



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas**  
**Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas**

# **EVALUACIÓN DEL EFECTO DE UN AGENTE DISPERSANTE SOBRE LA LIBERACIÓN DE ALBENDAZOL DESDE UNA MATRIZ LIPÍDICA**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

**BENJAMÍN ANDRÉS SANTIBÁÑEZ ENGEMANN**

**PROFESOR PATROCINANTE**

PROF. EDDA COSTA C.

**DIRECTORA DE TESIS**

PROF. EDDA COSTA C.

**Santiago, Chile**

**2009**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a las personas que me han ayudado de alguna forma u otra en esta extensa, sacrificada pero a la vez reconfortante carrera.

En primer lugar a mi familia, que me ha ayudado toda la vida y me permitió sacar adelante esta carrera. Muchas gracias a mi papá, mamá y hermanos.

A mis amigos, tanto los de la universidad como los de otras partes, que me permitieron pasarla muy bien en estos largos años de estudio.

A la profesora Edda y demás personas del laboratorio, que me brindaron mucha ayuda y buena onda durante la realización de esta tesis.

A todas las personas de la farmacia, que me trataron muy bien cuando trabajé ahí por dos años, siendo un agrado ir cada sábado a ese lugar.

Y por último, a ti que te reencontré hace poco y me has apoyado muchísimo en esta última etapa de la universidad, gracias por todo tu cariño.

## ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS .....	ii
ÍNDICE GENERAL .....	iii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	vi
ÍNDICE DE TABLAS .....	vii
ÍNDICE DE ANEXOS .....	ix
RESUMEN .....	xi
SUMMARY .....	xiv
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>II. HIPÓTESIS .....</b>	<b>12</b>
<b>III. OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
III.1    Objetivo General .....	12
III.2    Objetivos Específicos .....	12
<b>IV. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>14</b>
IV.1    Materiales .....	14
IV.1.1    Materias primas y reactivos .....	14
IV.1.2    Equipos .....	14
IV.2    Métodos .....	15
IV.2.1    Curva de calibración .....	15
IV.2.2    Elaboración de las matrices .....	15
Matrices de Gelucire®50/13 – albendazol .....	15
Matrices de Gelucire®50/13 - Labrafil® M1944CS - albendazol .....	15
Matrices encapsuladas de Gelucire®50/13 – albendazol .....	16
Matrices encapsuladas de Gelucire®50/13 - Labrafil® M1944CS - albendazol .....	16

Matrices encapsuladas de Gelucire®50/13 – Labrafil® M1944CS - albendazol con recubrimiento entérico.....	16
IV.2.3 Uniformidad de dosificación .....	17
IV.2.4 Punto de fusión de las matrices .....	17
IV.2.5 Perfil de liberación de albendazol desde las matrices.....	18
Condiciones.....	18
Cuantificación de las muestras .....	19
IV.2.6 Perfil de liberación de albendazol desde las matrices encapsuladas .....	19
Condiciones .....	19
Cuantificación de las muestras .....	20
IV.2.7 Perfil de liberación de albendazol desde las matrices encapsuladas recubiertas.....	20
Condiciones .....	20
Cuantificación de las muestras .....	21
IV.2.8 Mecanismos de liberación.....	21
IV.2.9 Comparación de los perfiles de liberación.....	22
IV.2.10 Análisis estadístico.....	22
<b>V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
V.1 Curva de calibración .....	23
V.2 Composición de las matrices lipídicas.....	23
V.3 Punto de fusión de las matrices.....	24
V.4 Uniformidad de dosificación de las matrices.....	24
V.5 Perfiles de liberación de albendazol desde las matrices.....	25
V.6 Mecanismos de liberación de albendazol desde las matrices.....	27
V.7 Factor de diferencia y similitud de las matrices.....	30
V.8 Composición de las matrices encapsuladas.....	31
V.9 Uniformidad de dosificación de las matrices encapsuladas.....	31
V.10 Perfiles de liberación de las matrices encapsuladas.....	32
V.11 Mecanismos de liberación de las matrices encapsuladas.....	33
V.12 Factor de diferencia y similitud de las matrices encapsuladas.....	35

V.13	Composición de la solución orgánica formadora del <i>film</i> entérico.....	36
V.14	Perfil de liberación de las matrices encapsuladas con recubrimiento entérico.....	37
VI.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	39
VII.	<b>REFERENCIAS</b> .....	41
	<b>ANEXOS</b> .....	46

---

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b>	Estructura del albendazol .....	7
<b>Figura 2</b>	Perfiles de liberación de albendazol desde la matrices a base de Gelucire <sup>®</sup> 50/13 (F <sub>0</sub> , F <sub>1</sub> , F <sub>2</sub> , F <sub>3</sub> y F <sub>4</sub> ) 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 restantes 6 horas .....	26
<b>Figura 3</b>	Perfiles de liberación de albendazol desde las cápsulas que contienen una matriz lipídica a base de Gelucire <sup>®</sup> 50/13 (F <sub>A</sub> , F <sub>B</sub> , F <sub>C</sub> , F <sub>D</sub> y F <sub>E</sub> ) en medio <i>buffer</i> fosfato de pH 6,8 .....	32
<b>Figura 4</b>	Perfil de liberación de albendazol desde una cápsula recubierta, que contiene la formulación F <sub>E</sub> , 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 el tiempo restante .. .....	37

---

**ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1</b>	Absorbancias correspondientes a las concentraciones de las soluciones elaboradas para la curva de calibración .....	23
<b>Tabla 2</b>	Composición de las matrices lipídicas .....	24
<b>Tabla 3</b>	Punto de fusión de las matrices F <sub>0</sub> , F <sub>1</sub> , F <sub>2</sub> , F <sub>3</sub> y F <sub>4</sub> .....	24
<b>Tabla 4</b>	Uniformidad de contenido de las matrices de albendazol .....	25
<b>Tabla 5</b>	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 determinación .....	28
<b>Tabla 6</b>	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 determinación .....	29
<b>Tabla 7</b>	Factor de diferencia (f <sub>1</sub> ) y similitud (f <sub>2</sub> ) para las matrices .....	30
<b>Tabla 8</b>	Composición en porcentaje de las matrices lipídicas encapsuladas .....	31
<b>Tabla 9</b>	Uniformidad de contenido de las matrices encapsuladas .....	31
<b>Tabla 10</b>	Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno obtenidos desde las matrices encapsuladas con su desviación estándar y coeficiente de determinación .....	34
<b>Tabla 11</b>	Valores de las constantes de velocidad de disolución de albendazol para los modelos de Higuchi y raíz cúbica desde las matrices encapsuladas con sus respectivas desviación estándar y coeficiente de determinación en .....	35

<b>Tabla 12</b>	Factor de diferencia ( $f_1$ ) y similitud ( $f_2$ ) para matrices encapsuladas.....	36
<b>Tabla 13</b>	Composición porcentual de la solución orgánica para recubrir.....	36
<b>Tabla 14</b>	Pesos obtenidos de las matrices encapsuladas no recubiertas, recubiertas y cantidad de recubrimiento total.....	37

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>TABLA I</b>	Uniformidad de contenido para la matriz F <sub>0</sub> .....	47
<b>TABLA II</b>	Uniformidad de contenido para la matriz F <sub>1</sub> .....	47
<b>TABLA III</b>	Uniformidad de contenido para la matriz F <sub>2</sub> .....	48
<b>TABLA IV</b>	Uniformidad de contenido para la matriz F <sub>3</sub> .....	48
<b>TABLA V</b>	Uniformidad de contenido para la matriz F <sub>4</sub> .....	49
<b>TABLA VI</b>	Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F <sub>A</sub> .....	49
<b>TABLA VII</b>	Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F <sub>B</sub> .....	50
<b>TABLA VIII</b>	Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F <sub>C</sub> .....	50
<b>TABLA IX</b>	Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F <sub>D</sub> .....	51
<b>TABLA X</b>	Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F <sub>E</sub> .....	51
<b>TABLA XI</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13 (F <sub>0</sub> ).....	52
<b>TABLA XII</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 2% Labrafil® M1944CS (F <sub>1</sub> ).....	52
<b>TABLA XIII</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 5% Labrafil® M1944CS (F <sub>2</sub> ).....	53
<b>TABLA XIV</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 7% Labrafil® M1944CS (F <sub>3</sub> ).....	53
<b>TABLA XV</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 10% Labrafil® M1944CS (F <sub>4</sub> ).....	54
<b>TABLA XVI</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire®50/13 (F <sub>A</sub> ).....	54
<b>TABLA XVII</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire®50/13- 5% Labrafil® M1944CS (F <sub>B</sub> ).....	54
<b>TABLA XVIII</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire®50/13- 7% Labrafil® M1944CS (F <sub>C</sub> ).....	55

<b>TABLA XIX</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire® 50/13- 9% Labrafil® M1944CS (F <sub>D</sub> ).....	55
<b>TABLA XX</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire® 50/13- 10% Labrafil® M1944CS (F <sub>E</sub> )....	55
<b>TABLA XXI</b>	Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire® 50/13- 10% Labrafil® M1944CS (F <sub>E</sub> ) con recubrimiento entérico.....	56
<b>CÁLCULOS RECUBRIMIENTO ENTÉRICO</b>	.....	56

## RESUMEN

Las formas farmacéuticas de liberación controlada son una gran alternativa para modificar ciertos parámetros biofarmacéuticos y farmacocinéticos de muchos fármacos, como por ejemplo, la velocidad y/o el sitio de liberación desde la forma farmacéutica, la biodisponibilidad, la duración del efecto, entre otros. Además desde el punto vista clínico, se puede lograr una mejor eficacia en el cumplimiento de los tratamientos lo que se traduce en un mayor beneficio para los pacientes.

En la actualidad, existe una gran variedad de este tipo de formulaciones, entre las cuales se encuentran las matrices monolíticas. Dependiendo del tipo de material que la conforma, una matriz se puede clasificar en: hidrofílica, inerte y lipídica. Las matrices lipídicas pueden ser una buena alternativa para fármacos poco solubles en medio acuoso y entre sus ventajas se encuentran el control potencial sobre la velocidad de liberación y sitio de cesión del fármaco, ser bien toleradas en el tracto gastrointestinal y proteger al fármaco de las condiciones del medio de disolución si así lo requiere.

Entre los excipientes disponibles para la elaboración de estas matrices están los productos de la línea Gelucire<sup>®</sup>, que corresponden a mezclas de mono-, di- y triglicéridos con ésteres de polietilenglicol (PEG). Éstos se identifican por medio de dos números, el primero corresponde al punto de fusión y el segundo al balance hidrófilo-lipófilo (BHL). Existe una gama de Gelucires<sup>®</sup>, dada por la variedad de mezclas de mono, di y triglicéridos, y mono y diésteres de PEG; entre estos productos se encuentra el Gelucire<sup>®</sup>50/13, el cual es utilizado en la elaboración de formas farmacéuticas de liberación controlada.

El fármaco seleccionado para ser incorporado en la matriz lipídica a base de Gelucire<sup>®</sup>50/13 fue el albendazol, que se caracteriza por ser un fármaco poco soluble en agua, lo que limita su biodisponibilidad a pesar de presentar una buena

permeabilidad, por lo que corresponde a la Clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad) según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BSC).

El principal objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la incorporación de un excipiente dispersante, Labrafil® M1944 CS, sobre la liberación de albendazol desde una matriz a base de Gelucire®50/13.

Para ello se elaboraron matrices de Gelucire®50/13 con albendazol y Aerosil®200 en cantidades constantes y con Labrafil® M1944 CS en porcentajes crecientes.

Se realizaron perfiles de liberación del fármaco desde las matrices diseñadas 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. Para las matrices encapsuladas, se utilizó *buffer* fosfato de pH 6,8 como medio de disolución.

Los porcentajes de albendazol liberados a las ocho horas desde las matrices a base de Gelucire® 50/13 ( $F_0$ ) y Gelucire® 50/13-Labrafil® M 1944 CS ( $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$ ) fueron de  $36,19 \pm 0,75\%$ ,  $44,58 \pm 0,91\%$ ,  $58,01 \pm 1,77\%$  y  $96,57 \pm 1,46$ , respectivamente. La matriz Gelucire® 50/13-Labrafil® M 1944 CS ( $F_4$ ) a las dos horas, alcanzó rápidamente una liberación de  $99,48 \pm 0,78\%$ . Para las matrices encapsuladas, los porcentajes de albendazol liberados a las ocho horas desde las matrices lipídicas  $F_A$ ,  $F_B$ ,  $F_C$  y  $F_D$  fueron de  $29,04 \pm 1,05\%$ ,  $40,06 \pm 0,41\%$ ,  $52,99 \pm 1,5\%$  y  $97,91 \pm 0,98$ ; respectivamente. La matriz  $F_E$ , a las cinco horas, alcanzó rápidamente una liberación de  $97,67 \pm 1,12\%$ . Los resultados obtenidos muestran que la adición de Labrafil® M1944 CS en la matriz lipídica en cantidades crecientes incrementó la liberación de albendazol.

El estudio de los mecanismos de liberación indicó que en el caso de las matrices sometidas a dos medios de disolución, los perfiles de liberación se ajustaron a una cinética de primer orden y presentaron un mecanismo de liberación combinado de difusión y erosión. Para el caso de las matrices encapsuladas, los perfiles se ajustaron

a ambos modelos cinéticos, orden cero y uno, presentando además un mecanismo combinado de difusión y erosión.

Finalmente, se elaboró una matriz encapsulada que fue recubierta con un polímero entérico, obteniendo una liberación retardada por dos horas y posteriormente, un perfil de liberación similar al de referencia.

## SUMMARY

The controlled release dosage forms are a great choice to modify certain biopharmaceutical and pharmacokinetic parameters of a lot of drugs, for instance, the rate and/or the place of release from its pharmaceutical form, bioavailability, how much time the effect is going to last, and others. Besides a clinical point of view, you can get more efficiency in fulfilling the treatments, which translates into a major benefit to the patients.

Currently, there's a huge variety of this kind of formulations, in which the monolithic matrix systems are found. Depending on the material that it's built of, a matrix can be classified in: hydrophilic, inert, and lipodic. The lipodic matrix can be a good choice to poor soluble drugs in a watery environment, and some of the advantages are the potential control of the rate and place for the release of the drug, being well tolerated by the gastrointestinal tract and protecting the drug from the conditions of the dissolution medium if it's required.

Among the excipients available for the elaboration of these matrix systems, is the product line Gelucire<sup>®</sup>. These products correspond to mixtures of mono, di and triglycerides with fatty acid esters of polyethylene glycol (PEG). These are identified by two numbers: The first one corresponding to the melting point, and the second one corresponding to hydrophile–lipophile balance (HLB). There's a wide range of Gelucire<sup>®</sup>, which have been formed by different mixtures of mono, di and triglycerides, and mono and PEG diesters; among these products is the Gelucire 50/13, which is used in the elaboration of the controlled release dosage forms.

The selected drug to be incorporated in the lipodic matrix based on the Gelucire 50/13, was the albendazole, which is known for being poorly soluble in water, which limits its bioavailability in spite of having a good permeability, which corresponds to Class II (low solubility and high permeability), according to the biopharmaceutical classification systems (BSC).

The main target of this study was to evaluate the effect of the incorporation of a dispersing excipient, Labrafil<sup>®</sup> M1944 CS, over the release of albendazole from a Gelucire<sup>®</sup>50/13 based matrix.

To reach this goal, matrix systems of Gelucire<sup>®</sup>50/13 with albendazole, using constant quantities of Aerosil<sup>®</sup>200, and also using growing percentages of Labrafil<sup>®</sup> M1944 were elaborated.

The release profiles of the drug were made from the designed matrix systems, using USP Apparatus 2 to 40 rpm, 39°C in 900 mL, and as a dissolution medium HCl 0,1N (pH 1,2) and a phosphate buffer of pH 6,8. For the encapsulated matrix systems, a phosphate buffer of pH 6,8 was used, as a dissolution medium.

The percentages of albendazole released after 8 hours from the matrix systems based on Gelucire<sup>®</sup> 50/13 (F<sub>0</sub>) and Gelucire<sup>®</sup> 50/13-Labrafil<sup>®</sup> M 1944 CS (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> y F<sub>3</sub>) were of 36.19 ± 0.75%, 44.58 ± 0.91%, 58.01 ± 1,77% y 96,57 ± 1,46, respectively. The Gelucire<sup>®</sup> 50/13-Labrafil<sup>®</sup> M 1944 CS (F<sub>4</sub>) matrix, after two hours, reached a release of 99,48 ± 0,78% very rapidly. As for the encapsulated matrix systems, the percentages of albendazole released after eight hours from the lipidic matrix systems F<sub>A</sub>, F<sub>B</sub>, F<sub>C</sub> and F<sub>D</sub> were of 29,04 ± 1,05%, 40,06 ± 0,41%, 52,99 ± 1,5% y 97,91 ± 0,98; respectively. The F<sub>E</sub> matrix, after five hours, reached a release of 97,67 ± 1,12% very rapidly. The results show that, adding Labrafil<sup>®</sup> M1944 CS into the matrix in growing quantities increases the release of albendazole.

The study of the release mechanisms showed that, when it comes to the matrix systems under two dissolution mediums, the release profiles adjusted their selves to a first order kinetic and presented a combined release mechanism of diffusion and erosion. When it comes to the encapsulated matrix systems, the profiles were adjusted to both kinetic models, zero and one order, and, presented a combined mechanism of diffusion and erosion.

Finally, an encapsulated matrix was elaborated, which was coated by a enteric polymer, getting a delayed release of two hours, and then, a release profile very similar to the one in reference.

## I. INTRODUCCIÓN

Desde hace algún tiempo, ha habido numerosos avances en el desarrollo de formas farmacéuticas con el fin de controlar la velocidad de liberación, prolongar la duración del efecto terapéutico y/o lograr la liberación en un sitio específico. Así es como se han creado sistemas en los cuales la liberación puede ser retardada, pulsátil, prolongada o sostenida; sistemas flotantes y otros que se adhieren en las mucosas (mucoadhesivos) [1-5].

A pesar que la variedad de formas farmacéuticas no convencionales que se administran por vía oral ha ido en aumento, siguen siendo comunes los sistemas matriciales monolíticos debido a la simplicidad de su proceso de fabricación, el cual generalmente consiste de un proceso de mezclado de partículas finas de un fármaco con un polímero viscoso (o semisólido), que posteriormente presenta un entrecruzamiento de sus cadenas; o con un polímero fundido a una elevada temperatura. Luego la dispersión es moldeada o extruída para obtener la forma farmacéutica requerida. Según el tipo de material que compone la matriz, éstas pueden ser hidrofílicas, lipídicas o inertes [1-4].

Específicamente, una matriz lipídica está formada por un lípido que constituye el soporte, donde el fármaco se encuentra disperso. Los lípidos utilizados, 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. Los fármacos incorporados son generalmente lipofílicos, que se disuelven totalmente o quedan parcialmente en suspensión.

La liberación del fármaco se realiza por un mecanismo doble que se compone de erosión y difusión. Las lipasas son responsables de erosionar continuamente la superficie de la matriz a través de una hidrólisis enzimática, liberando el fármaco presente para su disolución. Por otro lado, también existe un proceso de difusión similar al de una matriz inerte, o sea el medio de disolución penetra a través de los

poros, internalizándose por los canalículos disolviendo al fármaco para finalmente, extraerlo [2,4-6].

También es común que se clasifique a los sistemas matriciales según otros parámetros, como por ejemplo, el grado de hinchamiento, la porosidad y el o los mecanismo(s) de liberación que los gobiernan, ya sean matrices regidas por modelos cinéticos, difusionales y/o de erosión.

Como se mencionó anteriormente, dentro del conjunto de sistemas matriciales monolíticos se encuentran las matrices compuestas por materiales hidrofóbicos de tipo lipídico, que desde un punto de vista biofarmacéutico, tienen por objetivo controlar la velocidad de liberación del fármaco. Sin embargo, desde la perspectiva de la farmacocinética también cumplen un importante rol, el cual es mejorar la biodisponibilidad de un fármaco poco soluble en agua con respecto a la lograda por una forma farmacéutica convencional. El principal mecanismo por el cual las formulaciones lipídicas incrementan la biodisponibilidad es a través de la solubilización del fármaco, aunque también, otros mecanismos han sido relacionados con el aumento de la absorción e incluyen mitigación del efecto de primer paso a través del incremento del transporte linfático, reducción del eflujo mediado por glicoproteína-P, prolongación del tiempo de tránsito gastrointestinal o protección de degradación en el tracto gastrointestinal [8–10].

### **Gelucire®**

Para formular este tipo de matrices existen diversos excipientes lipídicos semi-sintéticos, como por ejemplo, los productos de la línea Gelucire®. Esta línea posee una amplia cantidad de productos que se diferencian en su comportamiento de fusión y cristalización, y por su grado de hidrofobicidad. Por lo que cada uno se caracteriza por dos números, el primero referido al punto de fusión aproximado y el segundo al valor del balance hidrófilo-lipófilo (BHL) [11,12].

Gelucire® es una familia de excipientes cuya composición química corresponde a una mezcla de glicéridos, los cuales confieren las características hidrofóbicas, con

ésteres de polietilenglicol (PEG), que son hidrofílicos. El método más común de síntesis involucra una reacción de alcoholisis. Este método consiste en la reacción del PEG con aceites vegetales hidrogenados, como el de coco o palma, a una temperatura de 230°C en presencia de nitrógeno. Los triglicéridos entonces se degradan en los ácidos grasos que los constituyen y se esterifican con los grupos alcohol terminales de las moléculas de PEG. Alternativamente, puede ser utilizada una esterificación directa, en la cual los ácidos grasos del aceite de coco (palmítico o esteárico) son esterificados con glicerol y PEG [11,12].

Como estas reacciones no alcanzan a completarse, los productos formados son mezclas de glicéridos y PEG esterificados con ácidos grasos, siendo la proporción de estos componentes en la mezcla característica para cada integrante de la familia Gelucire<sup>®</sup>, por lo que se generan diferencias en sus propiedades. En general, a mayor proporción de ésteres de PEG con respecto a los glicéridos, más hidrofílica será la base. Similarmente, a mayor largo de la cadena de PEG y ácidos grasos, más alto será el punto de fusión [11,12].

Algunos estudios han demostrado que en las matrices a base de Gelucire<sup>®</sup>, a mayor BHL y menor punto de fusión, más rápida es la liberación, aunque no existe una correlación tan clara ya que los fármacos eran solubles en agua. Sobre el proceso de difusión, otros estudios postulan que una matriz a base de un Gelucire<sup>®</sup> de BHL<7 tiene un mecanismo de liberación por difusión y aquellas con Gelucire<sup>®</sup> de BHL>9 liberan el fármaco por difusión y erosión [7, 11-13].

Por otro lado, en distintos medios gastrointestinales, se ha observado que dentro de la gama de productos disponibles, el Gelucire<sup>®</sup> 44/14, 50/13 y el 37/02 son los que poseen un mayor efecto solubilizante y permiten que fármacos poco solubles mejoren su biodisponibilidad posteriormente, de los cuales solamente el Gelucire<sup>®</sup>50/13 posee la particularidad de producir una liberación sostenida de fármacos en matrices. Por lo tanto, el Gelucire<sup>®</sup>50/13 es idóneo para elaborar una matriz que libere a un fármaco de manera sostenida y que además mejore su biodisponibilidad, principalmente a través de la solubilización [12].

Específicamente, el Gelucire®50/13 es una mezcla de mono, di y triglicéridos con mono y diésteres de PEG; siendo los principales ácidos grasos el palmítico (C<sub>16</sub>) y el esteárico (C<sub>18</sub>) al igual que el resto de los Gelucire®, pero se diferencia en que el PEG con el que se elabora posee un peso molecular de 1500 [7, 14, 15].

Su apariencia es de *pellets* sólidos cerosos y como sus dos números lo indican el punto de fusión es de 50°C y su BHL de 13, este último valor indica una mayor tendencia a la hidrofilia. Se ha determinado que una matriz a base de Gelucire®50/13 libera el fármaco bajo un mecanismo combinado de difusión y erosión de forma sostenida y que también posee un bajo grado de hinchamiento [7, 14, 15].

Entre sus aplicaciones están el de incrementar la solubilización y biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua, ser un vehículo en matrices contenidas en cápsulas duras y ser un agente emulsificante en sistemas de liberación auto-microemulsificantes (SMEDDS) [7, 14, 15].

El método más común de elaboración de matrices lipídicas monolíticas a base de Gelucire®, comprende de un proceso de calentamiento del excipiente lipídico hasta su completa fusión para luego adicionar el fármaco y, según la formulación, otros excipientes. La mezcla debe homogenizarse y dejar que se enfríe lentamente a temperatura ambiente para la solidificación. Generalmente, la mezcla fundida se incorpora en cápsulas duras debido a que éstas resisten temperaturas por sobre 70°C, y como la mezcla solidifica posteriormente, no se requiere de un proceso de sellado, por lo que esta forma farmacéutica es muy idónea para estas matrices [7, 11-13].

Los Gelucire® requieren de precauciones durante el proceso de elaboración, esto con el fin de minimizar o controlar la tendencia a formar polimorfos. Este fenómeno puede evaluarse mediante técnicas como análisis térmico diferencial, dilatometría y resonancia magnética nuclear y difracción de rayos X. Con el fin de evitar el polimorfismo, estos excipientes se funden a temperaturas de 20°C por sobre su punto de fusión para eliminar las estructuras térmicas preexistentes. Se

homogenizan exhaustivamente mediante agitación y se someten a un enfriamiento controlado antes de ser encapsulados o moldeados [10, 11-13].

### **Labrafil®**

Dentro de la gama de excipientes lipídicos que pueden ser utilizados en una formulación oral también se encuentran los que son líquidos y semisintéticos, como por ejemplo, los de la línea Labrafil®, los cuales también son compuestos formados por la reacción parcial de triglicéridos con polietilenglicol (PEG), formando mezclas de mono- di- y triglicéridos con mono y diésteres de polietilenglicol. Existen diferentes funcionalidades para cada componente que explican su utilidad en las formulaciones orales; los mono y diésteres de PEG tienen propiedades surfactantes, mientras que los monoglicéridos poseen propiedades co-surfactantes y los di- y triglicéridos constituyen la fase grasa. Por esta razón los Labrafil® han sido utilizados como surfactantes debido a su similitud con los surfactantes no iónicos y actualmente son estudiados en sistemas de liberación autoemulsionables (SEDDS) [13,16].

Dentro de esta línea de productos se encuentra el Labrafil®M 1944 CS, que específicamente se sintetiza por una reacción de alcoholisis/esterificación entre aceite de damasco y PEG 300. Entre los principales ácidos grasos que lo componen se encuentran el oleico (58–80%) y el linoleico (22-32%) [17].

El Labrafil®M 1944 CS es líquido a 25°C y presenta un BHL de 3-4 por lo que se considera dispersable en agua (hidrofóbico). Habitualmente, se ha usado como vehículo, aumentando la solubilización y biodisponibilidad de fármacos poco solubles en formulaciones orales líquidas, como emulsionante y fase grasa en formulaciones tópicas y como agente autoemulsionable en sistemas de liberación de fármaco autoemulsionables (SEDDS). Sin embargo, también ha sido utilizado en matrices lipídicas de transportadores nanoestructurados (NLC), otorgando una mayor liberación del fármaco, por lo tanto se podría esperar que en matrices compuestas por otras materias grasas el Labrafil®M 1944 CS podría ejercer el mismo efecto [18,19].

**Aerosil® 200**

En formulaciones lipídicas es útil agregar un agente que evite la sedimentación del fármaco durante el proceso de mezclado en la base fundida y después en el proceso de solidificación. El Aerosil® 200 ha demostrado ser útil para realizar esta función al formar una estructura tridimensional dentro de la formulación, que demora considerablemente el tiempo de sedimentación, logrando mejorar la distribución de las partículas del fármaco. Para esta finalidad también ha sido utilizado en geles y supositorios [20-21].

El Aerosil® 200 es uno de los productos comerciales disponibles de dióxido de sílice coloidal ( $\text{SiO}_2$ ), el cual es una sílica submicroscópica cuyo polvo es liviano, amorfo, blanco, inodoro e insípido. Su punto de fusión es de  $1600^\circ\text{C}$  y dentro de sus características de solubilidad se menciona que es prácticamente insoluble en solventes orgánicos, agua y ácidos y es soluble en soluciones alcalinas calientes [22].

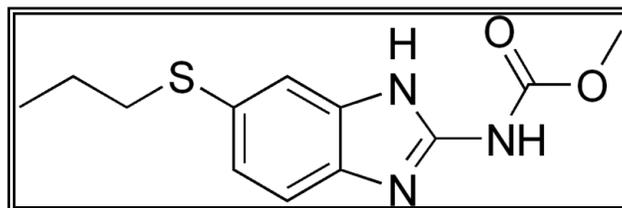
El Aerosil® 200 se caracteriza por poseer un área de superficie específica de  $200\pm 25$  ( $\text{m}^2/\text{g}$ ), un tamaño de partícula entre 7 y 16 nm principalmente y una densidad de consolidación de  $0,04$  ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ). Habitualmente se usa en la fabricación de comprimidos como deslizante, adsorbente y desintegrante [22].

**Albendazol**

Los fármacos que no poseen propiedades biofarmacéuticas favorables son buenos candidatos para ser incorporados en una matriz lipídica u otras formulaciones basadas en lípidos. Específicamente, estos compuestos candidatos son altamente lipofílicos y poseen muy baja solubilidad en líquidos biológicos ( $<10$   $\text{mg}/\text{mL}$ ), resultando en una escasa y variable absorción después de una administración oral, que a menudo es fuertemente influenciada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. En muchos casos, la absorción de estos compuestos puede ser mejorada significativamente a través del uso de este tipo de formulaciones [23,24].

Un fármaco que reúne estas características, siendo un buen candidato para un estudio de liberación desde una matriz lipídica, es el albendazol, el cual es un conocido agente antihelmíntico de amplio espectro [25, 26].

Dentro de los antihelmínticos, el albendazol pertenece estructuralmente al grupo de los bencimidazoles, siendo su nombre químico metil-5-(propiltio)-2-bencimidazolcarbamato. En la Figura 1 se presenta la estructura química de este compuesto [27].



**Figura 1:** Estructura química del albendazol

El mecanismo de acción del albendazol y el resto de los bencimidazoles consiste en inhibir la polimerización de la tubulina (proteína citoesquelética de las células eucariotas). Específicamente, ejercen su acción uniéndose a la tubulina e impidiendo la asociación de estas subunidades para la formación de los microtúbulos, como consecuencia de esto, en los helmintos se origina una pérdida de la homeostasis celular, logrando que se desprendan y mueran [28].

Las infecciones helmínticas en humanos pueden ser de tipo intestinal o sistémica. En la zona del intestino delgado, existen infecciones causadas por nematodos que son susceptibles al tratamiento con albendazol, como la producida por *A. lumbricoides*, *S. stercoraris* y *C. philippinensis*; en el colon, los nematodos susceptibles son *T. trichuria* y *E. vermicularis*. En el caso de infecciones sistémicas la administración de albendazol ha demostrado eficacia clínica en las infecciones por nematodos como *T. spiralis*, *G. spinigerum*, y larvas cutáneas y viscerales migratorias. También es el más indicado para tratar sistémicamente infecciones por cestodos,

especialmente casos inoperables de quistes hidatídicos y en la profilaxia antes de su extirpación quirúrgica [25, 26, 28, 29].

La absorción intestinal del albendazol es baja y errática (<5%), esto se debe a que es poco soluble en medio acuoso por lo que existe una pequeña fracción de fármaco disuelto disponible para ser absorbido, también se ha determinado que la administración conjunta con alimentos ricos en grasas aumenta la absorción, probablemente por el incremento del tiempo de vaciamiento gástrico y la acción solubilizante de las sales biliares. De acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS), el albendazol es un fármaco Clase 2 (baja solubilidad/alta permeabilidad). En el caso de fármacos de Clase 2, la disolución puede ser el paso limitante de la velocidad de absorción [30, 31].

Al ser absorbido, el albendazol experimenta un rápido metabolismo de primer paso por lo que su concentración plasmática no es detectable, siendo su principal metabolito el sulfóxido de albendazol. El sulfóxido de albendazol es activo y se le ha atribuido la actividad antihelmíntica sistémica debido a la casi nula presencia de albendazol en la circulación, posee una vida media de 8,5 horas, se une en un 70% a las proteínas plasmáticas y principalmente es eliminado por la bilis [28, 32, 33].

Dentro de sus características físico-químicas, el albendazol posee un peso molecular de 265,3 g/mol y su punto de fusión está en el rango de 208°-210°C. Es una base débil ( $pK_{a1}=2,68$ ;  $pK_{a2}=11,83$ ) y el logP es de 3,5. Se presenta como un polvo cristalino e incoloro, es prácticamente insoluble en agua, soluble en dimetilsulfóxido y parcialmente soluble en metanol y cloroformo [27, 34, 35].

Se ha determinado que la solubilidad del albendazol en medio acuoso es de 453,5 ( $\mu\text{g/ml}$ ); 0,924 ( $\mu\text{g/ml}$ ); 0,753 ( $\mu\text{g/ml}$ ) y 1,328 ( $\mu\text{g/ml}$ ) a pH 1,2; 4,5; 6,5 y 7,5, respectivamente [36].

**Eudragit®**

Otra medida que se puede aplicar sobre una forma farmacéutica de uso oral, es la no exposición al medio gástrico, retardando la liberación del fármaco. Existe una gran variedad de razones que llevan a considerar esta opción, pero la que interesa en este estudio se refiere a que, según los antecedentes, el perfil de liberación del fármaco desde la matriz no es el mismo en un medio de pH gástrico con respecto a un medio de pH intestinal, por lo que no se lograría una liberación sostenida [37, 38].

Los polímeros son ampliamente usados como formadores de película para recubrir formas farmacéuticas sólidas, siendo los polimetacrilatos los que predominan en la aplicación de recubrimientos funcionales [37, 38].

Los polimetacrilatos son polímeros sintéticos de dimetilaminoetil-metacrilatos, ácido metacrílico y ésteres de ácido metacrílico en distintas proporciones. Son producidos vía polimerización por radicales libres y el largo de la cadena es formado por reacciones sucesivas de varios derivados de acrilato o metacrilato [37, 38].

Muchos polímeros de este tipos están disponibles en el comercio, como por ejemplo los Eudragit® y existen en forma de polvo, gránulos, dispersión acuosa y solución orgánica [37-39].

Dentro de la diversidad de tipos de Eudragit®, se encuentran los que tienen por finalidad formar recubrimientos entéricos. Esta clase de recubrimiento previene la liberación del principio activo en el estómago, porque es impermeable e insoluble en el entorno ácido de éste, pero se disuelve rápidamente cuando se encuentra con valores de pH superiores, como por ejemplo, los del intestino delgado y colon [37-39]

La clave para controlar la liberación del fármaco es que la disolución del polímero es dependiente del pH, entonces cuando se alcanza el pH los grupos carboxilo libres se ionizan y forman sales, permitiendo que el medio de disolución entre en contacto con la forma farmacéutica. Debido a que el tracto gastrointestinal presenta diversos valores de pH, es posible usar esta solubilidad dependiente del pH para

obtener una liberación sitio específica de acuerdo a lo requerido, pudiéndose inclusive mezclar distintos tipos de Eudragit<sup>®</sup> entéricos con el fin de obtener valores de pH diferente a los de fábrica [37-39].

Para evitar el medio ácido estomacal y permitir el comienzo de la liberación de fármaco en la parte alta del intestino delgado (duodeno) se puede elaborar un recubrimiento a base de Eudragit<sup>®</sup> L 100-55, que forma un *film* estable en medio gástrico y experimenta una rápida disolución a  $\text{pH} \geq 5,5$  [37-39].

El Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 es un copolímero basado en ácido metacrílico y etil acrilato (2:1) y corresponde al grado C, según la USP32–NF27. Entre sus características se puede mencionar que es aniónico, tiene una proporción 1:1 entre sus grupos carboxilo libres y ésteres, peso molecular promedio de 250000. Su apariencia es de un polvo blanco con un ligero olor característico y buenas propiedades de flujo. Es soluble en metanol, etanol, alcohol isopropílico y acetona, y prácticamente insoluble en acetato de etilo, cloruro de metileno, éter de petróleo y agua [37-39].

Para preparar la solución de recubrimiento, se deben usar solventes orgánicos, principalmente mezclas de acetona con alcohol isopropílico (isopropanol), también se debe considerar que el Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 posee una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de aproximadamente  $110^\circ\text{C}$  por lo que debe agregarse un plastificante para disminuir esta temperatura y así lograr que el polímero se encuentre dúctil y flexible al momento del recubrimiento. Generalmente, con la adición de un 10 a 20% de plastificante se disminuye a  $15^\circ\text{C}$  la temperatura formadora de *film* mínima (MFFT), permitiendo que el proceso de recubrimiento se pueda hacer a temperaturas razonables. Existen diversos compuestos que se usan como plastificantes, como por ejemplo, el PEG 6000, propilenglicol, trietilcitrate, dietilftalato, entre otros [37-39].

El dietilftalato se presenta como un líquido oleoso e incoloro, y además es un agente formador de *film*. Debido a que es soluble en solvente orgánicos es apropiado para recubrimientos que se basen en este tipo de solvente y la cantidad necesaria que

se recomienda agregar durante la preparación del recubrimiento, oscila entre un 10 a 30% con respecto a la cantidad de polímero seco [37-40].

El presente estudio, utiliza los conceptos expuestos en estas páginas para evaluar el efecto del Labrafil<sup>®</sup>M 1944 CS como agente dispersante, sobre la liberación de albendazol, fármaco Clase II, desde una matriz lipídica monolítica a base de Gelucire<sup>®</sup>50/13. Luego, se pretende aplicar los datos obtenidos para elaborar una matriz recubierta que sea permeable al pH estomacal y que logre liberar de manera sostenida el fármaco en pH intestinal.

## II. HIPÓTESIS

La adición de Labrafil<sup>®</sup> M1944 CS en una matriz lipídica a base de Gelucire<sup>®</sup>50/13 facilitaría la liberación de albendazol, fármaco poco soluble en agua.

## III. OBJETIVOS

### III.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de un agente dispersante (Labrafil<sup>®</sup> M1944 CS), en la liberación de albendazol desde una matriz lipídica a base de Gelucire<sup>®</sup>50/13.

### III.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Elaborar una matriz lipídica a base de Gelucire<sup>®</sup>50/13 y albendazol.
- 2) Elaborar una matriz lipídica a base de Gelucire<sup>®</sup>50/13, albendazol y Labrafil<sup>®</sup> M 1944 CS utilizado en diferentes concentraciones -2, 5, 7 y 10%-.
- 3) Evaluar y comparar los perfiles de liberación del albendazol desde las matrices elaboradas en un medio de disolución a pH 1,2 y 6,8.
- 4) Establecer los mecanismos de liberación del fármaco desde las matrices en estudio en un medio de disolución a pH 1,2 y 6,8.
- 5) Elaborar y encapsular una matriz lipídica a base de Gelucire<sup>®</sup>50/13 y albendazol.
- 6) Elaborar y encapsular una matriz lipídica a base de Gelucire<sup>®</sup>50/13, albendazol y Labrafil<sup>®</sup> M 1944CS utilizado en diferentes concentraciones -5, 7, 9 y 10%-.
- 7) Evaluar y comparar los perfiles de liberación del albendazol desde las matrices encapsuladas en un medio de disolución a pH 6,8.

- 8) Establecer los mecanismos de liberación del fármaco desde las matrices encapsuladas en un medio de disolución a pH 6,8.
- 9) Controlar el pH de liberación del fármaco desde la matriz a través de un recubrimiento entérico.

## IV. MATERIALES Y MÉTODOS

### IV.1 Materiales

#### IV.1.1 Materias primas y reactivos

- Albendazol (gentileza del Laboratorio Chile)
- Gelucire<sup>®</sup> 50/13 (gentileza de Gattefossé S.A.)
- Labrafil<sup>®</sup> M1944 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.
- Aerosil<sup>®</sup>200, Degussa
- Eudragit<sup>®</sup> L 100-55, Evonik S.A.
- Isopropanol, p.a. Merck S.A.
- Acetona p.a. Merck S.A.
- Dietilftalato (gentileza de Mathiesen)

#### IV.1.2 Equipos

- Batería de tamices *U.S.A. Standard Testing Sieve* A.S.T.M.E. II.
- Balanza analítica *Dewer Instruments*<sup>®</sup>
- Agitador *Heidolph*<sup>®</sup> modelo 50111
- Agitador *Stuart Scientific Stirrer*<sup>®</sup> modelo SS10
- Placa calefactora *Stuart*<sup>®</sup> *Heat-Stir* modelo CB162
- Baño termostático *Elma*<sup>®</sup> modelo E30H
- pHmetro *Hanna Instruments*<sup>®</sup> modelo H111
- Equipo de disolución *Pharma Test*<sup>®</sup> modelo PTWS III.
- Espectrofotómetro *SPECTRONIC*<sup>®</sup> modelo GENESYS 5.
- Vórtex *Super-Mixer*<sup>®</sup> N°1291
- Aspensor
- Paila grageadora modelo JEL<sup>®</sup> Apparatebau Ludwigshafen
- Molde de supositorio 1 gramo

## **IV.2 Métodos**

### **IV.2.1 Curva de calibración**

Para realizar la curva de calibración se pesaron 25 mg de estándar de albendazol en un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron en 5 mL de HCl concentrado (37%) y luego se completó el volumen con agua destilada desaireada, obteniéndose una solución madre de 0,25 mg/mL. De esta solución se extrajo una alícuota de 20 mL, que se diluyó con HCl 0,1 N en un matraz aforado de 100 mL. La concentración de esta nueva solución fue de 0,05 mg/mL. Luego, de esta nueva solución, se extrajeron alícuotas de 3, 5, 10, 15, 20 y 25 mL que fueron enrasadas con HCl 0,1 N en matraces de 50 mL cada una. Las concentraciones finales fueron: 3, 5, 10, 15, 20 y 25 µg/mL. Cada solución fue analizada por espectrofotometría UV a 292 nm.

### **IV.2.2 Elaboración de las matrices**

#### **Matrices de Gelucire®50/13 - albendazol**

Se calentó el Gelucire®50/13 a una temperatura de 70°C, en una placa calefactora por una hora (20°C por sobre su punto de fusión) para eliminar su estructura cristalina. Luego, se hizo descender la temperatura a 60°C para agregar el Aerosil®200 seguido del albendazol, que debió ser previamente tamizado por tamiz 40. Este proceso de adición se realizó bajo agitación continua de 86 rpm, la cual se extendió por media hora desde que se agregó el albendazol, manteniendo la temperatura en 60°C. Una vez homogénea la mezcla, ésta se vació en moldes, dejando que solidificara a temperatura ambiente por 12 horas.

#### **Matrices de Gelucire®50/13 - Labrafil® M1944 CS - albendazol**

Para la elaboración de estas matrices se siguió el procedimiento anterior, con la diferencia que, además de Gelucire®50/13, albendazol y Aerosil®200, se adicionó Labrafil® M1944 CS a la formulación. Las concentraciones utilizadas de Labrafil® M1944 CS fueron de 2%, 5%, 7% y 10%.

**Matrices encapsuladas de Gelucire® 50/13 – albendazol**

La elaboración de la mezcla se realizó según el procedimiento ya descrito, pero esta vez la mezcla se incorporó en cápsulas, dejando que solidificara a temperatura ambiente por 12 horas.

**Matrices encapsuladas de Gelucire® 50/13 – Labrafil® M1944 CS - albendazol**

Para la elaboración de la mezcla se repitió el procedimiento ya descrito, con la diferencia que además de Gelucire® 50/13, albendazol y Aerosil® 200, se adicionó Labrafil® M1944 CS a la formulación. También la mezcla se incorporó en cápsulas, dejando que solidificara a temperatura ambiente por 12 horas. Las concentraciones de Labrafil® M1944 CS fueron de 5%, 7%, 9% y 10%.

**Matrices encapsuladas de Gelucire® 50/13 – Labrafil® M1944 CS – albendazol con recubrimiento entérico**

*Preparación del recubrimiento:* se mezcló la acetona con el isopropanol para luego agregar el plastificante lentamente, bajo constante agitación (250 r.p.m.) hasta lograr su completa disolución. Por último, se adicionó el polímero (Eudragit® L 100-55) de la misma manera.

*Procedimiento de recubrimiento:* el fondo de la paila se dejó con una inclinación de 75°, manteniendo una velocidad de giro de 24 rpm. Las matrices encapsuladas se mantuvieron a una temperatura de 25°C dentro de la paila para posteriormente, agregar la solución en forma de rocío dos veces, secando inmediatamente. El proceso de rociado y secado se repitió hasta completar 20 aspersiones.

#### **IV.2.3 Uniformidad de dosificación**

Según lo establecido por la USP 30, en las formas farmacéuticas sólidas que posean menos de 25mg de fármaco en su contenido o que, porcentualmente, la cantidad de éste sea menor a un 25% del peso total, debe determinarse la uniformidad de dosificación mediante la prueba de uniformidad de contenido.

Por lo tanto, se eligieron 10 unidades al azar por lote. Cada unidad se suspendió en 50mL de HCl 0,1N dentro de un matraz aforado de 250mL, calentando a una temperatura de 70°C en un baño termoregulado. Una vez dispersa la matriz completamente, se llevó a volumen con HCl 0,1N agitando brevemente para homogenizar. Posteriormente, se dejó enfriar a temperatura ambiente, para luego tomar una alícuota de 10mL que se hizo pasar por un papel filtro (tamaño de poro de 0,22µm). La absorbancia de la solución resultante se midió en cubetas de 1cm a 292nm, debiendo ser diluida con HCl 0,1N cuando sea necesario.

#### **IV.2.4 Punto de fusión de las matrices**

Para determinar el punto de fusión de cada matriz se utilizó el método del capilar abierto, por lo tanto, se introdujo en un tubo capilar una pequeña cantidad de muestra, el cual posteriormente, se colocó dentro de un vaso precipitado con agua destilada junto con un termómetro. El sistema se calentó en una placa calefactora y se anotaron las temperaturas desde el comienzo de la fusión hasta cuando toda la muestra quedó en estado líquido.

#### IV.2.5 Perfil de liberación de albendazol desde las matrices

##### Condiciones

En esta prueba se utilizó el método 2 de la USP 30, bajo 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 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 37,9 mL de HCl concentrado en 6 L de agua desaireada.

**Solución B** (tampón pH 6,80 ± 0,05). Se disolvieron 114 gramos de fosfato de sodio tribásico en 1,5 L de agua 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.

Las matrices fueron sometidas inicialmente a la solución A. Cada media hora se tomó una alícuota de 10 mL y se repuso con la misma solución, una vez que se cumplieron dos horas el medio ácido fue cambiado por el medio *buffer* fosfato. Para este medio, las alícuotas se tomaron cada una hora, siendo el tiempo total de 6 horas.

### Cuantificación de las muestras

Las muestras obtenidas en medio ácido (pH 1,2) se midieron directamente a 292 nm en el espectrofotómetro. Cuando fue necesario, las muestras se diluyeron en HCl 0,1 N para que la lectura se ajustara al rango lineal de absorbancia.

Las muestras obtenidas en medio fosfato (pH 6,8) se acidificaron con 5 mL de HCl concentrado (37%) para disolver el albendazol y cuando fue necesario, las muestras se diluyeron en HCl 0,1 N para que la lectura se ajustara al rango lineal de absorbancia.

### IV.2.6 Perfil de liberación de albendazol desde las muestras encapsuladas

#### Condiciones

En esta prueba se utilizó el método 2 de la USP 30, bajo las siguientes condiciones experimentales:

Temperatura	37 ± 0,5 °C
Velocidad de rotación	50 r.p.m.
Volumen	900 mL
Medio de disolución	Solución B
Volumen de muestra	10 mL
Tiempo de muestreo	Cada 1 hora durante 8 horas
Cuantificación	Espectrofotometría UV a 292 nm

**Solución B** (Tampón pH  $6,80 \pm 0,05$ ). Se disolvieron 114 gramos de fosfato de sodio tribásico en 1,5 L de agua destilada desaireada. Luego esta solución se mezcló con una solución de HCl 0,1 N de 4,5 L. El pH final se ajustaba con una solución de HCl 2N o NaOH 2N, dependiendo del caso.

#### **Cuantificación de las muestras**

Las muestras obtenidas en medio fosfato (pH 6,8) se acidificaron con 5 mL de HCl concentrado (37%) para disolver el albendazol y también cuando fue necesario, las muestras se diluyeron en HCl 0,1 N para que la lectura a 292 nm se ajustara al rango lineal de absorbancia.

#### **IV.2.7 Perfil de liberación de albendazol desde las matrices encapsuladas recubiertas**

##### **Condiciones**

El control de calidad de las cápsulas recubiertas se realizó mediante el método 2 de la USP 30, bajo las siguientes condiciones experimentales:

Temperatura	$37 \pm 0,5$ °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 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 37,9 mL de HCl concentrado en 6 L de agua destilada desaireada.

**Solución B** (tampón pH 6,80 ± 0,05). Se disolvieron 114 gramos de fosfato de sodio tribásico en 1,5 L de agua 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.

Las matrices encapsuladas recubiertas fueron sometidas inicialmente a la solución A. Cada media hora se tomó una alícuota de 10 mL y se repuso con la misma solución, una vez que se cumplieron dos horas el medio ácido fue cambiado por el medio *buffer* fosfato. Para este medio, las alícuotas se tomaron cada una hora, siendo el tiempo total de 6 horas.

#### **Cuantificación de las muestras**

Las muestras obtenidas en medio ácido (pH 1,2) se midieron directamente a 292 nm en el espectrofotómetro. Cuando fue necesario, las muestras se diluyeron en HCl 0,1 N para que la lectura se ajustara al rango lineal de absorbancia.

Las muestras obtenidas en medio fosfato (pH 6,8) se acidificaron con 5 mL de HCl concentrado (37%) para disolver el albendazol y cuando fue necesario, las muestras se diluyeron en HCl 0,1 N para que la lectura se ajustara al rango lineal de absorbancia.

#### **IV.2.8 Mecanismos de liberación**

Para determinar el mecanismo de liberación de albendazol desde las matrices elaboradas, los resultados fueron tratados 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 determinación ( $r^2$ ) como criterio comparativo.

#### **IV.2.9 Comparación de los perfiles de liberación**

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

#### **IV.2.10 Análisis estadístico**

El tratamiento estadístico de los valores de las constantes de velocidad de liberación promedio de albendazol desde las matrices en estudio se realizó mediante análisis de varianza y test de rango múltiple, mediante el *software Statgraphics Plus 5.1*.

## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### V.1 Curva de calibración

La tabla 1 muestra los datos obtenidos de las soluciones analizadas por espectrofotometría UV a 292 nm.

Concentración (µg/mL)	Absorbancia (λ=292 nm)				DS	CV (%)
	A	B	C	Promedio		
3	0,122	0,121	0,125	0,123	0,002	1,697
5	0,201	0,206	0,205	0,204	0,003	1,297
10	0,372	0,381	0,381	0,378	0,005	1,375
15	0,558	0,563	0,568	0,563	0,005	0,888
20	0,737	0,74	0,744	0,740	0,004	0,474
25	0,923	0,919	0,93	0,924	0,006	0,603

**Tabla 1:** Absorbancias correspondientes a las concentraciones de las soluciones elaboradas para la curva de calibración

Por lo tanto, la curva de calibración se rige por la siguiente ecuación (1):

$$y = 0,018 + 0,036x \quad \text{Ecuación 1}$$

siendo el coeficiente de correlación (r) igual a 0,9999.

### V.2 Composición de las matrices lipídicas

La tabla 2 muestra la composición en porcentaje de cada una de las matrices elaboradas.

**Tabla 2:** Composición de las matrices lipídicas

EXCIPIENTES	F <sub>0</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>
Albendazol	20	20	20	20	20
Gelucire <sup>®</sup> 50/13	79	77	74	72	69
Labrafil <sup>®</sup> M 1944 CS	-	2	5	7	10
Aerosil <sup>®</sup> 200	1	1	1	1	1

### V.3 Punto de fusión de las matrices

La tabla 3 presenta los puntos de fusión determinados mediante el método del capilar abierto para cada una de las formulaciones.

**Tabla 3:** Punto de fusión de las matrices F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub> y F<sub>4</sub>

Formulaciones	Punto de fusión °C
F <sub>0</sub>	49-51
F <sub>1</sub>	49-50
F <sub>2</sub>	48-50
F <sub>3</sub>	47-49
F <sub>4</sub>	45-48

Según los datos obtenidos, al agregar Labrafil<sup>®</sup> M 1944 CS en las concentraciones descritas, no se observaron diferencias significativas en los rangos de temperatura obtenidos para el punto de fusión de cada formulación. Por lo tanto, la modificación de los perfiles de liberación no se podría explicar por la variación del punto de fusión.

### V.4 Uniformidad de dosificación de las matrices

La tabla 4 muestra el porcentaje de albendazol encontrado con respecto a lo declarado y el coeficiente de variación para cada formulación.

**Tabla 4:** Uniformidad de contenido de las matrices de albendazol

MATRIZ	% Valorado de albendazol*	Coefficiente de variación (%)
F <sub>0</sub>	95,52 ± 5,17	5,41
F <sub>1</sub>	95,97 ± 2,68	2,79
F <sub>2</sub>	95,12 ± 1,37	1,44
F <sub>3</sub>	95,42 ± 2,59	2,71
F <sub>4</sub>	95,46 ± 1,73	1,81

\*Con respecto a lo declarado

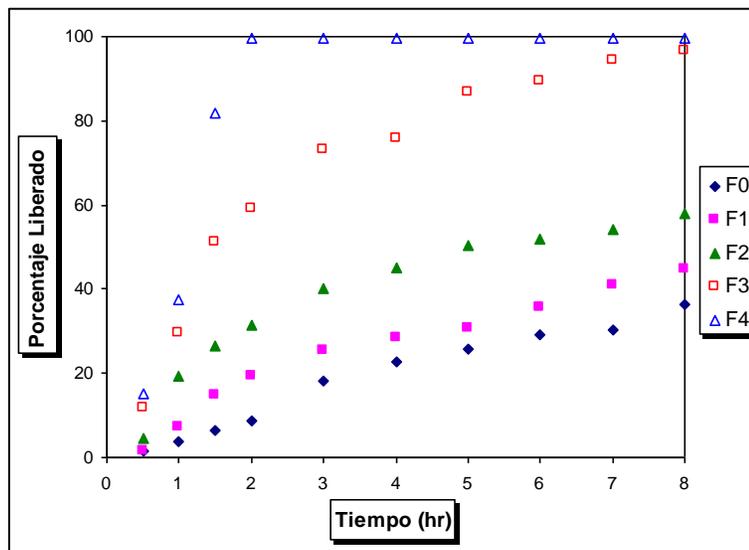
La USP 30 estipula que los comprimidos y soluciones orales de albendazol no deben contener menos de un 90% o más del 110% de lo declarado, y que el coeficiente de variación debe ser igual o menor a 6,0%. Por esta razón, en este estudio se aplicó el mismo criterio para estas formulaciones.

Según los datos obtenidos, ninguna de las 10 matrices seleccionadas al azar para cada formulación (F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub> y F<sub>4</sub>) sobrepasó los rangos de aceptación establecidos (90%-110%) y los coeficientes de variación obtenidos fueron menores a 6%, por lo tanto, todos los lotes fueron aceptados.

El peso, la valoración y el porcentaje de albendazol con respecto a lo declarado de cada unidad para cada formulación, se detallan en Anexos (Tablas I, II, III, IV y V) con sus respectivos promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación.

#### V.5 Perfiles de liberación de albendazol desde las matrices

En la figura 2 se muestra el porcentaje de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz lipídica de Gelucire<sup>®</sup>50/13 (F<sub>0</sub>) y de las matrices lipídicas de Gelucire<sup>®</sup>50/13 que contienen Labrafil<sup>®</sup> M 1944 CS (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub> y F<sub>4</sub>).



**Figura 2:** Perfiles de liberación de albendazol desde las matrices a base de Gelucire® 50/13 (F<sub>0</sub>) y de las matrices de Gelucire® 50/13-Labrafil® M 1944 CS (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub> y F<sub>4</sub>) 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 a las ocho horas desde las matrices a base de Gelucire® 50/13 (F<sub>0</sub>) y Gelucire® 50/13-Labrafil® M 1944 CS (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> y F<sub>3</sub>) fueron de  $36,19 \pm 0,75\%$ ,  $44,58 \pm 0,91\%$ ,  $58,01 \pm 1,77\%$  y  $96,57 \pm 1,46$ , respectivamente. La matriz Gelucire® 50/13-Labrafil® M 1944 CS (F<sub>4</sub>) alcanzó rápidamente una liberación de  $99,48 \pm 0,78\%$  a las dos horas.

Se observa entonces, que las matrices lipídicas que contienen Labrafil® M 1944 CS (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub> y F<sub>4</sub>) lograron una mayor liberación de albendazol en 8 horas en relación a la matriz F<sub>0</sub>. También se aprecia, que al aumentar el porcentaje de Labrafil® M1944 CS dentro de la matriz se produjo una mayor liberación de albendazol.

Los resultados podrían explicarse debido a la composición química del Labrafil® M1944 CS. La condición surfactante de este compuesto produciría la formación de micelas, incrementando con esto la velocidad de liberación del albendazol desde la matriz.

Por otro lado, es importante destacar que la matriz F<sub>4</sub> liberó todo su contenido de albendazol en el medio ácido (2 horas). Las otras formulaciones presentan, según la figura 2, un descenso en la pendiente de la curva al entrar en contacto con el medio *buffer* fosfato al compararla con la del medio ácido, lo que se traduciría en un descenso de la velocidad de liberación. Este fenómeno, podría explicarse por el cambio de solubilidad del albendazol frente a ambos medios, en el medio de pH 6,8 la solubilidad es mucho menor que a pH 1,2, por lo que el proceso de disolución y posterior liberación del fármaco por la matriz, debiera darse con más dificultad.

Los porcentajes promedios de albendazol liberados desde cada formulación en función del tiempo, se presentan en Anexos (Tablas XI, XII, XIII, XIV y XV), con sus respectivas desviaciones estándares y coeficientes de variación.

#### **V.6 Mecanismos de liberación de albendazol desde las matrices**

El mecanismo de liberación del albendazol se evaluó mediante modelos cinéticos de cero y primer orden, y los modelos para matrices de *Higuchi* (raíz cuadrada del tiempo) y de *Hixson y Crowell* (ley de la raíz cúbica), considerando el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) como criterio comparativo.

En la Tabla 5 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 determinación ( $r^2$ ).

Matrices	Orden Cero		Orden Uno	
	$k_d \pm D.E. (mg/h)$	Coefficiente de determinación ( $r^2$ )	$k_d \pm D.E. (h^{-1})$	Coefficiente de determinación ( $r^2$ )
F <sub>0</sub>	4,664 ± 0,117	0,967	0,058 ± 0,002	0,978
F <sub>1</sub>	5,221 ± 0,078	0,944	0,071 ± 0,002	0,993
F <sub>2</sub>	6,140 ± 0,143	0,868	0,099 ± 0,003	0,976
F <sub>3</sub>	9,987 ± 0,179	0,835	0,417 ± 0,049	0,971
F <sub>4</sub>	59,412 ± 1,239	0,972	3,683 ± 0,681	0,811

**Tabla 5:** 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 determinación.

Las constantes de liberación de orden cero presentaron diferencias significativas, a excepción de las constantes de las formulaciones F<sub>0</sub> y F<sub>1</sub>. Para el caso de las constantes de liberación de orden uno, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas, excepto con la constante de velocidad de la formulación F<sub>4</sub>.

Los valores del coeficiente de determinación obtenidos no mostraron resultados concluyentes sobre el modelo al cual se ajusta a la liberación de albendazol desde las matrices. Para F<sub>0</sub> ambos mecanismos cinéticos fueron relativamente similares; para F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> y F<sub>3</sub> los datos se ajustaron de mejor forma al modelo cinético de orden uno, sin embargo en F<sub>4</sub>, los datos se ajustaron a una cinética de orden cero.

Algunos factores que se deben considerar y que podrían explicar en parte este fenómeno, son el cambio del medio y las cantidades de Labrafil® M1944 CS. Al cambiar el pH de 1,2 a 6,8 también cambia la solubilidad del albendazol, afectando la velocidad de liberación del fármaco. Según la figura 2, en el medio *buffer* fosfato, se observa una disminución en la velocidad de liberación, por lo tanto no se mantiene la

misma pendiente observada en medio ácido, incidiendo directamente en la tendencia total de la curva y en el coeficiente de determinación.

La diferencia entre las pendientes que muestran la curvas en medio ácido y las pendientes que se muestran en medio *buffer*, es cada vez mayor a medida que se aumenta la cantidad de Labrafil® M1944 CS. Esto tendría como consecuencia que la linealidad de la curva disminuya cada vez más y no se ajuste bien al modelo cinético de orden cero. El comportamiento de la matriz F<sub>4</sub>, fue distinto debido a que todo el fármaco se liberó en medio ácido por el alto porcentaje de Labrafil® M1944 CS adicionado, lo que no afectó la linealidad de la curva, ajustándose la liberación a una cinética de orden cero.

En la Tabla 6 se presentan los valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol para los modelos de Higuchi y raíz cúbica con su respectiva desviación estándar y coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

Matrices	Modelo Higuchi		Modelo Raíz Cúbica	
	$k_d \pm D.E.(mg/h^{1/2})$	Coeficiente de determinación ( $r^2$ )	$k_d \pm D.E.(mg/h^{1/3})$	Coeficiente de determinación ( $r^2$ )
F <sub>0</sub>	17,034 ± 0,409	0,984	0,083 ± 0,002	0,976
F <sub>1</sub>	19,310 ± 0,301	0,986	0,099 ± 0,002	0,964
F <sub>2</sub>	23,299 ± 0,499	0,953	0,130 ± 0,004	0,912
F <sub>3</sub>	38,164 ± 0,738	0,931	0,362 ± 0,037	0,972
F <sub>4</sub>	125,506 ± 2,751	0,965	2,488 ± 0,199	0,936

**Tabla 6:** 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 determinación ( $r^2$ )

La tabla 6 muestra un incremento estadísticamente significativo de los valores de las constantes de difusión de *Higuchi* a medida que se aumentó la concentración de Labrafil® M1944 CS, acelerando el proceso de difusión lo cual permitiría explicar el aumento en la liberación de albendazol. En el caso del modelo erosional, se observó un comportamiento similar, cantidades crecientes de Labrafil® M1944 CS incrementaron la velocidad del proceso, aunque entre las constantes de las primeras tres formulaciones no fueron significativas estas diferencias.

Según los datos obtenidos, existe un mayor predominio de la difusión con respecto a la erosión, usando como criterio el coeficiente de determinación. Sin embargo, la diferencia entre los resultados no es tan categórica, por lo que se podría considerar que en la matriz existe un mecanismo combinado de difusión y erosión, lo que coincide con lo señalado en la literatura respecto a las matrices a base de Gelucire® 50/13.

### V.7 Factor de diferencia y similitud de las matrices

La tabla 7 presenta el factor de diferencia y el factor de similitud de cada formulación con respecto a  $F_0$ , que no contiene Labrafil® M1944 CS, por lo que se consideró como la referencia.

**Tabla 7:** Factor de diferencia ( $f_1$ ) y similitud ( $f_2$ ) para matrices

Formulación	2 horas		5 horas		8 horas	
	$f_1$	$f_2$	$f_1$	$f_2$	$f_1$	$f_2$
F <sub>1</sub>	112,49	57,57	47,38	58,66	36,23	56,74
F <sub>2</sub>	306,27	38,20	151,34	34,99	109,12	34,06
F <sub>3</sub>	648,29	21,93	346,29	16,83	-	-
F <sub>4</sub>	1057,75	10,47	-	-	-	-

La influencia del Labrafil® M1944 CS sobre la liberación de albendazol también quedó reflejada por los factores de diferencia y similitud obtenidos. Tomando como referencia la  $F_0$ , se aprecia que ninguno de los perfiles de liberación de las

formulaciones se considera similar al perfil de  $F_0$  según los criterios de aceptación ( $f_1 < 15$  y  $f_2 > 50$ ), por lo que se comprueba que la inclusión de este excipiente modifica la liberación del fármaco desde la matriz.

### V.8 Composición de las matrices encapsuladas

La tabla 8 muestra la composición en porcentaje de cada una de las matrices lipídicas elaboradas para llenar las cápsulas.

**Tabla 8:** Composición en porcentaje de las matrices lipídicas encapsuladas

EXCIPIENTES	F <sub>A</sub>	F <sub>B</sub>	F <sub>C</sub>	F <sub>D</sub>	F <sub>E</sub>
Albendazol	20	20	20	20	20
Gelucire <sup>®</sup> 50/13	79	74	72	70	69
Labrafil <sup>®</sup> M 1944 CS	-	5	7	9	10
Aerosil <sup>®</sup> 200	1	1	1	1	1

### V.9 Uniformidad de dosificación de las matrices encapsuladas

En la Tabla 9 se muestra el porcentaje de albendazol encontrado con respecto a lo declarado y el coeficiente de variación para cada formulación.

**Tabla 9:** Uniformidad de contenido de las matrices encapsuladas.

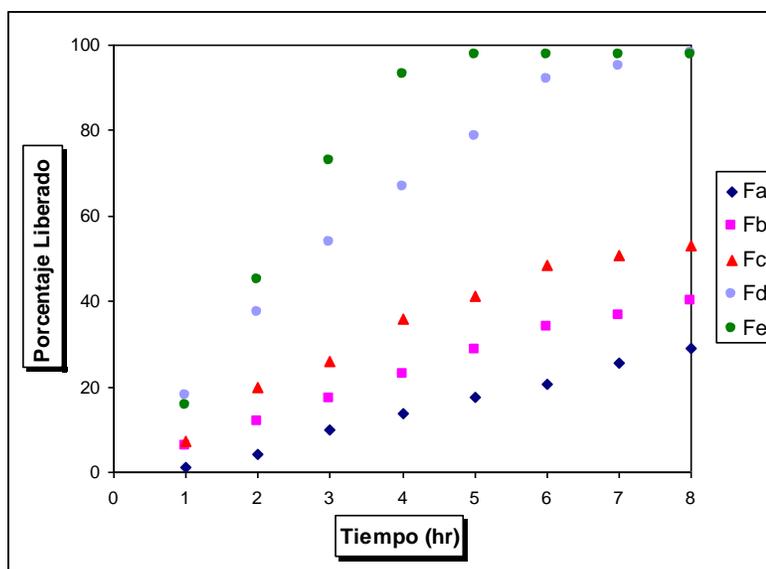
CÁPSULAS	% Valorado de Albendazol*	Coficiente de Variación (%)
F <sub>A</sub>	93,367 ± 2,21	2,36
F <sub>B</sub>	92,83 ± 1,59	1,71
F <sub>C</sub>	92,08 ± 1,69	1,84
F <sub>D</sub>	93,22 ± 2,43	2,61
F <sub>E</sub>	91,98 ± 1,11	1,21

\*Con respecto a la cantidad declarada.

El peso, la valoración y el porcentaje de albendazol con respecto a lo declarado de cada unidad para cada formulación, se detallan en Anexos (Tablas VI, VII, VIII, IX y X) con sus respectivos promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

### V.10 Perfiles de liberación de las matrices encapsuladas

En la figura 3 se muestra el porcentaje de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz lipídica de Gelucire®50/13 ( $F_A$ ) y de las matrices lipídicas de Gelucire®50/13 que además contienen Labrafil® M 1944 CS ( $F_B$ ,  $F_C$ ,  $F_D$  y  $F_E$ ).



**Figura 3:** Perfiles de liberación de albendazol desde las matrices encapsuladas a base de Gelucire® 50/13 ( $F_A$ ) y Gelucire® 50/13-Labrafil®M 1944 CS ( $F_B$ ,  $F_C$ ,  $F_D$  y  $F_E$ ) en medio *buffer* fosfato de pH 6,8.

Los porcentajes de albendazol liberados a las ocho horas desde las matrices lipídicas  $F_A$ ,  $F_B$ ,  $F_C$  y  $F_D$  fueron de  $29,04 \pm 1,05\%$ ,  $40,06 \pm 0,41\%$ ,  $52,99 \pm 1,5\%$  y  $97,91 \pm 0,98$ , respectivamente. La matriz  $F_E$ , a las cinco horas, alcanzó una liberación de  $97,67 \pm 1,12\%$ .

En la figura 3 se observa que en las matrices lipídicas que contienen Labrafil® M 1994 CS se produjo un aumento estadísticamente significativo en la liberación de albendazol a las 8 horas, es decir a mayor cantidad de Labrafil® M 1994 CS presente en la formulación, mayor fue el porcentaje liberado de albendazol.

El medio de disolución para las matrices encapsuladas fue solamente *buffer* fosfato y en esta situación el Labrafil® M 1994 CS siguió ejerciendo un incremento en la liberación de albendazol considerando el pH del medio de disolución,

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

#### **V.11 Mecanismos de liberación de las matrices encapsuladas**

El mecanismo de liberación del albendazol se evaluó mediante modelos cinéticos de cero y primer orden y los modelos matriz, propuesto por *Higuchi* (raíz cuadrada del tiempo) y la ley de la raíz cúbica de *Hixson y Crowell*, considerando el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) como criterio comparativo.

En la Tabla 10 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 determinación ( $r^2$ ).

Cápsula	Orden Cero		Orden Uno	
	$k_d \pm D.E. (mg/h)$	Coefficiente de determinación	$k_d \pm D.E. (h^{-1})$	Coefficiente de determinación
F <sub>A</sub>	4,025 ± 0,127	0,995	0,048 ± 0,002	0,995
F <sub>B</sub>	4,974 ± 0,058	0,989	0,066 ± 0,001	0,996
F <sub>C</sub>	6,493 ± 0,231	0,953	0,099 ± 0,005	0,979
F <sub>D</sub>	11,613 ± 0,171	0,949	0,541 ± 0,073	0,949
F <sub>E</sub>	21,209 ± 0,404	0,947	0,978 ± 0,169	0,956

**Tabla 10:** Valores de las constantes de velocidad de liberación de albendazol para los modelos cinéticos de orden cero y orden uno obtenidos desde las matrices encapsuladas con su desviación estándar y coeficiente de determinación.

Según los resultados de la tabla 10, los valores de las constantes de velocidad aumentaron de manera significativa a medida que se adicionó Labrafil<sup>®</sup> M1944 CS a las formulaciones. Por otro lado, los coeficientes de determinación fueron más cercanos a uno en relación a las matrices sin encapsular, denotando un mejor ajuste a los modelos. También existe similitud entre ambos órdenes, por lo que podría considerarse de acuerdo al coeficiente de determinación, que ambos modelos cinéticos son adecuados para describir la liberación del fármaco.

En la Tabla 11 se presentan los valores de las constantes de velocidad de disolución de Albendazol para los modelos de Higuchi y raíz cúbica con su respectiva desviación estándar y coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

Cápsula	Modelo Higuchi		Modelo Raíz Cúbica	
	$k_d \pm D.E.(mg/h^{1/2})$	Coefficiente de determinación	$k_d \pm D.E.(mg/h^{1/3})$	Coefficiente de determinación
F <sub>A</sub>	15,585 ± 0,481	0,982	0,068 ± 0,003	0,996
F <sub>B</sub>	19,429 ± 0,229	0,993	0,093 ± 0,001	0,994
F <sub>C</sub>	25,781 ± 0,967	0,989	0,133 ± 0,006	0,972
F <sub>D</sub>	46,136 ± 0,725	0,987	0,457 ± 0,030	0,990
F <sub>E</sub>	70,105 ± 1,496	0,981	0,817 ± 0,068	0,989

**Tabla 11:** Valores de las constantes de velocidad de disolución de albendazol para los modelos de *Higuchi* y raíz cúbica desde las matrices encapsuladas con sus respectivas desviación estándar y coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

Las constantes de liberación para ambos mecanismos aumentaron de manera estadísticamente significativa a medida que se incrementó la cantidad de Labrafil® M1944 CS presente en las matrices encapsuladas.

Según los datos obtenidos, se observa que los coeficientes de determinación para ambos modelos son relativamente similares, lo cual indicaría la existencia de un proceso combinado de liberación.

## V.12 Factor de diferencia y similitud de las matrices encapsuladas

La tabla 12 presenta el factor de diferencia y el factor de similitud de cada formulación con respecto a F<sub>A</sub>.

**Tabla 12:** Factor de diferencia y similitud para matrices encapsuladas

Formulación	4 horas		6 horas		8 horas	
	f <sub>1</sub>	f <sub>2</sub>	f <sub>1</sub>	f <sub>2</sub>	f <sub>1</sub>	f <sub>2</sub>
F <sub>B</sub>	98,44	56,48	79,37	51,44	61,63	50,47
F <sub>C</sub>	205,41	39,69	166,43	35,04	131,73	33,74
F <sub>D</sub>	501,02	20,45	415,79	15,09	-	-
F <sub>E</sub>	674,13	13,02	-	-	-	-

Al calcular estos factores, se produjo el mismo fenómeno que para las matrices anteriores; la inclusión de Labrafil® M1944 CS en la formulación produjo perfiles de liberación distintos con respecto a la referencia, según este criterio.

### V.13 Composición de la solución orgánica formadora del *film* entérico

En la tabla 13 se muestra la composición en porcentaje de la solución orgánica para recubrimiento entérico. Las cápsulas que se recubrieron fueron las correspondientes a la formulación F<sub>E</sub>.

Componentes	Cantidad (%)	Cantidad (g)
Eudragit® L100-55	5	5
Dietilftalato	1	1
Acetona	24	24
Isopropanol	70	70
Total	100	100

**Tabla 13:** Composición porcentual de la solución orgánica para recubrir.

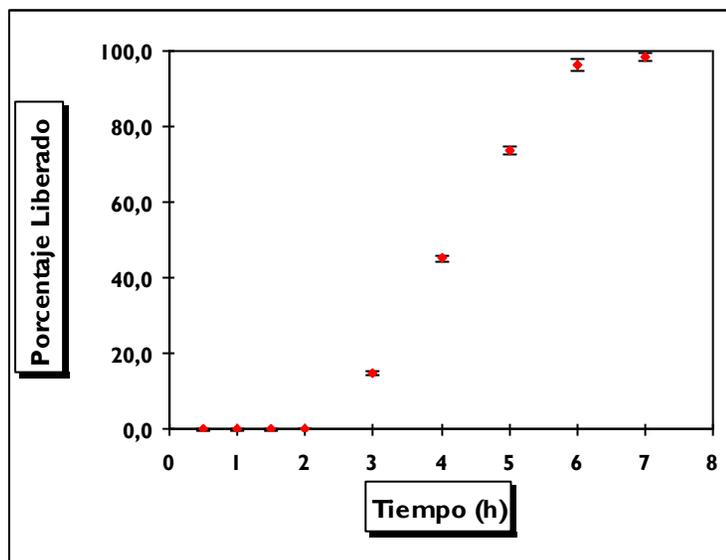
La Tabla 14 muestra los pesos totales obtenidos para 25 cápsulas (F<sub>E</sub>), su peso total después de ser recubierta y la cantidad de recubrimiento aplicado.

n (25 cápsulas)	Peso(g)
n cápsulas	20,979
n cápsulas recubiertas	21,958
recubrimiento	0,979
recubrimiento (%)	4,67

**Tabla 14:** Pesos obtenidos de las cápsulas no recubiertas, recubiertas y cantidad de recubrimiento total.

#### V.14 Perfil de liberación de las matrices encapsuladas con recubrimiento entérico

En la figura 4 se muestra el porcentaje de albendazol liberado en función del tiempo desde una matriz encapsulada recubierta que contiene la formulación F<sub>E</sub>.



**Figura 4:** Perfil de liberación de albendazol desde una cápsula recubierta, que contiene la formulación F<sub>E</sub>, en medio HCl 0,1 N (pH 1,2) en las dos primeras horas, y en medio *buffer* fosfato (pH 6,8) en el tiempo restante.

Durante las dos horas en medio ácido HCl 0,1N las cápsulas recubiertas no liberaron albendazol, haciéndolo solamente cuando se cambió el medio de disolución a

*buffer* fosfato pH 6,8, tal como se observa en la figura 4. La liberación de albendazol se completó aproximadamente a las 7 horas, alcanzando un  $98,252 \pm 1,11\%$ .

El factor de diferencia ( $f_1$ ) entre el perfil de la formulación  $F_E$  (referencia) y el de la matriz  $F_E$  recubierta, considerando sólo los tiempos en medio *buffer* fosfato, fue de 2,37 y el factor de similitud ( $f_2$ ) bajo las mismas condiciones fue de 84,54. Por lo tanto, ambos perfiles se consideran similares bajo este criterio y el lote de cápsulas recubiertas logró el perfil de liberación deseado.

El porcentaje promedio de albendazol liberado desde cada formulación en función del tiempo, se presenta en Anexos (Tabla XXI), con su desviación estándar y coeficiente de variación en porcentaje.

## VI. CONCLUSIONES

1. Se elaboraron matrices lipídicas a base de Gelucire®50/13 y albendazol y en combinación con 2%, 5%, 7% y 10% de Labrafil® M 1944 CS como agente dispersante, siendo la metodología empleada, idónea para obtener una uniformidad de dosificación dentro de los rangos aceptables.
2. La matriz lipídica de Gelucire®50/13 permitió un control en la liberación del albendazol en un medio de disolución a pH 1,2 y 6,8, liberando a las 8 horas un  $36,19 \pm 0,75\%$ .
3. La adición de Labrafil® M 1944 CS aumentó la liberación de albendazol desde la matriz en un medio de disolución a pH 1,2 y 6,8; produciendo una mayor liberación mayor en relación a la matriz de Gelucire®50/13, según los factores de diferencia y similitud.
4. La adición de Labrafil® M 1944 CS a la matriz de Gelucire®50/13 en cantidades crecientes incrementó de la misma forma la liberación de albendazol dentro de 8 horas, corroborado por los factores de diferencia y similitud.
5. Los datos de liberación de albendazol para  $F_0$  se ajustaron de manera similar a ambos modelos cinéticos, orden cero y uno, para las formulaciones  $F_1$ ,  $F_2$  y  $F_3$  se ajustaron de mejor forma a orden uno y orden cero para  $F_4$ .
6. El mecanismo de liberación del albendazol desde la matriz lipídica se ajustaría a un mecanismo combinado de erosión y difusión para todas las formulaciones.
7. Se elaboraron matrices lipídicas encapsuladas a base de Gelucire®50/13 y albendazol y en combinación con 5%, 7%, 9% y 10% de Labrafil® M 1944 CS como agente dispersante, siendo la metodología empleada, idónea para obtener una uniformidad de dosificación dentro de los rangos aceptables.
8. La matriz lipídica encapsulada de Gelucire®50/13 permitió un control en la liberación del albendazol en un medio de disolución a pH 6,8; liberando a las 8 horas un  $29,04 \pm 1,05\%$ .
9. La adición de Labrafil® M 1944 CS aumentó la liberación de albendazol desde la matriz encapsulada en un medio de disolución a pH 6,8 produciendo perfiles de

liberación mayores al de la matriz encapsulada, según los factores de diferencia y similitud.

10. Los resultados de los perfiles de liberación se ajustaron a ambos modelos cinéticos de liberación -orden cero y uno-.
11. El mecanismo de liberación del albendazol desde la matriz lipídica encapsulada se ajustaría a un mecanismo combinado de erosión y difusión.
12. La aplicación de un recubrimiento entérico en una matriz lipídica encapsulada permitió controlar la liberación del albendazol según el pH requerido.
13. Los resultados obtenidos en estudio permitieron concluir que la adición del agente dispersante -Labrafil<sup>®</sup> M1944 CS- a una matriz lipídica a base de Gelucire<sup>®</sup>50/13 incrementó la liberación *in vitro* del albendazol, fármaco de Clase II.

---

## VII. REFERENCIAS

1. CHARMAN, S., CHARMAN, W. 2003. Oral Modified-Release Delivery Systems. En: RATHBONE, M., HADGRAFT, J. Modified-Release Drug Delivery Technology. New York, Marcel Dekker. pp. 4-5.
2. JANTZEN, G., ROBINSON, J. 2002. Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems. En: BANKER, G., RHODES, C. Modern Pharmaceutics. 4ª edición. New York, Marcel Dekker. pp.1-6
3. CHIEN, Y., LIN, S. 2007. Drug Delivery: Controlled Release. En: SWARBRICK, J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3ª edición. New York, Informa Healthcare USA. pp. 1082-1083
4. AIACHE, J., DEVISSAGUET J., GUYOT-HERMANN A. 1983. Biofarmacia. Ed. El Manual Moderno, México. D.F. pp. 277-305.
5. HOWARD, A., POPOVICH, N., ALLEN, L. 2005. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 8º Ed. USA, Lippincott Williams & Wilkins. pp. 263-266.
6. LASTRES, J. 2002. Nuevos Sistemas Orales de Liberación Modificada. Madrid, Revista Schironia. 1.
7. KHAN, N., CRAIG, D. 2003. The influence of drug incorporation on the structure and release properties of solid dispersions in lipid matrices. Journal of Controlled Release. 93(3): 355-368.
8. ROULDT-MARCHAUD, D., JANNIN, V. 2003. Enhanced Bioavailability of Simvastatin in a Self-micro Emulsifying Drug Delivery System. Gatefousse International Publication.

- 
9. HAUSS, D., FOGAL S., FICORILLI, J. 1998. Lipid based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTB4 inhibitor. *J Pharm Sci.* 87(2):164–169.
  10. CHARMAN, W., STELLA, V. 1991. Transport of lipophilic molecules by the intestinal lymphatic system. *Adv Drug Del Rev.* 7:1–14.
  11. SUTANANTA, W., CRAIG, D., NEWTON, J. 1995. An evaluation of mechanisms of drug release from glyceride bases. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 47: 182-87.
  12. CRAIG, D. 1995. The use of glycerides as controlled release matrices. En: KARSA, D. *Excipients and Delivery Systems for Pharmaceutical Formulations.* Springer-Verlag Telos. England. pp 148-170.
  13. BOWTLE, J. 2007. Materials, Process and Manufacturing Considerations for Lipid-Based Hard-Capsule Formats. En: HAUSS, D. *Oral Lipid-Based Formulations, Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs.* New York, Informa Healthcare. pp. 80-99.
  14. USP30-NF25 CD-ROM. 2007. Compendio oficial de estándares de calidad para fármacos y excipientes.
  15. GIBSON, L. 2007. Lipid-Based Excipients for Oral Drug Delivery. En: HAUSS, D. *Oral Lipid-Based Formulations, Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs.* New York, Informa Healthcare. pp. 53.
  16. DEVANI, M., ASHFORD, M., CRAIG, D. 2005. The development and characterisation of triglyceride-based 'spontaneous' multiple emulsions. *International Journal of Pharmaceutics.* 300(1-2):76-88.

17. STRICKLEY, R. 2004. Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. *Pharmaceutical Research*. 21(2):201-230.
18. GIBSON, L. 2007. Lipid-Based Excipients for Oral Drug Delivery. En: HAUSS, D. *Oral Lipid-Based Formulations, Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs*. New York, Informa Healthcare. pp. 52.
19. GATTEFOSSE. 2009. LABRAFIL® M 1944 CS. [en línea] <<http://www.gattefosse.com/internet/gatt-wk3.nsf/TECHDOCPARCLEFPOPUP/PRD00003471?OpenDocument>> [consulta: 01 octubre 2009].
20. BOWTLE, W. 2000. Lipid formulations for oral drug delivery. *Pharmaceutical Technology*. Europe. pp. 20–30.
21. ALBERTINI, B., PASSERINI, N., PERISSUTTI, B. 2004. Effect of Aerosil® on the properties of lipid controlled release microparticles. *Journal of Controlled Release*, 100(2004): 233–246.
22. ROWE, R., SHESKEY, P., QUINN, M. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6º Ed. London, Pharmaceutical Press. pp. 185-188.
23. MURANISHI, S. 1985. Modification of intestinal absorption of drugs by lipoidal adjuvants. *Pharm Res*. 1:108–117.
24. CHARMAN, W. 2000. Lipids, lipophilic drugs and oral drug delivery-some emerging concepts. *J Pharm Sci*. 89(8):967–978.
25. FLOREZ, J. 1997. *Farmacología Humana*. 3ª Ed. México, Masson. pp. 1239-1240.

- 
26. GOODMAN & GILMAN'S. 1995. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª Ed. México, Mc Graw-Hill Interamericana. pp. 1074-1079.
  27. THE MERCK INDEX. 2001. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biological. 30<sup>th</sup> Ed. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc.
  28. TORRADO, S. 1994. Estudio Farmacéutico de Nuevas Formulaciones Galénicas de Albendazol. Memoria de Doctorado. Madrid, Universidad Complutense de Madrid. pp. 18-52.
  29. TORRADO, S., TORRADO, S., TORRADO, J., Cadórniga, R. 1996. Preparation, dissolution and characterization of albendazole solid dispersions. International Journal of Pharmaceutics. 140:247-250.
  30. RIGTER, I., SCHIPPER, H., KOOPMANS, R. 2003. Relative Bioavailability of Three Newly Developed Albendazole Formulations: a Randomized Crossover Study with Healthy Volunteers. Antimicrobial agents y chemotherapy. 48(3): 1051-1054.
  31. AMIDON, G., LENNERNAS, H., SHAH V., CRISON, J. 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharmaceutical Research, 12(3): 413-412.
  32. MARTINDALE CD-ROM. 2004. Guía completa de consulta fármaco terapéutica. Pharma Editores. Grupo Ars XXI.
  33. GLAXO SMITH KLINE. 2007. ALBENZA and TILTAB. Research Triangle Park. pp. 1-8.
  34. GALIA, E., HORTON, J., DRESSMAN, J. 1999. Albendazole Generics: A comparative In Vitro Study. Pharmaceutical Research. 16(12): 1871-1875.

35. ALBENDAZOLE. 2004. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. London, Pharmaceutical Press.
36. TORRADO, S. 1994. Estudio Farmacéutico de Nuevas Formulaciones Galénicas de Albendazol. Memoria de Doctorado. Madrid, Universidad Complutense de Madrid. pp. 188, 189.
37. DEGUSSA PHARMA POLYMERS. 2007. EUDRAGIT Application Guidelines. 10ª ed. Darmstadt, Germany, Degussa. pp. 1-73.
38. MUKHERJI, G., WILSON, C. 2003. Enteric Coating for Colonic Delivery. En: RATHBONE, M., HADGRAFT, J. Modified-Release Drug Delivery Technology. New York, Marcel Dekker. pp. 1-6.
39. MILLER, D., MCGINITY, W. 2008. Aqueous Polymeric Film Coating. En: AUGSBURGER, L., HOAG, S. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume1. 3ª Ed. New York, Healthcare USA. pp. 412-413.
40. ROWE, R., SHESKEY, P., QUINN, M. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6º Ed. London, Pharmaceutical Press. pp. 230,231.

# ANEXOS

TABLA I: Uniformidad de contenido para la matriz F<sub>0</sub>.

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>0</sub>	1	931,2	170,3	91,44
	2	935,3	179,5	95,96
	3	934,6	174,9	93,57
	4	931,0	183,1	98,34
	5	930,7	177,0	95,09
	6	939,2	184,7	98,33
	7	929,9	177,9	95,66
	8	936,3	180,8	96,55
	9	933,5	171,4	91,81
	10	931,3	183,4	98,46
	<b>Promedio</b>	<b>933,3</b>	<b>-</b>	<b>95,52</b>
	<b>D.E.</b>	<b>3,01</b>	<b>-</b>	<b>5,17</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,32</b>	<b>-</b>	<b>5,41</b>

TABLA II: Uniformidad de contenido para la matriz F<sub>1</sub>.

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>1</sub>	1	935,1	186,3	99,62
	2	937,4	179,5	95,74
	3	941,0	172,7	91,76
	4	932,1	184,1	98,76
	5	927,4	180,0	97,05
	6	937,2	180,9	96,03
	7	938,6	175,5	93,49
	8	937,8	174,3	92,93
	9	936,3	178,6	95,38
	10	935,9	185,2	98,94
	<b>Promedio</b>	<b>935,9</b>	<b>-</b>	<b>95,97</b>
	<b>D.E.</b>	<b>3,78</b>	<b>-</b>	<b>2,68</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,40</b>	<b>-</b>	<b>2,79</b>

TABLA III: Uniformidad de contenido para la matriz F<sub>2</sub>

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>2</sub>	1	928,4	177,3	94,49
	2	938,7	179,6	95,67
	3	931,5	181,8	97,58
	4	936,5	176,4	94,18
	5	930,1	173,5	93,01
	6	929,8	178,6	96,04
	7	928,4	178,6	96,19
	8	934,9	174,9	93,53
	9	934,7	177,5	94,95
	10	936,8	179,1	95,59
	<b>Promedio</b>	<b>933,0</b>	<b>-</b>	<b>95,12</b>
	<b>D.E.</b>	<b>3,78</b>	<b>-</b>	<b>1,37</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,41</b>	<b>-</b>	<b>1,44</b>

TABLA IV: Uniformidad de contenido para la matriz F<sub>3</sub>

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>3</sub>	1	941,5	171,9	91,29
	2	933,3	180,7	96,81
	3	936,4	183,4	97,93
	4	935,1	187,3	100,15
	5	937,6	181,3	96,68
	6	931,1	174,6	93,76
	7	932,1	173,6	93,12
	8	933,7	175,7	94,09
	9	936,0	176,8	94,44
	10	934,7	179,3	95,91
	<b>Promedio</b>	<b>935,2</b>	<b>-</b>	<b>95,42</b>
	<b>D.E.</b>	<b>2,98</b>	<b>-</b>	<b>2,59</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,32</b>	<b>-</b>	<b>2,71</b>

**TABLA V: Uniformidad de contenido para la matriz F<sub>4</sub>**

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>4</sub>	1	936,4	175,9	93,92
	2	932,6	176,4	94,57
	3	935,7	178,7	95,49
	4	941,8	182,3	96,78
	5	929,2	184,1	99,06
	6	928,4	180,7	97,32
	7	933,4	177,4	95,03
	8	936,3	175,6	93,77
	9	934,4	176,4	94,39
	10	935,7	176,4	94,26
	<b>Promedio</b>	<b>934,4</b>	-	<b>95,46</b>
	<b>D.E.</b>	<b>3,84</b>	-	<b>1,73</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,41</b>	-	<b>1,81</b>

**TABLA VI: Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F<sub>A</sub>**

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>A</sub>	1	737,4	135,2	91,67
	2	740,6	138,4	93,44
	3	732,3	132,7	90,60
	4	732,4	142,3	97,15
	5	737,4	139,7	94,72
	6	725,9	138,9	95,67
	7	737,1	139,5	94,63
	8	743,2	139,3	93,72
	9	735,7	139,4	94,74
	10	740,0	133,7	90,34
	<b>Promedio</b>	<b>736,2</b>	-	<b>93,67</b>
	<b>D.E.</b>	<b>4,97</b>	-	<b>2,21</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,67</b>	-	<b>2,36</b>

TABLA VII: Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F<sub>B</sub>

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>B</sub>	1	741,5	136,5	92,04
	2	739,4	138,4	93,59
	3	731,2	139,2	97,15
	4	725,8	131,1	91,63
	5	733,4	134,4	91,63
	6	738,9	138,7	93,86
	7	734,5	139,1	94,69
	8	736,1	134,0	91,02
	9	737,4	136,5	92,55
	10	733,6	137,1	93,44
	<b>Promedio</b>	<b>735,2</b>	-	<b>92,83</b>
	<b>D.E.</b>	<b>4,56</b>	-	<b>1,59</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,62</b>	-	<b>1,71</b>

TABLA VIII: Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F<sub>C</sub>

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>C</sub>	1	739,4	140,0	94,81
	2	742,1	134,4	90,55
	3	742,5	137,4	92,53
	4	736,6	138,3	93,88
	5	734,6	132,9	90,56
	6	738,7	134,6	91,12
	7	734,1	137,9	93,92
	8	730,8	132,8	90,86
	9	730,1	131,6	90,12
	10	729,2	135,0	92,57
	<b>Promedio</b>	<b>735,8</b>	-	<b>92,08</b>
	<b>D.E.</b>	<b>4,85</b>	-	<b>1,69</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,66</b>	-	<b>1,84</b>

**TABLA IX: Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F<sub>D</sub>**

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>D</sub>	1	727,9	138,9	95,41
	2	733,6	141,2	96,24
	3	734,1	133,1	90,66
	4	741,1	133,9	90,34
	5	738,5	135,6	91,81
	6	734,8	136,7	93,02
	7	733,5	139,2	94,89
	8	739,7	134,1	90,64
	9	732,1	135,4	92,47
	10	734,8	142,2	96,76
	<b>Promedio</b>	<b>735,0</b>	-	<b>93,22</b>
	<b>D.E.</b>	<b>3,88</b>	-	<b>2,43</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,53</b>	-	<b>2,61</b>

**TABLA X: Uniformidad de contenido para la matriz encapsulada F<sub>E</sub>**

MATRIZ	n	Peso(mg) matriz	Cantidad valorada(mg)	% de albendazol
F <sub>E</sub>	1	728,2	132,1	90,70
	2	730,4	137,4	94,06
	3	736,3	133,9	90,93
	4	734,7	135,4	92,15
	5	741,5	136,8	92,25
	6	739,9	137,4	92,85
	7	738,1	135,4	91,72
	8	735,6	133,1	90,47
	9	737,2	136,9	92,85
	10	733,3	134,6	91,78
	<b>Promedio</b>	<b>735,5</b>	-	<b>91,98</b>
	<b>D.E.</b>	<b>4,09</b>	-	<b>1,11</b>
	<b>C.V.</b>	<b>0,56</b>	-	<b>1,21</b>

**TABLA XI: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13 (F<sub>0</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
0,5	1,372	0,057	4,189
1	3,637	0,150	4,116
1,5	6,332	0,102	1,618
2	8,876	0,132	1,483
3	18,096	0,382	2,110
4	22,579	0,343	1,521
5	25,728	0,340	1,321
6	29,349	0,852	2,903
7	30,430	0,956	3,141
8	36,194	0,749	2,070

**TABLA XII: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 2% Labrafil® M1944 CS (F<sub>1</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
0,5	1,560	0,074	4,713
1	7,283	0,079	1,078
1,5	14,886	0,304	2,039
2	19,212	0,538	2,800
3	25,542	0,645	2,525
4	28,498	0,735	2,580
5	30,676	0,433	1,410
6	35,603	0,868	2,437
7	40,911	1,238	3,026
8	44,581	0,907	2,036

**TABLA XIII: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 5% Labrafil®M 1944 CS (F<sub>2</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
0,5	4,598	0,209	4,549
1	19,449	0,235	1,208
1,5	26,631	0,190	0,713
2	31,457	0,526	1,672
3	40,045	0,762	1,902
4	45,060	0,799	1,773
5	50,471	0,615	1,218
6	51,960	0,905	1,742
7	54,166	2,036	3,760
8	58,007	1,772	3,054

**TABLA XIV: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 7% Labrafil®M1944 CS (F<sub>3</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
0,5	11,577	0,232	2,003
1	29,431	0,864	2,937
1,5	51,187	0,986	1,927
2	59,084	1,307	2,213
3	72,993	1,462	2,003
4	75,745	1,561	2,061
5	86,563	1,525	1,762
6	89,278	0,668	0,748
7	94,456	1,743	1,845
8	96,570	1,459	1,510

**TABLA XV: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 10% Labrafil®M1944 CS (F<sub>4</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
0,5	15,290	0,964	6,302
1	37,397	1,196	3,199
1,5	81,892	1,809	2,209
2	99,478	0,776	0,780

**TABLA XVI: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire®50/13 (F<sub>A</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
1	1,142	0,052	4,578
2	4,094	0,153	3,734
3	10,067	0,140	1,396
4	13,928	0,471	3,379
5	17,460	0,286	1,639
6	20,443	0,322	1,573
7	25,730	0,740	2,874
8	29,038	1,046	3,601

**TABLA XVII: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire®50/13- 5% Labrafil®M 1944 CS (F<sub>B</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
1	6,010	0,103	1,721
2	11,751	0,160	1,359
3	17,250	0,244	1,416
4	22,994	0,375	1,631
5	28,498	0,367	1,288
6	33,915	0,572	1,687
7	36,545	0,651	1,782
8	40,062	0,410	1,025

**TABLA XVIII: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire®50/13- 7% Labrafil®M 1944 CS (F<sub>C</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
1	7,373	0,277	3,755
2	19,957	0,598	2,998
3	25,935	0,753	2,904
4	36,007	1,790	4,970
5	41,131	2,120	5,154
6	48,458	1,772	3,657
7	50,627	1,808	3,571
8	52,993	1,500	2,831

**TABLA XIX: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 9% Labrafil®M 1944 CS (F<sub>D</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
1	17,932	0,274	1,528
2	37,320	0,346	0,927
3	53,753	0,504	0,938
4	66,677	0,866	1,299
5	78,526	2,052	2,613
6	92,058	2,080	2,259
7	95,085	1,192	1,253
8	97,914	0,976	0,997

**TABLA XX: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz de Gelucire®50/13- 10% Labrafil®M 1944 CS (F<sub>E</sub>)**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
1	15,647	0,704	4,501
2	44,942	1,212	2,698
3	72,712	3,166	4,354
4	92,982	4,157	4,471
5	97,672	1,116	1,143

**TABLA XXI: Porcentaje promedio de albendazol liberado en función del tiempo desde la matriz encapsulada de Gelucire®50/13- 10% Labrafil® M1944CS (F<sub>E</sub>) con recubrimiento entérico**

Tiempo (h)	Promedio	D.S	C.V
0,5	0	0	0
1	0	0	0
1,5	0	0	0
2	0	0	0
3	14,722	0,396	2,693
4	45,136	0,841	1,863
5	73,669	0,877	1,191
6	96,268	1,445	1,501
7	98,252	1,113	1,133

### CÁLCULOS RECUBRIMIENTO ENTÉRICO

$$\text{Peso(\% sustancia seca)} = \frac{A(\text{mm}^2) \cdot F(\text{mg/cm}^2)}{P(\text{mg})}$$

- Área cápsula n°0= 500(mm<sup>2</sup>); número de cápsulas= 25, entonces: A= 500x25= 12500(mm<sup>2</sup>).
- Se consideró que F= 8(mg/cm<sup>2</sup>) para obtener un *film* delgado inicialmente [valor recomendado=5-20 (mg/cm<sup>2</sup>)].
- Peso de las 25 cápsulas =20979 mg.

De esta forma, el peso del *film* con respecto al peso inicial de 25 cápsulas deberá ser de un:

$$\text{Peso(\% sustancia seca)} = \frac{12500 \times 8}{20979} = 4,77\%$$

Por lo que la cantidad de recubrimiento que se deberá agregar es de 1g para las 25 cápsulas (40mg/cápsula).

Según la formulación empleada en 100g hay 5g de Eudragit y 1 g de dietilftalato por lo que la sustancia seca en la solución es de 6g. Como la densidad de la acetona y del alcohol isopropílico a temperatura ambiente es igual a 0,785 g/mL, entonces los 94g presentes en la solución tienen un volumen de 120mL, por lo que la concentración de la solución orgánica es de 0,05 g/mL.

$$\frac{1\text{mL}}{V} = \frac{0,05\text{g}}{1\text{g}} \Rightarrow V = 20\text{mL}$$

Aproximadamente se determinó que una aspersion correspondía a 1 mL, por lo tanto, se realizaron 20 aspersiones durante el proceso de recubrimiento para lograr 1g teóricamente.