistemas en los que el principio activo se encuentra repartido en una matriz, generalmente polimérica, que dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución. (1)

Las matrices lipídicas, también llamadas céreas o hidrófobas, están formadas por un lípido sólido que constituye el soporte matricial en el que se encuentra disuelto o parcialmente suspendido el principio activo. Los lípidos sólidos más utilizados para ello son los glicéridos saturados: mono-, di-, tri- glicéridos, ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y alcoholes de bajo PM y ceras (constituidas por ésteres de alcoholes y ácidos grasos superiores) (4).

Estos excipientes, generalmente de origen natural, son bien tolerados fisiológicamente. Ellos difieren en su punto de fusión, consistencia, hidrofilia, sensibilidad a la actividad de la lipasa y a variaciones del pH (4).

La obtención del comprimido pasa por una fase previa de fusión del excipiente lipídico y adición del principio activo, después de lo cual se enfría la masa resultante, se tritura, pulveriza, tamiza, mezcla con otros excipientes y se comprime. También puede obtenerse la mezcla lípido-fármaco por técnicas de dispersión y evaporación, técnicas de nebulización, granulación vía húmeda clásica e incluso, compresión directa (1), (4).

La liberación del principio activo a partir de estos comprimidos lipídicos puede llevarse a cabo mediante dos mecanismos:

- ❖ *Difusión* del principio activo a través de canales del esqueleto lipídico formados como resultado de la penetración del medio de disolución en la matriz, el cual disuelve el principio activo y los componentes hidrosolubles.
- ❖ *Erosión* continuada de la superficie del comprimido por lipólisis enzimática, hidrólisis o solubilización por ionización. (1)

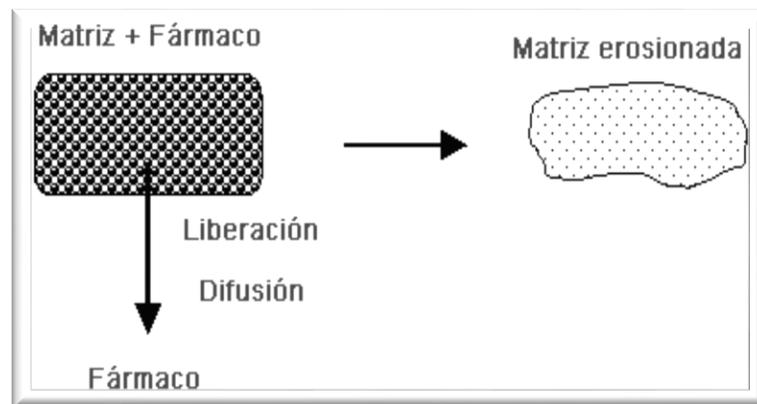


Figura N°1: Representación esquemática del proceso de liberación del fármaco desde una matriz lipídica.

El proceso de liberación del fármaco es controlado por difusión y erosión en polímeros erosionables y por difusión en polímeros no erosionables (40).

Una formulación característica utilizada para la formación de una matriz lipídica contiene:

- ❖ Principio activo
- ❖ Material lipídico constituyente de la matriz insoluble en el orden de un 20-40% de la formulación (cera de carnauba, cera microcristalina, aceites hidrogenados, etc.).
- ❖ Agente de canalización en un 20-30% de la formulación (materiales muy solubles como cloruro de sodio, azúcares, polioles, etc.).
- ❖ Solubilizantes y tampones, no siempre necesarios pero que pueden aumentar la solubilidad del fármaco y, en ocasiones, pueden actuar al mismo tiempo como agentes de canalización (tensoactivos, polietilenglicoles, fosfatos, etc.).
- ❖ Antiadherente/deslizante, que evitan que el calor generado durante la compresión pueda causar la fusión de las ceras y adherencia a los punzones (talco, sílice coloidal, etc.) (5).

La producción industrial de las matrices lipídicas puede presentar dificultades, sin embargo, un interesante y promisorio nuevo desarrollo en este campo es el uso de materiales grasos fundidos introducidos al estado líquido en cápsulas de gelatina que luego solidifican cuando se enfrían. La consistencia puede ir de mezclas suaves a una matriz gelificada. La liberación del fármaco depende de la viscosidad de la mezcla lipídica.

Los glicéridos son productos naturales y se presentan como mezclas en productos tales como aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de maravilla y aceite de palma, aunque es posible (a mayor costo) obtener glicéridos específicos en forma purificada. Los glicéridos son ésteres de ácidos grasos del glicerol. Éstos se producen mediante esterificación directa de glicerol con ácidos grasos los cuales tienen amplia aplicación en la industria alimentaria y farmacéutica (6), (7). En formas farmacéuticas se han utilizado como solventes para fármacos poco solubles en agua,

como fase oleosa en emulsiones, fase líquida en suspensiones oleosas y bases para supositorios (6), (8).

Los glicéridos como todos los excipientes grasos derivados de lípidos, presentan un comportamiento térmico complejo debido a su estructura cristalina. Esto se debe al polimorfismo propio de cada glicérido constituyente (8), (9).

El polimorfismo es la posibilidad de una sustancia de cristalizar en diferentes sistemas cristalinos y su consecuencia directa es generalmente un aumento del punto de fusión de la sustancia cuyos constituyentes cambian más o menos rápidamente desde una forma cristalina inestable a una forma cristalina estable. Esta velocidad de transición está directamente relacionada con la temperatura de almacenamiento, mientras más cercana sea ésta al punto de fusión mayor será la velocidad de transición (6), (9).

Cada glicérido que constituye los excipientes grasos es capaz de existir en tres formas cristalinas que son denominadas α , β' y β , algunas veces se encuentra una forma intermedia situada entre β y β' . La forma α se obtiene por un proceso de enfriamiento rápido de la base fundida; es la menos estable y la forma polimórfica de menor punto de fusión. La forma β' es una forma intermedia que cambia lentamente a la forma más estable, forma β , es la de mayor punto de fusión (6), (9).

Cada vez que los glicéridos se someten a tratamiento térmico, estos se funden y al recristalizar lo hacen en la forma α inestable. La evolución hacia la forma β depende del tiempo y temperatura de almacenamiento. El proceso de elaboración de las formas farmacéuticas que contienen glicéridos involucra las etapas de fusión, vaciado a moldes y solidificación en su forma α inestable. Las formas inestables pueden evitarse si el producto es almacenado a temperaturas entre 28 y 32°C durante horas o días, produciendo un cambio rápido de la forma inestable a la forma estable. Este proceso denominado *tempering* es necesario para el desarrollo de productos estables (6), (10).

Estos cambios debido a transformaciones polimórficas y a un incremento progresivo en la cristalinidad de estos excipientes podrían modificar la liberación y biodisponibilidad de los fármacos (11).

GELUCIRE®

Los excipientes utilizados en la elaboración de matrices lipídicas son los Gelucire® (glicéridos poliglicólicos saturados) que corresponden a una serie de excipientes grasos constituidos por mezclas de glicéridos y ésteres polioxietilénicos, dentro ellos se dispone de una variedad de aditivos con diferentes propiedades (12), (4).

Cada Gelucire® se caracteriza por dos números, el primero se refiere al punto de fusión (aproximado) de la base y el segundo al valor del BHL (Balance Hidrófilo-Lipófilo), por lo tanto, es posible tener una idea razonable de las propiedades de cada base a partir de la nomenclatura. El método más común de síntesis implica una reacción de alcoholisis, mediante la cual se hacen reaccionar los aceites vegetales hidrogenados de coco, palma y núcleo de palma, con polietilenglicol (PEG) de peso molecular entre 300 y 1500 a 230°C y en presencia de nitrógeno (13), (14). Los triglicéridos se rompen en sus constituyentes ácidos grasos, que luego se esterifican con los grupos alcoholes terminales de las moléculas de polietilenglicol. Como alternativa, puede usarse esterificación directa, con lo cual los ácidos grasos de aceite de coco (ácido palmítico o ácido esteárico) son esterificados con glicerol y polietilenglicol. Como estas reacciones no alcanzan a completarse, las bases consistirán en una mezcla de glicéridos y ésteres polioxietilénicos de ácidos grasos (14), (13).

La composición química de las diferentes bases puede ser controlada modificando las materias primas y las condiciones de manufactura. En general, mientras mayor sea la proporción de ésteres polioxietilénicos en el producto final, más hidrófila será la base. Asimismo, a mayor longitud de la cadena del polietilenglicol y ácido graso, más alto es el punto de fusión del excipiente (13), (14).

Los valores de BHL de glicéridos y ésteres polioxietilénicos de ácidos grasos se resumen en la siguiente Tabla (15).

Valores de BHL de Glicéridos y Ésteres Polioxietilénicos de Ácidos Grasos	
--	--

Triglicéridos	1-2
Diglicéridos	2-3
Monoglicéridos	3-4
Diésteres polioxietilénicos de ácidos grasos	6-15
Monoésteres polioxietilénicos de ácidos grasos	10-15

Los Gelucire[®] han atraído considerable interés como excipientes farmacéuticos por una serie de razones. El amplio rango de excipientes dentro del grupo les otorga una serie de propiedades, particularmente en términos del comportamiento de fusión/cristalización y lipofilia.

Algunas ventajas de estos polímeros son:

- ❖ Se dispone de una serie de excipientes del mismo grupo con propiedades diferentes, lo que permite modificar la liberación del fármaco.
- ❖ Permite incorporar fármacos líquidos, inestables, o higroscópicos los cuales son difíciles de elaborar por técnicas convencionales, por ejemplo, insulina.
- ❖ Regulan la liberación de principios activos poco solubles ya que se incluyen en una matriz con propiedades de mayor solubilidad que ayuda en su absorción.

- ❖ Mejoran la biodisponibilidad de los fármacos. Con la inclusión de fármacos en estas matrices es posible tener mayor cantidad de fármaco disponible para ser absorbido, ya que se podrían eliminar posibles inestabilidades debido a pH, acción enzimática, etc.
- ❖ Permite formular sistemas de liberación controlada sin grandes dificultades, ya que no se necesita una gran infraestructura o procesos complicados, que implican grandes costos como otras técnicas para la formulación de sistemas de liberación controlada (4).

El principal interés en términos de formas farmacéuticas para estos materiales ha sido como matrices para el llenado líquido de cápsulas de gelatina duras (16). El proceso de manufactura para este tipo de cápsulas es muy similar al de los supositorios; la mezcla de fármaco y aditivos se dispersa en el excipiente lipídico fundido y posteriormente se llenan las cápsulas de gelatina dura (como en el molde). Después del enfriamiento, la mezcla se solidifica. El método de extrusión puede usarse si la mezcla es sólida o semisólida.

GELUCIRE® 50/13

Presenta un punto de fusión de 50°C y BHL 13. Es un sólido ceroso, mezcla de glicéridos y ésteres polioxietilénicos de ácidos grasos. Químicamente corresponde a estearil macroglicéridos, se sintetiza por una reacción de alcoholisis/esterificación de aceite de palma hidrogenado y PEG 4000. El ácido graso predominante es el ácido palmitoesteárico (C₁₆-C₁₈) y polietilenglicoles libres. La elección de este tipo de Gelucire® en el estudio fue por su mayor punto de fusión y por su conveniencia para obtener perfiles de liberación para preparados de liberación controlada (17) (18). Este excipiente tiene la capacidad de modificar sus dimensiones a través de su capacidad gelificante y de hinchamiento para mantener sus propiedades de liberación controlada (11) (12).

ALBENDAZOL

El albendazol, un metiléster de ácido carbámico, es un fármaco antiparasitario fuerte y efectivo, posee un amplio espectro y es usado en el tratamiento de infecciones causadas por nematodos en el tracto digestivo (ascariasis, oxiuriasis, estrogiloidiasis, tricuriasis e invasiones de ancilostomas) así como también en helmintos causantes de hidatidosis, triquinosis, cisticercosis, toxocariasis (19).

En cuanto a sus propiedades físico-químicas, este fármaco se presenta como un polvo blanco o ligeramente amarillo. Prácticamente insoluble en agua y en alcohol, muy poco soluble en éter y diclorometano, fácilmente soluble en ácido fórmico anhidro (20). Su fórmula molecular es: $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ y su peso molecular: 265,333 g/mol (21), (22). Es una molécula anfotérica donde pK_{a1} : 2,68 y pK_{a2} : 11,83, con una solubilidad acuosa de aproximadamente 1µg/mL (determinado experimentalmente en *buffer* pH 6,0) y con un log P de 3,5 (23).

Los estudios acerca de las características farmacocinéticas indican que el albendazol no es bien absorbido en el tracto gastro-intestinal, experimenta un rápido metabolismo primer paso. La absorción se ve modificada por la dieta del paciente, el porcentaje de fármaco absorbido es mayor cuando es administrado con una comida rica en grasas, que cuando se administra con el estómago vacío (19), (24).

Es metabolizado con rapidez en el hígado en su principal metabolito: sulfóxido de albendazol, con potente actividad antihelmíntica. Su semivida plasmática es de 8,5 horas y se une un 70% a proteínas plasmáticas. El sulfóxido de albendazol se elimina principalmente por la bilis y una pequeña cantidad aparece excretada en la orina. (25), (24), (20).

Los benzimidazoles ocasionan muchos cambios químicos, por ejemplo, inhibición de la fumarato reductasa de mitocondrias, disminución del transporte de glucosa y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Sin embargo, existen pruebas de que la acción primaria de este grupo de fármacos es la inhibición de la polimerización de microtúbulos al unirse a la β -tubulina de los parásitos. La toxicidad selectiva de dichos compuestos depende de que la unión específica y muy ávida con la

β -tubulina del parásito se produce en concentraciones mucho menores de las que se necesitan para unirse a proteínas de mamíferos (25).

La dosis usual para infecciones por ascariasis, tricuriasis y anquilostomas en adultos y niños mayores de dos años, es de 400 mg al día por una sola vez. En casos inoperables de hidatidosis y como profilaxis antes de su extirpación quirúrgica; 10mg/Kg de peso diariamente en fracciones durante 28 días seguidos, se repite tres o cuatro veces a intervalos de dos semanas. En casos de neurocisticercosis, 15 mg/Kg de peso diariamente en fracciones durante 28 días, la duración del tratamiento varía según el cuadro clínico inicial, al número y lugar donde se encuentran los quistes (25).

La solubilidad a pH gástrico es relativamente baja y el alto coeficiente de partición sugiere una buena permeabilidad mediante difusión pasiva (23). Por sus propiedades físico-químicas y farmacocinéticas, es considerado como un fármaco Clase II según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). El albendazol es prácticamente insoluble en agua pero bien absorbido en el tracto digestivo, la poca solubilidad en los fluidos del tracto digestivo limita la disponibilidad biológica del activo (19). Por esto, se puede decir que el albendazol presenta una absorción limitada por la velocidad de disolución (26).

POLIVINILPIRROLIDONA

La poli (1-vinil-2-pirrolidona), polivinilpirrolidona o PVP, es un polímero sintético que se obtiene de la polimerización del radical N-vinilpirrolidona, los diferentes grados de polimerización da lugar a polímeros de diferentes pesos moleculares (27). Es un polvo blanco, de flujo libre con olor característico débil y soluble en agua, actúa como un tensoactivo no-iónico, es higroscópico y de naturaleza amorfa, su peso promedio molecular se puede expresar de tres formas: el peso, el número y la viscosidad promedio. En general se caracterizan por su viscosidad en solución acuosa, relativa al agua, expresada como un valor K que puede estar entre el rango de 10 a 120.

Es soluble en cloroformo, metanol, etanol, propilenglicol, trietanolamina y agua. Insoluble en ciclohexano, tolueno, parafina líquida y dietiléter. La naturaleza higroscópica del PVP es importante en muchas aplicaciones y depende de la humedad relativa del ambiente. Povidonas con un K igual o inferior a 30 son fabricados por secado por pulverización, esto hace que su forma sea como de esfera, y povidonas con un K mayor o igual a 90 son fabricados en un tambor de secado y se presentan como placas (27), (28).

La povidona es utilizada en una variedad de productos farmacéuticos aunque se utiliza principalmente en formas sólidas. En tabletas sirve como aglutinante, aumenta la biodisponibilidad de fármacos, ya que se ha demostrado que mejora la disolución de fármacos poco solubles en comprimidos, cápsulas, gránulos y otros; formador de film para soluciones oftálmicas, solubilizante para soluciones orales, parenterales y tópicas; enmascara el sabor en soluciones orales, agente liofilizante para preparaciones inyectables u orales, estabilizantes en suspensiones, como adhesivo en sistemas transdérmico, para disminuir la toxicidad en algunos preparados (28).

En este trabajo se utilizó PVP K30 el cual presenta las siguientes características:

Especificaciones PVP K30

Determinaciones	Resultado
<i>Índice K</i>	30,35
<i>% Humedad</i>	4,74
<i>pH (sol.acuosa 5%)</i>	3,5
<i>Temperatura de fusión</i>	≥130
<i>Densidad bulk</i>	400-600 g/L
<i>Distribución tamaño de partícula</i>	90% > 50 μm 50% > 100 μm 5% > 200 μm

LABRAFIL® M 2125 CS

Su nombre químico macroglicéridos de estearoilo. Los macroglicéridos son un grupo de tensoactivos no iónicos que han sido usados como excipientes en formas farmacéuticas con una creciente popularidad. Labrafil® M 2125 CS se compone de una mezcla de mono- di- y triglicéridos y ésteres de ácidos mono- y di- grasos de polietilenglicol 300 (PEG 300), también pueden contener algunos PEG 300 libres. Los ácidos grasos constituyentes son el ácido linoleico (C18:2) y el ácido oleico (C18:1) (29). Su apariencia física a temperatura ambiente es líquida y su BHL es 4. (30)

Se utiliza tanto en formulaciones orales como tópicas. Es un solubilizante potenciador de la biodisponibilidad de las formulaciones orales y se puede utilizar en las formulaciones lipídicas autoemulsionantes (SEDDS) o en formulaciones lipídicas micro autoemulsionantes (SMEDDS) (30). En fármacos como la ciclosporina o la insulina aumenta la solubilización y transporte al sitio de acción, así como también para evitar la degradación. También se estudió su utilidad como adyuvante para la inducción de la tolerancia oral, mejorando la eficiencia de la terapia y el uso de dosis reducidas (31).

Estudios indican la existencia de una cantidad umbral de Labrafil® M 2125 CS como promotor de la biodisponibilidad (29). Otros autores, han documentado previamente, resultados con otros excipientes lipídicos como el aceite de maíz para incrementar la biodisponibilidad de la griseofulvina (29). Además un análisis *in vivo* demostró que altas dosis de Labrafil® M 2125 CS podrían causar daño a la mucosa gastrointestinal. (31)

La digestión del Labrafil® M 2125 CS *in vivo* da lugar a cambios dinámicos en la composición de los líquidos gastrointestinales por lo que aumenta la capacidad de solubilización del fármaco. La motilidad digestiva del estomago e intestino dan la agitación necesaria para una autoemulsificación. Un ejemplo de esto son los factores que controlan el desempeño *in vivo* en SEDDS, que incluyen la capacidad de formar pequeñas gotas de aceite (<5µm) y la polaridad de estas gotas promueve una rápida liberación de la droga en fase acuosa. Las pequeñas gotitas de aceite dan una gran área superficial para la lipasa pancreática, para hidrolizar los triglicéridos y promover la

rápida liberación del fármaco y/o formación de micelas mezcladas con sales biliares que contienen la droga (32). Además otros tensoactivos han sido utilizados como sustrato para lipasas. Un ejemplo de esto, son Labrasol[®], Gelucire[®]; Tween[®] 80, Cremophor[®] EL (29).

En este trabajo se procederá a evaluar el efecto de la incorporación de un agente dispersante (Labrafil[®]M 2125 CS) en una matriz lipídica y la formación de una dispersión sólida utilizando PVP en comprimidos matriciales sobre la liberación de albendazol.

Estas formulaciones fueron comparadas con la que no contenía el promotor de la liberación F_0 en matrices y con F_a donde el fármaco no estaba incluido en una dispersión sólida, en comprimidos. De esta manera se podría estimar el beneficio que pudiesen ejercer estos excipientes en la biodisponibilidad del activo.

HIPÓTESIS

Los perfiles de liberación de albendazol, utilizado como fármaco modelo, desde una matriz lipídica de Gelucire®50/13, podrían aumentarse mediante:

1. La incorporación a la matriz, de un agente dispersante, Labrafil®M2125 CS
2. La adición de una dispersión sólida, -albendazol:PVP-, a la matriz.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de un agente dispersante (Labrafil®M2125 CS) y una dispersión sólida, sobre la liberación de albendazol desde sistemas matriciales lipídicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Elaborar una matriz lipídica de liberación controlada utilizando Gelucire®50/13 y albendazol en una dosis de 200 mg.
2. Elaborar una matriz lipídica de liberación prolongada utilizando Gelucire®50/13, albendazol y Labrafil® M2125 CS en concentraciones de 1%, 2%, 3% y 5% p/p.
3. Diseñar y evaluar comprimidos de liberación prolongada a base de Gelucire®50/13 y albendazol.
4. Diseñar y evaluar comprimidos de liberación prolongada a base de Gelucire®50/13, y albendazol-PVP.
5. Evaluar los perfiles de liberación de los sistemas matriciales utilizando como medio de disolución, lo señalado en la USP 30, para sistemas de liberación controlada.
6. Evaluar las características de calidad de los sistemas matriciales desarrollados.
7. Determinar el mecanismo de liberación del fármaco desde estas matrices.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

MATERIALES

Materias primas y reactivos

- ❖ Albendazol (gentileza del Laboratorio Chile)
- ❖ Macroglicéridos de estearoilo (EP) -Gelucire®50/13- (gentileza de Gattefossé S.A.)
- ❖ Macroglicéridos de linoleoilo (EP) -Labrafil®M2125 CS- (gentileza de Gattefossé S.A.)
- ❖ Acido clorhídrico 37% p.a. Merck S.A.
- ❖ Hidróxido de sodio p.a. Merck S.A.
- ❖ Fosfato de sodio tribásico p.a. Merck S.A.
- ❖ Óxido de silicio coloidal (Aerosil®200) Degussa, Alemania
- ❖ Celulosa microcristalina(Avicel®), distribuido por Droguería Munnich Ltda.
- ❖ Polivinilpirrolidona K-30, distribuido por Droguería Munnich Ltda.
- ❖ Fosfato tricálcico, distribuido por Droguería Munnich Ltda.
- ❖ Estearato de magnesio, distribuido por Droguería Munnich Ltda.

Equipos

- ❖ Batería de tamices *U.S.A. Standard Testing Sieve A.S.T.M.E. II.*
- ❖ Balanza analítica *Dewer Instrument®*
- ❖ Tableteadora *Hanseaten Wilhem Fette Type E.I.*
- ❖ Durómetro *Erweka tipo TBT/S vertical*
- ❖ Friabilómetro *Erweka tipo TAP*
- ❖ Agitador *Heidolph®* modelo 50111
- ❖ Agitador *Stuart Scientific Stirrer®* modelo SS10
- ❖ Placa calefactora *Stuart® Heat-Stir* modelo CB162
- ❖ Baño termostático *Elma®* modelo E30H
- ❖ pHmetro *Hanna Instruments®* modelo H111
- ❖ Equipo de disolución *Pharma Test®* modelo PTWS III.
- ❖ Espectrofotómetro *SPECTRONIC®* modelo GENESYS 5.
- ❖ Vórtex *Super-Mixer®* N°1291

METODOLOGÍA

Curva de calibración

Se pesaron 25 mg de estándar de albendazol, que fueron llevados a un matraz aforado de 100 mL, se disolvieron con 5 mL de HCl concentrado (37%) y luego se completó el volumen con HCl 0,1 N, obteniéndose una solución madre de 0,25 mg/mL. De esta solución madre se tomó una nueva alícuota de 20 mL y se llevó a volumen en un matraz aforado de 100 mL con HCl 0,1 N. (concentración de 0,05 mg/mL). Luego, de esta nueva solución, y utilizando pipetas aforadas se extrajeron alícuotas de 6, 10, 12, 14, 16 y 20 mL y se llevaron a matraces aforados de 50 mL diluyendo con HCl 0,1 N cada una. Se obtuvieron concentraciones finales de: 6, 10, 12, 14, 16 y 20 µg/mL. Cada solución fue analizada por espectrofotometría UV a 292 nm.

Elaboración de las matrices

Preparación de la matriz Gelucire®50/13-albendazol

Se calentó el Gelucire®50/13 en una placa calefactora, a una temperatura de 20°C por sobre su punto de fusión (70°C), durante una hora para eliminar la estructura cristalina. Luego, se dejó enfriar hasta aproximadamente 55°C y mediante agitación a 86 r.p.m. se adicionó Aerosil®200 al 1% p/p y albendazol al 20% p/p, previamente tamizado por tamiz 40. Una vez homogénea la mezcla se incorporó en moldes, hasta que la mezcla solidificó a temperatura ambiente. Esta formulación fue designada como F₀.

Preparación de la matriz Gelucire® 50/13-albendazol-Labrafil® M 2125 CS

Se calentó el Gelucire®50/13 en una placa calefactora, a una temperatura de 20°C por sobre su punto de fusión (70°C) durante una hora, luego se dejó enfriar hasta aproximadamente 55°C y mediante agitación a 86 r.p.m. se adicionó Aerosil® al 1% p/p, Labrafil®M 2125 CS y albendazol al 20% p/p. Una vez homogénea la mezcla se incorporó en moldes, hasta que la mezcla solidificó a temperatura ambiente. Las concentraciones de Labrafil®M 2125 CS estudiadas fueron 1%, 2%, 3% y 5% p/p. Las formulaciones fueron designadas como F₁, F₂, F₃ y F₄, respectivamente.

Preparación de comprimidos matriciales de Gelucire® 50/13- albendazol

Se tamizaron individualmente todas las materias primas por un tamiz N°40. Posteriormente, se calentó el Gelucire®50/13 en una placa calefactora, a una temperatura de 20°C por sobre su punto de fusión (70°C) durante una hora. Se agregó el albendazol a una temperatura aproximada de 60°C y se mezcló a una velocidad de 86 r.p.m. y se granuló en un tamiz N°20 a temperatura ambiente y el granulado se recibió en una bandeja de acero inoxidable.

Se adicionó el resto de los excipientes, es decir, Avicel®, fosfato tricálcico, Aerosil® 200 y estearato de magnesio y se mezcló en forma manual por 10 minutos. La mezcla se llevó a una máquina tableteadora *Hanseaten Wilher Fette Type E.I.* con cuños planos de 12 mm y se comprimió, ajustándola para obtener un peso de 666 mg \pm 5% y una dureza de 5-9 Kg.

Preparación de una dispersión sólida albendazol-PVP

Se pesaron 120 g de albendazol, previamente tamizados por malla N°40, los que fueron mezclados en un mortero con 90 mL de una solución alcohólica de PVP al 10%, y luego se dejó secar en estufa a 55°C hasta peso constante. La mezcla seca se trituró en un mortero y el polvo obtenido se tamizó por malla N° 40.

Elaboración de comprimidos matriciales de Gelucire® 50/13–albendazol:PVP

Se tamizaron individualmente todas las materias primas por un tamiz N°40 y se calentó el Gelucire®50/13 en una placa calefactora, a una temperatura de 20°C por sobre su punto de fusión (70°C) durante una hora, posteriormente se adicionó la dispersión albendazol:PVP a la temperatura de 60°C y a 86 r.p.m. durante 30 minutos.

Se agregó el albendazol a una temperatura aproximada de 60°C y se mezcló a una velocidad de 86 r.p.m. y se granuló en un tamiz N°20 a temperatura ambiente y el granulado se recibió en una bandeja de acero inoxidable.

Posteriormente, se agregó el resto de los excipientes, es decir, Avicel®, fosfato tricálcico, Aerosil® 200 y estearato de magnesio y se mezcló en forma manual por 10 minutos. La mezcla se llevó a una máquina tableteadora *Hanseaten Wilher Fette Type*

E.I. con cuños planos de 12 mm y se comprimió, ajustándola para obtener un peso de 666 mg \pm 5% y una dureza de 5-9 Kg.

Variación de peso

Escoger 10 unidades al azar de cada lote de formulación y colocar cada una en un matraz aforado de 250 mL, luego disolver con 50 mL de HCl 0,1N calentando en un baño termostático a 70°C durante 30 minutos para las matrices y durante 1 hora 30 minutos para los comprimidos. Una vez dispersos completamente los sistemas matriciales, aforar con HCl 0,1N agitando suavemente para homogenizar y eliminando las burbujas con sonicador. De esta solución, se tomaron 20 mL en un tubo de ensayo que se hizo pasar por papel filtro (tamaño de poro de 0,22 μ m). Posteriormente, se obtuvieron alícuotas de 80 μ L y se realizaron las diluciones con HCl 0,1N correspondientes para cada caso. La absorbancia de la solución resultante se midió en cubetas de 1 cm a 292nm.

Ensayos realizados en comprimidos matriciales

Los comprimidos obtenidos de cada lote se sometieron a controles no oficiales:

- **Dureza:** se determinó en un *Durómetro Erweka tipo TBT/S vertical*, los comprimidos se sometieron en forma individual. Se evaluaron 20 comprimidos escogidos al azar. El resultado final corresponde al promedio \pm DS y coeficiente de variación (C.V.)

- **Friabilidad:** se determinó en un *Friabilómetro Erweka*. Se pesaron 20 comprimidos obtenidos al azar de cada formulación, los cuales se sometieron al ensayo por 4 minutos a 25 r.p.m. Una vez transcurrido ese tiempo, se pesaron nuevamente y por diferencia se obtuvo la friabilidad. Los márgenes de aceptación fluctúan hasta un 1%.

$$\% F = (P_i - P_f) / P_i \times 100$$

donde:

% F: porcentaje de friabilidad

P_i: peso inicial

P_f: peso final

- **Diámetro y espesor:** se utilizó un pie de metro, se evaluaron 20 comprimidos obtenidos al azar. El resultado final corresponde al promedio ± DS y C.V.
- **Peso promedio:** se pesaron en forma individual 20 comprimidos en una balanza analítica *Dewer Instruments*[®]. El resultado final corresponde al promedio ± DS y C.V.

Propiedades reológicas de las materias primas

Determinación de la densidad bulk

En una probeta de 100 mL, se colocaron 50 g de la mezcla de polvos y se midió el volumen ocupado por ésta. Para calcular la densidad *bulk* se divide el peso de la muestra por el volumen medido en la probeta.

$$\rho_B = P_M / V_B$$

donde:

ρ_B: Densidad bulk

P_M: Peso muestra

V_B: Volumen medido en probeta

Determinación de la densidad de consolidación

Se colocan 50 g de la mezcla de polvos, luego la probeta se golpea sobre una superficie plana y dura, tomando la probeta y dejándola caer suavemente desde una altura de 2,5 cm y con intervalos de 2 segundos, hasta obtener un volumen constante. Para calcular la densidad de consolidación se divide el peso de la muestra por el volumen medido en la probeta.

donde:

$$\rho_c = P_M / V_C$$

ρ_c : Densidad de consolidación

P_M : Peso muestra

V_C : Volumen de consolidación

Determinación del ángulo de reposo (α)

Se hacen pasar 30 g de la mezcla de polvos a través de un embudo. El vástago debe tener una longitud de 20 mm y un diámetro de 6 mm. La altura del embudo se regula de tal modo que el extremo inferior del vástago quede a 0,5 cm del extremo superior del cono que formará el polvo. Se deja pasar el polvo a través del embudo, dejándolo escurrir sobre una superficie plana. Cuando la mezcla de polvos escurre totalmente, se mide la altura máxima del cono formado por el polvo y el diámetro que se formó en la superficie donde se realizó la prueba. El ángulo de reposo se determinó de la siguiente forma:

$$\alpha = \arctg (h/r)$$

donde:

α : ángulo de reposo

h: altura del cono

r: radio del cono

Valores entre 25° y 35° indican buenas propiedades de flujo y a medida que aumenta el valor del ángulo estas propiedades empobrecen, aunque la literatura cita ejemplos de formulaciones con un ángulo de reposo entre 40° y 50° que se han fabricado con éxito. Si el ángulo de reposo supera los 50°, el flujo es rara vez aceptable para fines de fabricación (34).

Determinación de la velocidad de flujo

Se midió el tiempo que demoró en escurrir los 30 gr de polvo a través del embudo. El resultado se expresa en g/seg.

Índice de compresibilidad

Da cuenta de la propensión de un polvo a la compresión. Es una relación entre la densidad *bulk* y la densidad de consolidación. Mientras más se compacte un polvo más pobres serán sus propiedades de flujo.

$$IC = (D_c - D_b) / D_c * 100$$

donde:

IC: Índice de compresibilidad

D_c: Densidad de consolidación

D_b: Densidad bulk

Un índice de compresibilidad bajo un 15% indican una buena fluidez y valores sobre un 26% indican pobres características de flujo (34).

Perfil de liberación de albendazol desde los sistemas matriciales

Para evaluar la liberación de albendazol desde los sistemas matriciales se utilizó el método 2 de la USP 30, cumpliendo las siguientes condiciones experimentales:

Temperatura	37 ± 0,5°C
Velocidad de rotación	50 r.p.m.
Volumen	900 mL
Medio de disolución	Solución A y Solución B
Volumen de muestra	10 mL
Tiempo de muestreo	Cada media hora durante las primeras 2 horas y cada 1 hora en las restantes 6 horas
Cuantificación	Espectrofotometría UV a 292 nm

Solución A (pH 1,20): se agregaron 57,94 mL de HCl concentrado en 7 L de agua destilada y desaireada.

Solución B (tampón pH 6,80 ± 0,05): se disolvieron 114 gramos de fosfato de sodio tribásico en 1,5 L de agua destilada y desaireada. Luego esta solución fue agregada a una solución de HCl 0,1 N de 4,5 L. El pH final se ajustó con una solución de HCl 2N o NaOH 2N, dependiendo del caso.

Procedimiento

Se colocó una matriz o comprimido en cada vaso del equipo de disolución iniciando el ensayo con la solución A. Se extrajeron y filtraron alícuotas de 10 mL cada 30 minutos durante las dos primeras horas y se repuso la misma cantidad de la solución A, para mantener el volumen inicial. Transcurridas las 2 horas, se drena el

ácido de cada vaso y se agrega la solución B a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y se toman alícuotas cada 1 hora y se repone con la solución B hasta completar las 6 horas restantes.

Cuantificación de las muestras

Las muestras obtenidas en medio ácido (pH 1,2) fueron medidas directamente en el espectrofotómetro a 292 nm. En algunas situaciones, para las muestras que escapaban del rango de linealidad según la Ley de Lambert-Beer se tomaron alícuotas que fueron diluidas con HCl 0,1N.

Las muestras obtenidas del medio buffer fosfato (pH 6,8) fueron pretratadas con 5 ml de HCl concentrado (37%) para disolver el albendazol remanente, después se agitó unos minutos en vórtex y se midió en espectrofotómetro. Tal como en las muestras del medio ácido, se tomaron alícuotas cuando la medición escapó de la linealidad y se diluyeron con HCl 0,1 N.

Mecanismos de liberación

Para conocer el mecanismo de liberación de albendazol desde las matrices elaboradas, los resultados se trataron empleando modelos que consideran la liberación del fármaco como procesos cinéticos de cero y primer orden y los mecanismos de liberación propuesto por *Higuchi* (raíz cuadrada del tiempo) y por *Hixson y Crowell* (ley de la raíz cúbica), considerando al coeficiente de correlación (r) como criterio comparativo.

Comparación de los perfiles de liberación

La comparación de los perfiles de liberación de albendazol, desde las matrices elaboradas, se realizó mediante modelos independientes usando métodos matemáticos como son el factor de diferencia f_1 y el factor de similitud f_2 .

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Curva de calibración

La Tabla N°1 muestra los valores de absorbancias, de las soluciones de diferentes concentraciones de albendazol, las cuales fueron analizadas por espectrofotometría UV a 292 nm.

Concentración (µg/mL)	Absorbancia ($\lambda=292$ nm)				DS	CV (%)
	A	B	C	Promedio		
6	0,229	0,229	0,228	0,229	0,001	0,252
10	0,374	0,373	0,376	0,374	0,002	0,408
12	0,443	0,445	0,442	0,443	0,002	0,345
14	0,512	0,512	0,519	0,514	0,004	0,786
16	0,599	0,598	0,6	0,599	0,001	0,167
20	0,74	0,739	0,741	0,740	0,001	0,135

Tabla N° 1: Absorbancias correspondientes a las concentraciones de las soluciones elaboradas para la curva de calibración.

En la Figura N°2 se presenta el gráfico correspondiente para dicha curva de calibración.

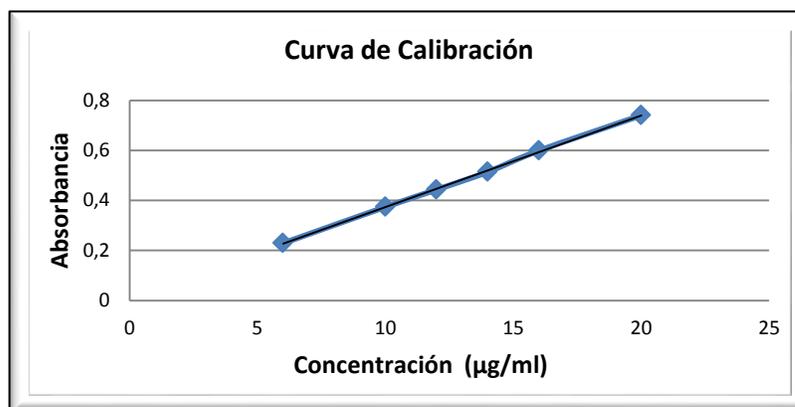


Figura N° 2: Curva de calibración para el análisis de albendazol por espectrofotometría UV a 292 nm.

A continuación se muestran los resultados de ajustar un modelo lineal para describir la relación entre x e y. La ecuación del modelo ajustado es:

$$y = 0,0069 + 0,0366 * x$$

Dado que el P-valor en la Tabla ANOVA (Tabla I) es menor que 0,05, existe una relación estadísticamente significativa entre x e y en el nivel de confianza del 95,0%.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	0,1584	0,1584	7267,9527	1,13E-07
Residuos	4	8,7164E-05	2,18E-05		
Total	5	0,1585			

Tabla N°2: Análisis de Varianza ANOVA modelo de regresión lineal simple para la curva de calibración

El estadístico R-cuadrado indica que el modelo que se haya instalado explica 99.945% de la variabilidad en y. El coeficiente de correlación es igual a 0,9997, indicando una relación relativamente fuerte entre las variables. El error estándar de la estimación muestra la desviación estándar de los residuos que es de 0,0047. El error absoluto medio de 0,0031 es el valor promedio de los residuales.

En la siguiente tabla se muestra el análisis de los coeficientes:

	Coeficientes	Error típico	Estadístico t	P-Valor
Intercepción	0,0069	0,0059	1,1696	0,3070
Variable X	0,0366	0,0004	85,2522	1,1348E-07

Tabla N°3: Análisis estadístico de linealidad.

Composición de las matrices lipídicas

La Tabla N°3 muestra la composición en porcentaje de cada una de las matrices elaboradas.

Materias Primas	F₀	F₁	F₂	F₃	F₄
Gelucire® 50/13	78	77	76	75	73
Albendazol	21	21	21	21	21
Aerosil® 200	1	1	1	1	1
Labrafil® M 2125 CS	-	1	2	3	5
Total	100	100	100	100	100

Tabla N°4: Composición de las matrices lipídicas

Composición de comprimidos matriciales Gelucire®50/13-albendazol

Fórmula para 60 gr de mezcla y 90 comprimidos

Materias Primas F_a	%	mg
Albendazol-PVP	30	200
Gelucire® 50/13	33	220
Avicel®	25	166,67
Fosfato Tricálcico	10	66,67
Aerosil® 200	1	6,67
Estearato de Magnesio	1	6,67
Total	100	666,67

Tabla N°5: Composición de comprimidos liberación controlada con una matriz lipídica.

Comprimidos liberación controlada de albendazol:PVP - Gelucire® 50/13

Fórmula para 60 gr de mezcla y 90 comprimidos.

Materias Primas F _b	%	mg
Albendazol-PVP	32,25	215
	ABZ=30 PVP=2,25	ABZ=200 PVP= 15
Gelucire® 50/13	30,75	204,99
Avicel®	25	166,67
Fosfato Tricálcico	10	66,67
Aerosil® 200	1	6,67
Estearato de Magnesio	1	6,67
Total	100	666,67

Tabla N°6: Composición de comprimidos de liberación controlada incluyendo un sólido en dispersión elaborado con PVP en su matriz lipídica.

Control de calidad no oficial para comprimidos

La siguiente tabla muestra los controles realizados para cada formulación, usando comprimidos escogidos al azar para cada caso:

Propiedades	F _a	F _b
Dureza (Kg)	7,420 ± 0,526	7,380 ± 0,442
Friabilidad (%)	0,428	0,322
Peso (mg)	675,115 ± 10,636	673,875 ± 10,313
Espesor (cm)	0,554 ± 0,003	0,513 ± 0,005
Diámetro (cm)	1,224 ± 0,002	1,214 ± 0,004

Tabla N°7: Controles no oficiales para comprimidos

Las tabletas requieren cierta cantidad de fuerza o dureza y resistencia a la friabilidad para soportar *shocks* mecánicos, la manipulación de la manufactura, envasado y traslado al lugar de venta (33). En este caso los valores de dureza se mantuvieron dentro de las cotas de 6 a 8 Kg, en cuanto al peso promedio se puede decir que ninguno de los comprimidos seleccionados estuvo fuera del rango de 666,67 mg \pm 5%.

La friabilidad es otra medición de la fuerza aplicada en el comprimido. Los comprimidos tienden a liberar polvo, astillas y fragmentos que pueden afectar creando problemas con la uniformidad de contenido o variación de peso, en procesos de manufactura, recubrimiento y empaques lo que disminuiría la aceptación del consumidor (33). En ambas formulaciones estudiadas la friabilidad obtenida se consideró como aceptable ya que es menor al 1%.

En cuanto al diámetro del comprimido, se puede decir que se encuentra dado por el tipo de cuño con el que se comprime en tanto que su espesor es una función del llenado de la matriz y la fuerza de compresión (33).

El detalle de cada formulación con sus respectivos pesos, dureza, espesor, diámetro y friabilidad de los comprimidos elaborados, se muestra en Anexos en las Tablas I, II, III, IV, V, VI.

Caracterización de polvos para compresión

La siguiente tabla muestra las propiedades de los polvos usados para cada formulación, las cuales fueron medidas antes de comprimir y por los métodos descritos anteriormente.

Componentes	F _a	F _b
Densidad bulk (g/mL)	0,442	0,446
Densidad de consolidación (g/mL)	0,562	0,556
Angulo de reposo	31,302	27,134
Velocidad de flujo (seg)	1:60	1:54
Índice de compresibilidad	21,352	19,784

Tabla N°8: Caracterización de polvos para formulaciones F_a y F_b.

El flujo de una sustancia depende de la fricción entre las partículas, mientras que el ángulo de reposo representa la resistencia de las partículas al flujo. Entre más lisa la superficie de la partícula mejores propiedades de flujo tendrá. Teniendo esto como antecedente podemos decir que la formulación F_a muestra buenas características de flujo, mientras que F_b posee excelentes capacidades para fluir según especificaciones de la USP 30, esto queda demostrado por el ángulo de reposo y velocidad de flujo de cada fórmula. (34)

La compactabilidad, entendida como la capacidad de un material para formar un cuerpo cohesionado con cierta resistencia mecánica cuando se le aplica una presión es el resultado de una consolidación o re-arreglo de partículas. La fuerza de compresión es uno de los parámetros más importantes pues incrementa el área de contacto entre las partículas y por lo tanto aumenta la fuerza de enlace entre ellas (35). En cuanto al índice de compresibilidad, ambas formulaciones muestran condiciones aceptables y adecuadas para F_a y F_b respectivamente, este índice depende de las características de flujo que tengan los polvos, así porcentajes bajos de compresibilidad indican buenas capacidades de flujo y valores medios, como los obtenidos, indican una fluidez adecuada.

Se observó que la densidad de consolidación y la densidad bulk entre ambas formulaciones es relativamente parecida, esto es porque F_a y F_b presentan pequeñas variaciones en la fórmula y un proceso de mezclado igual para ambas, esto hace que el tamaño y superficie del gránulo sea similar.

También se pueden comparar las variaciones que se producen entre las densidades de cada polvo. La diferencia entre la densidad *bulk* y la densidad de consolidación en ambas formulaciones nos muestran la existencia de una gran cantidad de gránulos más grandes los cuales dejan pequeños espacios entre ellos, los que son ocupados por excipientes con gránulos más pequeños lo que aumentaría el empacamiento y con esto dificultaría su flujo. Sin embargo, cuando las cantidades de estas partículas finas son pequeñas podrían actuar como “rodamientos” para las partículas grandes lo que facilitaría el deslizamiento y fluidez cuando la mezcla de polvos es golpeada (35). En general en polvos con buen flujo, las interacciones entre partículas son menos relevantes y ambas densidades tendrán valores cercanos, en el caso de materiales de menor fluidez, las interacciones entre partículas son mayores y existe una mayor diferencia entre la densidad *bulk* y la de consolidación (33).

El detalle de la caracterización de la mezcla de polvos para compresión, se muestra en Anexos en la Tabla VII.

Uniformidad de dosificación de las matrices de albendazol

La siguiente tabla muestra el porcentaje de albendazol encontrado con respecto a lo declarado y el coeficiente de variación para cada formulación.

Matriz	% Valorado de albendazol*	Coficiente de variación (%)
F₀	106,773 ± 4,226	3,958
F₁	109,170 ± 1,547	1,417
F₂	107,713 ± 1,530	1,420
F₃	108,950 ± 1,216	1,116
F₄	108,593 ± 1,473	1,357

Tabla N°9: Uniformidad de contenido de las matrices de albendazol. *Con respecto a lo declarado

Uniformidad de dosificación de los comprimidos

La Tabla N°10 muestra el porcentaje de albendazol encontrado con respecto a lo declarado y el coeficiente de variación para cada formulación.

Comprimido	% Valorado de albendazol*	Coefficiente de variación (%)
F _a	102,495 ± 2,790	2,722
F _b	107,584 ± 1,152	1,071

Tabla N°10: Uniformidad de contenido de los comprimidos de albendazol. *Con respecto a lo declarado

Según la USP 30, comprimidos y soluciones orales de albendazol no deben contener menos de un 90% o más del 110% de lo declarado, y que el coeficiente de variación debe ser igual o menor a 6,0%. Para este estudio se aplicaron los mismos parámetros.

Los resultados obtenidos demuestran que para cada formulación de (F₀, F₁, F₂, F₃ y F₄) de 10 matrices seleccionados al azar y para la misma cantidad de comprimidos también seleccionadas al azar de cada una de las formulaciones (F_a y F_b), se cumple lo establecido anteriormente para la uniformidad de contenido. No se sobrepasó el rango determinado (90%-110%) y los coeficientes de variación fueron menores a un 6% para todas las formulaciones.

El peso, la valoración y el porcentaje de albendazol con respecto a lo declarado de cada unidad para cada formulación, se detallan en Anexos con sus respectivos promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación en las Tablas VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV.

Perfiles de liberación de albendazol desde las matrices

La Figura N°3 muestra el perfil de liberación de albendazol desde matrices de Gelucire®50/13.



Figura N°3: Perfil de liberación de albendazol desde matrices a base de Gelucire® 50/13 (F₀) en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) en las dos primeras horas y en medio *buffer* fosfato (pH 6,8) en las 6 horas restantes.

La figura N°4 nos muestra el comportamiento de las matrices lipídicas al adicionar una cantidad creciente de Labrafil® M 21215 CS.

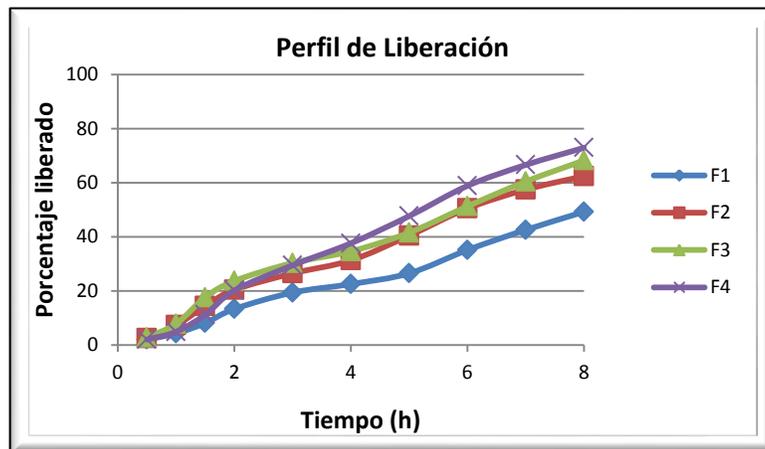


Figura N°4: Perfiles de liberación de albendazol desde las matrices de Gelucire® 50/13-Labrafil® M 2125 CS (F₁, F₂, F₃ y F₄) en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) en las dos primeras horas y en medio *buffer* fosfato (pH 6,8) en las 6 horas restantes.

En la Figura N°5 se muestra el porcentaje de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz lipídica de Gelucire®50/13 (F₀) en comparación con el porcentaje liberado de fármaco desde las matrices en Gelucire®50/13-Labrafil® M 2125 CS (F₁, F₂, F₃ y F₄).

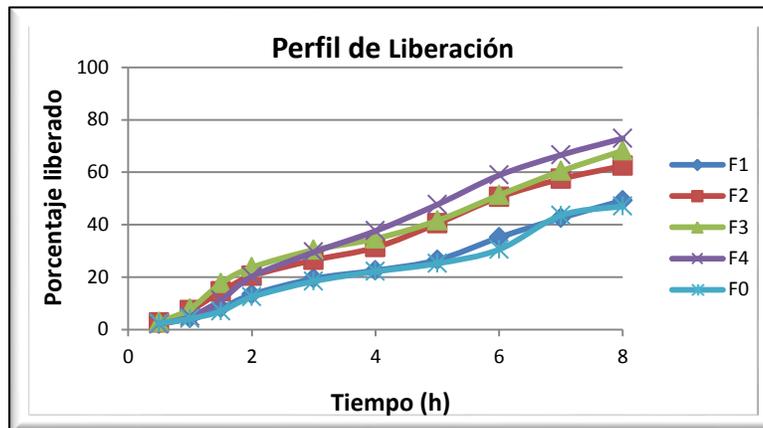


Figura N°5: Perfiles de liberación de albendazol desde la matriz a base de Gelucire® 50/13 (F₀) y de las matrices de Gelucire® 50/13-Labrafil® M 2125 CS (F₁, F₂, F₃ y F₄) en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) en las dos primeras horas y en medio *buffer* fosfato (pH 6,8) en las 6 horas restantes.

Los resultados obtenidos en la liberación del activo para las matrices lipídicas a base de Gelucire® 50/13 fueron de $47,06 \pm 0,34$ y para las matrices Gelucire® 50/13-Labrafil® M 2125 CS (F₁, F₂, F₃, F₄) fueron de $49,23 \pm 0,39\%$; $62,43 \pm 0,26\%$; $68,23 \pm 0,26\%$ y $72,91 \pm 0,68\%$, respectivamente.

Lo observado en las matrices lipídicas, demuestra que al aumentar la cantidad de Labrafil® M 2125 CS en la formulación, también aumenta la liberación del principio activo desde la matriz, esto podría atribuirse a las características físico-químicas del Labrafil® M 2125 CS, que permite la formación de micelas, mejorando así la disolución del albendazol. De acuerdo a lo señalado en la literatura sería interesante evaluar la cantidad umbral de Labrafil® M 2125 CS para aumentar la biodisponibilidad (29).

Los porcentajes promedios de albendazol liberados desde cada formulación en función del tiempo, se presentan en Anexos, con sus respectivas desviaciones estándares y coeficientes de variación en las Tablas XV, XVI, XVII, XVIII, XIX.

Perfiles de liberación desde comprimidos matriciales

En la Figura N°6 se muestra el porcentaje de albendazol liberado en función del tiempo desde un comprimido de liberación controlada usando como matriz lipídica Gelucire®50/13 (F_a) versus un comprimido matricial con una dispersión sólida de albendazol:PVP (F_b).

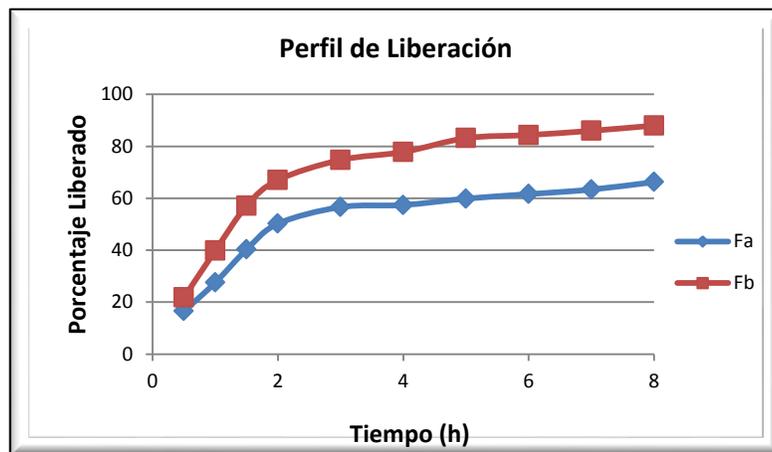


Figura N°6: Perfil de liberación de albendazol desde un comprimido de liberación controlada, la matriz lipídica utilizada fue Gelucire®50/13 (F_a) versus un comprimido de liberación controlada con una dispersión sólida de albendazol:PVP (F_b) en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) en las dos primeras horas y en medio *buffer* fosfato (pH 6,8) en las 6 horas restantes.

Los porcentajes de albendazol liberados al término de las ocho horas desde la matriz lipídica en comprimidos a base de Gelucire® 50/13 fueron de $66,24 \pm 0,39\%$ y para comprimidos usando una dispersión sólida del principio activo y como base para la matriz lipídica Gelucire® 50/13 fue de $87,99 \pm 0,52\%$.

Los perfiles de liberación de albendazol desde los comprimidos de liberación controlada fueron muy diferentes entre sí. Se observó que los comprimidos elaborados con dispersión sólida albendazol-PVP presentaron una mayor liberación en relación a los comprimidos que contenían solamente albendazol.

Según estudios de calorimetría diferencial de barrido el albendazol presenta una estructura cristalina mientras que el PVP presenta una estructura amorfa. Esto resultaría en una disminución de la velocidad de disolución del albendazol, ya que las

sustancias amorfas son más solubles que las cristalinas, el PVP entonces cumpliría la función de inhibir la cristalización debido a su efecto antiplastificante, en el cual la temperatura de transición vítrea del sistema se ve aumentada y facilitaría la reducción de la movilidad de las moléculas del fármaco (36). También se podría explicar el incremento en la liberación del activo por un fenómeno de humectación y efecto solubilizante que ejercería el PVP (37).

Esto no significa que una dispersión sólida con PVP y cualquier otro fármaco tenga los mismos resultados, por ejemplo el sistema carbamazepina:PVP muestra una solubilidad reducida, lo que se atribuyó a la posible formación de complejos insolubles en presencia del polímero (26).

Además el tamaño de partícula es menor para los sólidos en dispersión que para otro tipo de mezcla física, por esto la mayor disolución de F_b podría deberse al tamaño de partícula (38).

Los porcentajes promedios de albendazol liberados desde cada formulación en función del tiempo, se presentan en Anexos, con sus respectivas desviaciones estándares y coeficientes de variación en las Tablas XX y XXI.

Mecanismos de liberación de albendazol desde las matrices

En la Tabla N°11 se presentan los valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno con su desviación estándar y coeficiente de correlación (r).

Matrices	Orden Cero		Orden Uno	
	$k_d \pm D.E.$ (mg/h)	Coefficiente de correlación (r)	$k_d \pm D.E.$ (h ⁻¹)	Coefficiente de correlación (r)
F ₀	5,900±0,035	0,989	0,080± 0,001	0,965
F ₁	6,111± 0,032	0,995	0,083±0,001	0,974
F ₂	7,918±0,040	0,995	0,125±0,001	0,981
F ₃	8,226±0,054	0,992	0,138± 0,001	0,975
F ₄	9,778±0,048	0,996	0,172±0,002	0,976

Tabla N°11: Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde las matrices para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno con su desviación estándar y coeficiente de correlación.

Los resultados obtenidos según el análisis de Anova simple, de los valores de las constantes de velocidad de liberación de orden cero para las distintas formulaciones de matrices (F₀, F₁, F₂, F₃ y F₄), demuestra que presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí. Lo mismo ocurre para el análisis de la constante de velocidad de liberación de orden uno. Esto indica que la incorporación de Labrafil® M 21215 CS a las formulaciones en diferentes porcentajes permite aumentar la liberación del fármaco.

Los valores obtenidos para la liberación del albendazol desde las matrices lipídicas mostraron un ajuste al modelo cinético de orden cero en todas las formulaciones elaboradas.

En la Tabla N°12 se presentan los valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde las matrices para los modelos de Higuchi y raíz cúbica con su respectiva desviación estándar y coeficiente de correlación (r).

Matrices	Modelo Higuchi		Modelo Raíz Cúbica	
	$k_d \pm D.E.$ ($mg/h^{1/2}$)	Coefficiente de correlación(r)	$k_d \pm D.E.$ ($mg/h^{1/3}$)	Coefficiente de correlación(r)
F ₀	21,001± 0,142	0,973	0,111± 0,0008	0,984
F ₁	21,817± 0,1090	0,981	0,116 ±0,0008	0,991
F ₂	28,570± 0,1510	0,992	0,165± 0,0011	0,996
F ₃	29,735± 0,1878	0,990	0,178± 0,0014	0,991
F ₄	35,258± 0,1506	0,993	0,218± 0,0018	0,998

Tabla N°12: Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde las matrices para los modelos de *Higuchi* y raíz cúbica con sus respectivas desviación estándar y coeficiente de correlación (r).

Los resultados obtenidos después de aplicar un análisis Anova simple demuestran que las constantes de velocidad de liberación para las matrices de todas las formulaciones (F₀, F₁, F₂, F₃ y F₄) según el modelo de Higuchi son estadísticamente diferentes entre sí, al igual que para el modelo erosional donde las constantes de velocidad de liberación de todas las formulaciones son diferentes en forma significativa.

La tabla N°12 muestra un incremento de las constantes en el modelo de la raíz cúbica a medida que se aumentó la cantidad de Labrafil® M 21215 CS, esto provocaría una mayor liberación del albendazol por un proceso de erosión. En el caso del modelo de Higuchi se observa un comportamiento parecido.

Mecanismos de liberación de albendazol desde los comprimidos

El mecanismo de liberación del albendazol se evaluó mediante modelos cinéticos de cero y primer orden, y los modelos matriciales de *Higuchi* (raíz cuadrada del tiempo) y de *Hixson y Crowell* (ley de la raíz cúbica), considerando el coeficiente de correlación (r) como criterio comparativo.

En la Tabla N°13 se presentan los valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno con su desviación estándar y coeficiente de correlación (r).

Comprimidos	Orden Cero		Orden Uno	
	$k_d \pm D.E.$ (mg/h)	Coefficiente de correlación (r)	$k_d \pm D.E.$ (h^{-1})	Coefficiente de correlación (r)
F_a	5,471 \pm 0,072	0,863	0,105 \pm 0,002	0,912
F_b	7,250 \pm 0,086	0,860	0,233 \pm 0,007	0,984

Tabla N°13: Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde los comprimidos para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno con su desviación estándar y coeficiente de determinación.

Un análisis Anova simple para las constantes de velocidad de liberación de orden cero para las formulaciones de comprimidos F_a y F_b , nos muestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ellas. En los análisis estadísticos comparativos de orden uno, se observa también una diferencia estadísticamente significativa entre ambas constantes de velocidad. Esto quiere decir que la velocidad de liberación se ve ampliamente mejorada por la incorporación de un sólido en dispersión, en este caso elaborado con PVP.

En base a los coeficientes de correlación obtenidos para la liberación del albendazol desde la matriz lipídica de los comprimidos podemos decir que ambas formulaciones se ajustan de mejor forma al modelo cinético de orden uno. F_b muestra un mejor coeficiente de correlación comparado con F_a .

Se observa que las pendientes que muestran las curvas en medio ácido y las pendientes que se muestran en medio buffer son muy diferentes, esto se puede explicar por el cambio de pH del medio de disolución de 1,2 a 6,8 lo que afecta la solubilidad y velocidad de liberación del fármaco. Esto se ve reflejado en la linealidad de la curva y en los valores del coeficiente de correlación e influye en que los valores de r no se ajusten de mejor forma al modelo cinético de orden uno.

En la Tabla N°14 se presentan los valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde comprimidos para los modelos de Higuchi y raíz cúbica con su respectiva desviación estándar y coeficiente de correlación (r).

Comprimidos	Modelo Higuchi		Modelo Raíz Cúbica	
	$k_d \pm D.E.$ ($mg/h^{1/2}$)	Coefficiente de correlación(r)	$k_d \pm D.E.$ ($mg/h^{1/3}$)	Coefficiente de correlación(r)
F_a	21,301 \pm 0,261	0,929	0,130 \pm 0,002	0,897
F_b	28,313 \pm 0,325	0,928	0,238 \pm 0,006	0,928

Tabla N°14: Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol desde los comprimidos incluyendo una matriz lipídica para los modelos de *Higuchi* y raíz cúbica con sus respectivas desviación estándar y coeficiente de correlación (r).

Los resultados obtenidos después de aplicar un análisis Anova simple demuestran que las constantes de velocidad de liberación según el modelo de Higuchi fueron estadísticamente diferentes para las formulaciones F_a y F_b . El mismo resultado se observó para el modelo erosional. Esto indicaría que la inclusión de PVP incrementaría la velocidad de liberación del activo desde la matriz.

Es difícil precisar el modelo que utiliza el fármaco para ser liberado. En la formulación F_a el principio activo tiende a difundir hacia el medio mientras que en F_b se observa que ambos modelos, erosión y difusión son usados por el fármaco en su liberación. Los coeficientes de determinación no fueron totalmente concluyentes, sin embargo, se podría decir que están ocurriendo simultáneamente ambos procesos.

Factor de diferencia y similitud de las matrices

La tabla N°15 presenta el factor de diferencia y el factor de similitud de cada formulación con respecto a F_0 , que no contiene Labrafil® M2125 CS, por lo que se consideró como la referencia.

Formulación	Factor de diferencia (f_1)	Factor de similitud (f_2)
F_1	2,092	84,512
F_2	20,139	46,747
F_3	25,156	42,507
F_4	27,758	38,233

Tabla N°15: Factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) para matrices

En la Tabla N°15 se puede observar la influencia del Labrafil® M 2125 CS sobre la liberación de albendazol. Tomando como referencia F_0 , se aprecia que el perfil de liberación de F_1 se considera similar a F_0 según los criterios de aceptación ($f_1 < 15$ y $f_2 > 50$), probablemente la cantidad de Labrafil® M 2125 CS agregada a esa formulación es tan pequeña que no alcanza a establecerse una real diferencia entre aquella matriz que tiene Labrafil® M 2125 CS y la que no. Para todas las demás formulaciones ninguna se considera similar a F_0 , usando los mismos criterios, por esto se deduce que la inclusión de este excipiente en cantidades mayores a 1%, sí modifican la liberación del principio activo desde la matriz.

Factor de diferencia y similitud de los comprimidos

La Tabla N°16 presenta el factor de diferencia y el factor de similitud de cada formulación con respecto a F_a , que no contiene una dispersión sólida, por lo que se consideró como referencia.

Formulación	Factor de diferencia (f_1)	Factor de similitud (f_2)
F_b	36,059	36,258

Tabla N°16: Factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) para comprimidos.

Los datos mostrados en la tabla reflejan la diferencia entre las formulaciones F_a y F_b tomando como referencia los factores de diferencia y de similitud obtenidos. Se tomo como referencia F_a y se comparó directamente con la formulación que usa una dispersión solida F_b . Ambos perfiles no son considerados como similares según los criterios de aceptación ($f_1 < 15$ y $f_2 > 50$), por esto se considera que la inclusión de una dispersión solida en la matriz lipídica del comprimido modifica significativamente la liberación del fármaco.

CONCLUSIONES

1. Se elaboraron matrices lipídicas de liberación controlada utilizando Gelucire®50/13 y albendazol en una dosis de 200 mg.
2. La formulación de matrices de Gelucire®50/13 y albendazol, se utilizó como base para la incorporación de Labrafil® M 2125 CS en concentraciones de 1%, 2%, 3% y 5% p/p y denominada cada formulación como F₁, F₂, F₃ y F₄ respectivamente.
3. Todas las formulaciones de matrices lipídicas demostraron uniformidad de contenido según los estándares de la USP 30.
4. La adición de Labrafil® M 2125 CS en cantidades crecientes aumentó la liberación del albendazol de la misma forma, respecto de la formulación que no lo contenía (F₀). Los datos fueron comprobados con el factor de similitud y factor de diferencia.
5. Los datos indican que las matrices lipídicas ajustan su modelo cinético a orden cero en todas sus formulaciones. También se puede decir que el modelo de liberación del principio activo se realizó por erosión de la superficie matricial.
6. Se diseñaron y evaluaron comprimidos de liberación prolongada a base de Gelucire®50/13- albendazol y comprimidos matriciales con una dispersión sólida de albendazol-PVP.
7. Todos los comprimidos elaborados cumplieron con los controles no oficiales de peso, dureza, friabilidad, diámetro y espesor.
8. La elaboración de comprimidos de liberación controlada de albendazol a base de Gelucire®50/13 y la de comprimidos de liberación controlada usando una dispersión sólida del activo, demostró una uniformidad de contenido, usando el método variación de peso, dentro de los rangos aceptables según la USP 30, para ambos casos.
9. La incorporación de PVP a la formulación, provocó un aumento de la liberación del albendazol desde la matriz del comprimido, en los medios de disolución pH 1,2 y 6,8; en comparación con los comprimidos de matriz lipídica en los que no se utiliza este excipiente, según los factores de diferencia y similitud. Esto

podría deberse a que el PVP estaría actuando como formador de una dispersión sólida, lo cual potenciaría la velocidad de liberación del activo.

10. Los datos de liberación indican que el modelo cinético observado se ajusta a orden uno tanto para comprimidos matriciales sin PVP (F_a) como para los que incorporan este excipiente (F_b).
11. El modelo de liberación para F_a se acerca al modelo de difusión, mientras que F_b no muestra un mecanismo muy definido, pudiendo liberar el fármaco en forma difusional y erosional en forma simultánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. SUNÉ NEGRE, José María. Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración. Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital, 3(2):34-37, 2009.
2. AIACHE J.M., DEVISSAGUET J. Ph., GUYOT-HERMANN A.M. Biofarmacia. México, D.F , Editorial El Manual Moderno S.A., 1983. 285p.
3. LONGER M.A., ROBINSON J.R. Sistemas de liberación sostenida de drogas. En: GENNARO Alfonso R. "et al" *Remington Farmacia*. Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana S.A., 1987. pp. 2240-2251.
4. COSTA E., ARANCIBIA A., AIACHE J. Sistemas Matriciales. Acta Farmacéutica Bonaerense. 23 (2): 259-265. 2004.
5. LASTRES García, José Luis. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. Schironia, 1: 63-71.nov. 2002.
6. LAINE, E., ARAUMO, P. and KAHELA, P. On the estructural behavior of triglicerides with time. International Journal of Pharmaceutics. 43:241-247.1988.
7. LIVERSIDGE, G.G., GRANT, D.J.W and PADFIELD, J.M. Influence of physicochemical interactions on the properties of suppositories. Interaccions between the constituents off fatty suppository bases. International Journal of Pharmaceutics. 7:211-223.1981.
8. CHAPMAN, D. The Polymorphism of Glycerides. Chem Rev. 62:433-456. 1962.
9. HAGEMAN, J.M. Thermal behavior and polymorphism of acylglycerides En: GARTI N., SATO K., (Eds). *Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty Acids*. U.S.A. Marcel Dekker Inc., pp. 9-95.1988
10. COBEN, L.J. and LIEBERMAN, H.A. Suppositories. En: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. (Eds.). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. U.S.A. : Lea & Febiger, 1986. pp. 564-588.
11. CHOY Y.W., KHAN Nurzalina, YUEN K.H. Significance of lipid matrix aging on in vitro release and in vivo bioavailability. International Journal of Pharmaceutics. 2005. págs. 299: 55-64.

12. KHAN Nurzalina, CRAIG Duncan Q.M. The influence of drug incorporation on the structure and release properties of solid dispersions in lipid matrices. 93: 355-368. 2003.
13. Information, Gattefosé Corporation. Gelucire Documentation Technique. Francia, 1983.
14. WAGINAIRE, L. and GLAS, B. Gélucire. Bull. Tech. Gatteffosé. 74: 7-12. 1981.
15. CRAIG, D.Q.M. The use of glycerides as controlled release matrices. En: KARSA, D.R. and STEPHENSON, R.A. (Eds.) Excipients and Delivery Systems for Pharmaceutical Formulations. The Royal Society of Chemistry. 1995. pp.148-173.
16. VIAL-BERNASCONI, A.C., DOELKER, E. and BURI, E. Diffusion and erosion controlled drug release from lipid matrix formulations incorporated into hard gelatin capsules. Proceed. Intern, Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 12:272-273.1985.
17. *Gelucire 50/13 Analysis Sheet. Gattefosé S.A.*
18. *Macrogolglycerides Stéariques*. s.l. : Addendum, 1091-1092.2001.
19. WOSKOWICS M., ZGODA M. M. Polyoxyethylenated methyl esters of rape oil fatty acids as non-ionic surfactants in a model drug form with albendazole. Polimery w medycynie.Pub Med 2005. págs. 35(4): 25-38.
20. Sweetman Sean C., "et al". Monographs on drugs and ancillary substances. En su: Martindale The Complete drug reference. 34th editon. London, UK. Grayslake USA : Pharmaceutical Press , 2005. pp. 101-102.
21. O'Neil Maryadele J., "et al". Monographs. En su: The Merck Index an encyclopedia of chemicals,drugs and biologicals. 14th Edition. USA. Merk & Co., INC., 2006. pág. 215.
22. Moffat Anthony C., Osselton David M., Widdop B., Consulting. Monographs. En: LAURENT Y GALICHET managing. Clarck's Analysis of Drug and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material Vol.2. 3th edition. London, UK . Pharmaceutical Press, 2004. pág. 591.
23. GALIA E., HORTON J., DRESSMAN J.B. Albendazole generics - A comparative in vitro study. Pharmaceutical Research. 16(12): 1871-1875. 1999.
24. Marriner S.E., Morris D.L., Dickson B., Bogan J.A. Pharmacokinetics of Albendazole in Man. European Journal of Clinical Pharmacology. 30: 705-708. 1986.

25. LOUKAS Alex, HOTEZ Peter J.. Quimioterapia de las helmintosis. En: BRUNTON Laurence L., LAZO Jhon S., PARKER Keith. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11th edition. Colombia. McGraw-Hill Interamericana Editores S.A, 2007. pp. 1073-1082.
26. Kalaiselvan R., Mohanta G.P., Manna P.K., Manimekalai A. Solid-phase preparation and characterization of albendazole solid dispersion. Ars Pharm. 47(1): 91-107. 2006.
27. ROWE R., SHESKEY P., QUINN M. Handbook of Pharmaceutical. 6º Ed. London. Pharmaceutical Press. pp. 185-186, 2009.
28. BASF, The Chemical Company. Soluble Kollidon grades. 2007. pp.. 2-10.
29. LARSEN A., HOLM R., LUND PEDERSEN M., MULLERTZ A. Lipid-based Formulations for Danazol Containing a Digestible Surfactant, Labrafil M2125CS: In Vivo Bioavailability and Dynamic In Vitro Lipolysis. Pharmaceutical Research. 25 (12): 2769-2777. dic.2008
30. Gattefossé. Gattefossé. Gattefossé. [En línea] 2007. [Citado el: 01 de diciembre de 2010.] <http://www.gattefosse.com/internet/gatt-wk3.nsf/>.
31. DIETRICH-MOHRING M., THURAU S., WILDNER G. Labrafil-A new adjuvant for peptide-specific oral tolerance in rat experimental autoimmune uveitis. Pharmacological Research. 57: 26-31. oct. 2008.
32. Balakrishnan Prabagar, "et al". Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q10 by self-emulsifying drug delivery systems. International Journal of Pharmaceutics. 374: 66-72. 2009.
33. Anderson N., Banker G., Fonner D., Gordon R., Rosanske T. Granulation Technology and Tablet Characterization. En: LIEBERMAN H., LACHMAN L., SHWARTZ J.. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. New York : Marcel Dekker INC., 1990. pp. 245-338.
34. USP/NF 30 Farmacopea de los Estados Unidos de América. Estados Unidos de América : The United States Pharmacopeial Convention, 2006.
35. ARCE FERNÁNDEZ E., VILLAFUERTE ROBLES L. Características tecnológicas de mezclas de senósidos A+B con excipientes para la formulación de tabletas. Revista Cubana de Farmacia. 42 (3) : 0-0 versión impresa ISSN 0034-7515. sep.- dic. 2008
36. Kalaiselvan R., Mohanta G.P., Kannan K., Manna P.K., Manavalan R. Optimization of drug-polymer mixing ratio in albendazole-polyvinylpyrrolidone solid dispersion by moisture absorption studies. Acta Pharmaceutica Scientia. 48: 141-151. 2006.

37. Torrado Susana, Torrado Santiago, Torrado J.J., Cardoniga Rafael. Preparation, dissolution and characterization of albendazole. International Journal of Pharmaceutics. 140: 247-250. 1996.
38. Kalaiselvan R., Mohanta G.P., Manna P.K., Manavalan R. Studies on mechanism of enhanced dissolution of albendazole solid dispersions with crystalline carriers. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 68(5): 599-607. sept-oct 2006.
39. RODRÍGUEZ Galán I., BUENO Ibañez T., CEREZO Galán A. Estudio de compatibilidad y estabilidad térmica de clorhidrato de ranitidina y Gelucires. En: VI Congreso de la SEFIG y 3ª Jornada de Tecnología Farmacéutica, (2003. Granada, España). Ed. Comares, pp. 133-136..
40. AINAOUI A., VERGNAUD J. M.. Modelling the plasma drug level with oral controlled release dosage forms with lipidic Gelucire. International Journal of Pharmaceutics. 169: 155-162. marzo 1998.

Anexos

Tabla I: Controles no oficiales de peso y dureza para comprimidos de albendazol liberación controlada usando como matriz lipídica Gelucire® 50/13 (F_a).

Comprimidos	n	Peso (mg)	Dureza (Kg)
F_a	1	687,9	7,0
	2	671,0	7,3
	3	679,3	7,9
	4	664,2	6,5
	5	694,3	8,0
	6	683,0	7,7
	7	661,1	7,5
	8	682,3	7,0
	9	676,7	8,0
	10	679,0	7,7
	11	657,8	6,8
	12	681,5	6,5
	13	668,0	7,0
	14	693,6	7,5
	15	679,2	7,5
	16	677,8	6,8
	17	663,7	7,7
	18	663,4	8,0
	19	673,9	8,2
	20	664,6	7,8
	Promedio	675,115	7,480
D.S	10,636	0,442	
C.V	1,575	5,909	

Tabla II: Controles no oficiales de espesor y diámetro para comprimidos F_a.

Comprimidos	n	Espesor (cm)	Diámetro (cm)
F_a	1	0,554	1,221
	2	0,557	1,224
	3	0,557	1,225
	4	0,553	1,224
	5	0,559	1,221
	6	0,553	1,226
	7	0,552	1,224
	8	0,551	1,223
	9	0,553	1,225
	10	0,555	1,224
	Promedio	0,554	1,224
	D.S	0,003	0,002
	C.V	0,459	0,134

Tabla III: Control no oficial de friabilidad para comprimidos F_a.

Friabilidad	Peso (gr)
Peso Inicial	8,186
Peso Final	8,151
%Friabilidad	0,428 %

Tabla IV: Controles no oficiales de peso y dureza para comprimidos de albendazol liberación controlada incluyendo una dispersión sólida de PVP usando como matriz lipídica Gelucire® 50/13 (F_b).

Comprimidos	n	Peso (mg)	Dureza (Kg)
F_b	1	650,8	7,8
	2	663,8	7,5
	3	669,1	7,3
	4	668,1	6,5
	5	677,5	7,5
	6	689,4	7,5
	7	678,7	7,0
	8	685,4	7,3
	9	675,4	7,7
	10	661,1	7,7
	11	664,3	6,8
	12	677,4	6,7
	13	669,8	7,0
	14	680,3	7,5
	15	676,8	7,5
	16	676,7	6,8
	17	680,3	7,7
	18	694,7	8,0
	19	663,8	8,0
	20	674,1	7,8
		Promedio	673,875
	D.S	10,313	0,442
	C.V	1,530	5,989

Tabla V: Controles no oficiales de espesor y diámetro para comprimidos F_b.

<i>Comprimidos</i>	<i>n</i>	<i>Espesor (cm)</i>	<i>Diámetro (cm)</i>
<i>F_a</i>	1	0,514	1,212
	2	0,513	1,216
	3	0,516	1,214
	4	0,513	1,216
	5	0,504	1,217
	6	0,516	1,218
	7	0,515	1,213
	8	0,512	1,215
	9	0,518	1,205
	10	0,505	1,217
	Promedio	0,513	1,214
	D.S	0,005	0,004
	C.V	0,902	0,311

Tabla VI: Controles no oficiales de friabilidad para comprimidos F_b.

<i>Friabilidad</i>	<i>Peso (gr)</i>
Peso Inicial:	8,066
Peso Final:	8,040
%Friabilidad:	0,322%

Tabla VII: Caracterización de materias primas utilizadas en la elaboración de comprimidos de albendazol liberación controlada.

<i>Características</i>	<i>Fa</i>	<i>Fb</i>
Velocidad (g/seg)	1:60	1:64
Altura (cm)	2,738	2,500
Diámetro (cm)	9,006	9,759
Radio (cm)	4,503	4,880
Volumen bulk (cc)	113	112
Volumen de consolidación (cc)	89	90

Tabla VIII: Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada usando Gelucire® 50/13 como matriz lipídica (F₀).

<i>Matriz</i>	<i>n</i>	<i>Peso matriz (mg)</i>	<i>Cantidad valorada (mg)</i>	<i>% del activo</i>	
<i>F₀</i>	1	933,5	219,52	109,76	
	2	933,5	198,17	99,09	
	3	930,2	197,31	98,66	
	4	937,8	216,1	108,05	
	5	929,9	218,67	109,34	
	6	932,8	219,52	109,76	
	7	935,6	216,96	108,48	
	8	931,5	217,81	108,91	
	9	930,9	216,1	108,05	
	10	929,8	215,25	107,63	
	Promedio		932,550	-	106,773
	D.S		2,639	-	4,226
	C.V		0,283	-	3,958

Tabla IX: Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada a base de Gelucire® 50/13 mas 1% de Labrafil®M21215CS (F₁).

<i>Matriz</i>	<i>n</i>	<i>Peso matriz (mg)</i>	<i>Cantidad valorada (mg)</i>	<i>% del activo</i>
<i>F₁</i>	1	933,6	220,37	110,19
	2	947,5	217,81	108,91
	3	948,5	210,13	105,07
	4	943,2	220,37	110,19
	5	941,6	220,37	110,19
	6	941	220,37	110,19
	7	939,6	219,52	109,76
	8	943	217,81	108,91
	9	939,6	216,1	108,95
	10	942,1	218,67	109,34
	Promedio	941,970	-	109,170
	D.S	4,192	-	1,547
	C.V	0,445	-	1,417

Tabla X: Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada a base de Gelucire® 50/13 mas 2% de Labrafil®M21215CS (F₂).

<i>Matriz</i>	<i>n</i>	<i>Peso matriz (mg)</i>	<i>Cantidad valorada (mg)</i>	<i>% del activo</i>
<i>F₂</i>	1	942,5	217,81	108,91
	2	946	214,4	107,2
	3	934,3	211,83	105,92
	4	938,4	218,67	109,34
	5	942,1	216,96	108,48
	6	941,9	216,96	108,48
	7	943,4	219,52	109,76
	8	935,2	214,4	107,2
	9	952,3	210,13	105,07
	10	932,9	213,54	106,77
	Promedio	940,900	-	107,713
	D.S	5,902	-	1,530
	C.V	0,627	-	1,420

Tabla XI: Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada a base de Gelucire® 50/13 mas 3% de Labrafil®M21215CS (F₃).

<i>Matriz</i>	<i>n</i>	<i>Peso matriz (mg)</i>	<i>Cantidad valorada (mg)</i>	<i>% del activo</i>
<i>F₃</i>	1	932,2	216,1	108,05
	2	937,4	220,37	110,19
	3	941,9	219,51	109,76
	4	942,7	220,37	110,19
	5	939,6	215,25	107,63
	6	938,8	216,1	108,05
	7	940,7	213,54	106,77
	8	937	219,51	109,76
	9	945,3	219,51	109,76
	10	938,4	218,67	109,34
	Promedio	939,400	-	108,950
	D.S	3,600	-	1,216
	C.V	0,383	-	1,116

Tabla XII: Uniformidad de contenido para matrices de albendazol liberación controlada a base de Gelucire® 50/13 mas 5% de Labrafil®M2125CS (F₄).

<i>Matriz</i>	<i>n</i>	<i>Peso matriz (mg)</i>	<i>Cantidad valorada (mg)</i>	<i>% del activo</i>
<i>F₄</i>	1	940,6	219,51	109,76
	2	947,1	218,67	109,34
	3	934	210,85	105,43
	4	939,8	218,67	109,67
	5	941,1	217,81	108,91
	6	943,7	219,51	109,76
	7	933,7	216,96	108,48
	8	939,8	213,54	106,77
	9	939	216,1	108,05
	10	934,4	219,51	109,76
	Promedio	939,320	-	108,593
	D.S	4,336	-	1,473
	C.V	0,462	-	1,357

Tabla XIII: Uniformidad de contenido para comprimidos F_a.

<i>Comprimido</i>	<i>n</i>	<i>Peso matriz (mg)</i>	<i>Cantidad valorada (mg)</i>	<i>% del activo</i>
<i>F_a</i>	1	664,3	210,85	105,43
	2	663,8	212,52	106,25
	3	669,2	200,73	100,37
	4	668,1	205,78	102,89
	5	667,5	200,17	100,08
	6	689,4	205,85	102,93
	7	678,7	210,85	105,43
	8	685,4	198,76	99,38
	9	675,4	196,81	98,41
	10	661,1	207,56	103,78
	Promedio	672,290	-	102,495
	D.S	9,583	-	2,790
	C.V	1,425	-	2,722

Tabla XIV: Uniformidad de contenido para comprimidos F_b.

<i>Comprimido</i>	<i>n</i>	<i>Peso matriz (mg)</i>	<i>Cantidad valorada (mg)</i>	<i>% del activo</i>
<i>F_b</i>	1	674,6	220,37	110,19
	2	658,7	212,69	106,35
	3	675,2	215,25	107,63
	4	676,2	216,1	108,05
	5	675,3	214,4	107,2
	6	682	216,1	108,05
	7	669,1	213,54	106,77
	8	663,5	211,83	105,92
	9	663,8	216,96	108,48
	10	675,3	214,4	107,2
	Promedio	671,370	-	107,584
	D.S	7,282	-	1,152
	C.V	1,085	-	1,071

Tabla XV: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F_0 .

Tiempo (h)	Promedio (%)	D.S	C.V
0,5	2,325	0,029	1,251
1	4,138	0,118	2,844
1,5	6,972	0,181	2,601
2	12,418	0,369	2,969
3	18,410	0,182	0,987
4	22,106	0,424	1,917
5	25,195	0,643	2,551
6	30,557	0,320	1,048
7	43,525	0,224	0,514
8	47,063	0,336	0,714

Tabla XVI: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F_1 .

Tiempo (h)	Promedio (%)	D.S	C.V
0,5	2,050	0,040	1,958
1	4,297	0,042	0,983
1,5	8,137	0,084	1,034
2	13,339	0,232	1,736
3	19,394	0,245	1,265
4	22,530	0,436	1,933
5	26,501	0,323	1,218
6	35,123	0,439	1,250
7	42,561	0,208	0,488
8	49,231	0,385	0,781

Tabla XVII: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F₂.

Tiempo (h)	Promedio (%)	D.S	C.V
0,5	2,575	0,023	0,889
1	7,313	0,094	1,283
1,5	14,442	0,252	1,748
2	20,426	0,319	1,564
3	26,495	0,376	1,417
4	31,299	0,149	0,477
5	40,440	0,353	0,872
6	50,483	0,221	0,437
7	57,441	0,516	0,898
8	62,433	0,258	0,413

Tabla XVIII: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F₃.

Tiempo (h)	Promedio (%)	D.S	C.V
0,5	2,783	0,045	1,621
1	7,869	0,091	1,151
1,5	17,635	0,225	1,276
2	23,685	0,327	1,381
3	30,338	0,383	1,261
4	34,633	0,245	0,706
5	41,550	0,495	1,192
6	51,269	0,633	1,234
7	60,426	0,623	1,031
8	68,227	0,264	0,387

Tabla XIX: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde F₄.

Tiempo (h)	Promedio (%)	D.S	C.V
0,5	2,028	0,026	1,271
1	4,906	0,067	1,374
1,5	11,212	0,161	1,435
2	20,205	0,180	0,891
3	29,478	0,466	1,580
4	37,608	0,412	1,095
5	47,658	0,383	0,803
6	58,842	0,152	0,258
7	66,570	0,363	0,545
8	72,909	0,684	0,938

Tabla XX: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde los comprimidos F_a.

Tiempo (h)	Promedio (%)	D.S	C.V
0,5	16,512	0,115	0,697
1	27,567	0,366	1,329
1,5	40,289	0,347	0,860
2	50,225	0,672	1,337
3	56,606	0,340	0,601
4	57,411	0,342	0,596
5	59,864	0,686	1,147
6	61,592	0,443	0,719
7	63,369	0,355	0,559
8	66,240	0,387	0,584

Tabla XXI: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde los comprimidos F_b.

Tiempo (h)	Promedio (%)	D.S	C.V
0,5	21,799	0,332	1,521
1	39,849	0,387	0,972
1,5	57,109	0,685	1,199
2	67,039	0,628	0,936
3	74,774	0,820	1,097
4	77,808	0,415	0,533
5	83,160	0,694	0,835
6	84,354	0,640	0,758
7	85,979	0,718	0,835
8	87,989	0,520	0,591