

~~808~~

T

225

89387



DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN
INVESTIGACIÓN BIOFARMACÉUTICA

**“EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE
DISOLUCIÓN DE ALBENDAZOL EN LOS APARATOS
USP2 Y USP4”**

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

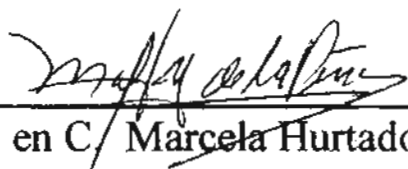
PRESENTA
YOLANDA VARGAS ALVARADO
MATRÍCULA 99182235

COMITÉ TUTORIAL:
TUTOR: M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña
ASESOR: M. en C. Adriana Domínguez Ramírez
ASESOR: M. en C. Alma Rosa Cortés Arroyo

México, D. F.

ABRIL 2001

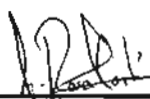
VoBo



TUTOR: M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña



ASESOR: M. en C. Adriana Domínguez Ramírez



ASESOR: M. en C. Alma Rosa Cortés Arroyo

Sinodales

Presidente

M. en C. Juan Manuel Rodríguez

Secretaría

M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña

Vocal

M. en C. Inés Fuentes Noriega

Comisión de la Maestría

Dra. Laura Castrillón Rivera

ÍNDICE

	PÁGINA
1.0 INTRODUCCIÓN	1
2.0 OBJETIVOS	4
3.0 MARCO TEÓRICO	5
3.1 Generalidades de albendazol	5
3.1.1 Fórmula estructural	5
3.1.2 Propiedades fisicoquímicas	5
3.1.3 Actividad farmacológica	5
3.1.4 Farmacocinética y Farmacodinamia	7
3.1.5 Mecanismo de acción	8
3.1.6 Efectos colaterales	8
3.2 Generalidades de disolución	9
3.3 Disolución intrínseca	13
3.4 Disolución aparente	14
3.5 Métodos y equipos empleados para el estudio de disolución	15
3.6 Métodos de análisis de comparación de perfiles de disolución	16
3.6.1 Métodos modelo independiente	16
3.6.2 Métodos modelo dependiente	19
3.6.3 Métodos basados en ANDEVA	20
3.7 Sistema de clasificación biofarmacéutica	21
4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
5.0 HIPÓTESIS	24
6.0 PARTE EXPERIMENTAL	25
6.1 Equipos y materiales	26
6.2 Validación de métodos analíticos	27
6.2.1 Validación de los sistemas	27
6.2.1.1 Espectro de absorción al UV en NaOH 0.1N y HCl 0.1N	27
6.2.1.2 Linealidad y precisión de los sistemas en NaOH 0.1N y HCl 0.1N	27
6.2.2 Validación del método para la valoración de albendazol en tabletas	28
6.2.2.1 Linealidad y precisión del método	28
6.2.2.2 Exactitud del método	28
6.2.2.3 Especificidad del método	29

6.2.3	Validación del método de cuantificación empleado en el estudio de disolución	29
6.2.3.1	Linealidad, precisión y exactitud del método analítico	29
6.2.3.2	Especificidad del método de cuantificación	30
6.3	Calibración de los disolutores USP2 y USP4	30
6.3.1	Calibración del disolutor USP2	31
6.3.2	Calibración del disolutor USP4	32
6.4	Disolución Intrínseca	33
6.4.1	Disolución intrínseca en el aparato oficial	33
6.4.2	Disolución intrínseca en el aparato USP2	33
6.4.3	Disolución intrínseca en el aparato USP4	34
6.5	Evaluación de la calidad de los productos estudiados de albendazol	35
6.5.1	Valoración del principio activo	35
6.5.2	Uniformidad de Contenido	35
6.6	Perfiles de disolución de los productos estudiados de albendazol en los aparatos USP2 y USP4	36
7.0	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38
7.1	Validación de métodos analíticos	38
7.1.1	Validación de los sistemas	38
7.1.1.1	Espectros de absorción en NaOH 0.1N y HCl 0.1N	38
7.1.1.2	Linealidad y precisión del sistema en NaOH 0.1N y HCl 0.1N	38
7.1.2	Validación del método para la valoración de albendazol en tabletas	40
7.1.2.1	Linealidad y precisión del método	40
7.1.2.2	Exactitud del método	41
7.1.2.3	Especificidad	42
7.1.3	Validación del método de cuantificación empleado en el estudio de disolución	42
7.1.3.1	Linealidad y precisión	42
7.1.3.2	Especificidad	44
7.2	Calibración de los disolutores USP2 y USP4	45
7.2.1	Calibración del aparato USP2	45
7.2.2	Calibración del aparato USP4	46
7.3	Disolución intrínseca	46
7.3.1	Disolución intrínseca en el aparato oficial	46
7.3.2	Disolución intrínseca en el aparato USP2	47
7.3.3	Disolución intrínseca en el aparato USP4	48
7.4	Evaluación de la calidad de los productos estudiados de albendazol	50
7.4.1	Valoración del principio activo	50
7.4.2	Uniformidad de contenido	51

7.5	Perfiles de disolución de los productos prueba en los aparatos USP2 y USP4	52
7.5.1	Perfiles de disolución de los productos en el aparato USP2	52
7.5.2	Perfiles de disolución de los productos en el aparato USP4	53
7.6	Comparación de perfiles de disolución	55
7.6.1	Comparación por métodos modelo independiente	55
7.6.1.1	Comparación del <i>TMD</i> calculado por momentos estadísticos	55
7.6.1.2	Comparación de perfiles por factores de Moore	57
7.6.2	Comparación por métodos modelo dependiente	58
7.6.2.1	Comparación del tiempo de disolución calculado por momentos estadísticos y estimados por la ecuación de Weibull	60
7.6.3	Comparación por métodos basados en ANDEVA	63
8.0	CONCLUSIONES	66
9.0	BIBLIOGRAFÍA	67
10.0	APÉNDICES	73

1.0 INTRODUCCIÓN

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto, de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas y de la permeabilidad a lo largo del tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza de estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro*, puede ser de utilidad para predecir el comportamiento *in vivo*, cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.

A finales de la década de 1960 la prueba de disolución se convirtió en un requerimiento obligatorio por parte de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) para varias formas de dosificación. En años recientes esta institución ha sido muy enérgica en lo referente a la adición de las pruebas de disolución a sus monografías, hasta el punto de que actualmente esta prueba se exige para todas las formas farmacéuticas sólidas orales (Swarbrick, 1997).

A pesar del éxito obtenido en varios estudios de correlación *in vitro-in vivo*, la prueba de disolución no es capaz de predecir la eficacia terapéutica, más bien es un arma cualitativa que puede proveer información de utilidad sobre la disponibilidad biológica de una forma de dosificación al igual que la consistencia entre un lote de medicamento y otro.

La prueba de disolución farmacopeica es una prueba límite puntual y únicamente evalúa la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado. El criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento pero no proporciona información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve.

Las recientes reformas a la Ley General de Salud marcan nuevas pautas para el mercado de medicamentos en México al introducir en la legislación la obligatoriedad de la denominación genérica en la prescripción de medicamentos, lo cual ha incidido en la apertura de un mercado de genéricos en el sector privado, que desde el punto de vista profesional ha requerido ser sumamente cuidadoso en la implementación debiéndose garantizar para ellos, entre otras cosas, su calidad farmacéutica y terapéutica, siendo necesario que en los productos que por sus características lo requieran, se presenten estudios para demostrar la bioequivalencia del genérico con respecto a la del innovador, el cual ha demostrado clínicamente su eficacia terapéutica. La reglamentación oficial exige además la comparación de perfiles de disolución de los productos genéricos con el producto innovador. Si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, se considera que los equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación a sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable (NOM-177-SSA1-1998).

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

En las últimas tres décadas, a medida que se ha profundizado en el estudio del fenómeno de disolución, los métodos y técnicas usados en el procedimiento *in vitro* han evolucionado considerablemente, desde un aparato simple y rudimentario que puede ser hecho a partir de herramientas diarias de laboratorio hasta un instrumento altamente sofisticado controlado por microprocesadores y totalmente automatizado. El método de vasos incluye un mecanismo de mezcla de convección forzada, donde un volumen relativamente grande del medio de disolución (900 ml) está contenido en un vaso de precipitado y la agitación se hace mediante algún tipo de mecanismo de rotación o agitación. Los aparatos USP1 y USP2 pertenecen a esta categoría (Hanson, 1982).

Recientemente se incluyó el método de celda de flujo continuo (USP4) el cual posee varias ventajas sobre los métodos tradicionales de vaso, debido a que el aparato no utiliza un mecanismo de agitación, la forma farmacéutica se encuentra continuamente expuesta a un flujo homogéneo de medio nuevo que puede controlarse de manera precisa (Abdou, 1989; Banakar, 1992). Los resultados de disolución obtenidos con este aparato, sobre todo en el caso de fármacos poco solubles, han correlacionado más adecuadamente con datos *in vivo*.

El albendazol fue el fármaco seleccionado para el presente estudio, es en la actualidad, de primera elección para el tratamiento de la neurocisticercosis, es también ampliamente utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de helmintiasis intestinales. A pesar de su amplio uso en la terapéutica moderna, la información acerca de sus propiedades biofarmacéuticas es escasa (Jung, 1998).

Existe poca información acerca de la disolución del albendazol, un estudio realizado tratando de establecer condiciones de disolución que permitieran la diferenciación entre lotes propuso el HCl 1N como medio de disolución en el aparato USP2 a 100 rpm (González, 1992).

En otra investigación se utilizó como medio de disolución jugo gástrico simulado en el USP2 encontrando diferencias notables en el comportamiento de disolución de productos comerciales de albendazol y un efecto significativo sobre la disolución de albendazol por el uso de un agente surfactante (Horton, 1999).

La prueba de disolución para tabletas de albendazol fue introducida recientemente en la USP24 (2000) al igual que en la FEUM 7ª ed. (2000) en ambos casos la prueba de disolución emplea el aparato USP2 a una velocidad de agitación de 50 rpm y HCl 0.1N (900 ml) como medio de disolución. El porcentaje de albendazol disuelto bajo estas condiciones a los 30 minutos no debe ser menor al 75% (FEUM) o al 80% (USP).

En este trabajo se propone el método de celda de flujo continuo (aparato USP4) como una alternativa, a los métodos tradicionales de disolución. Siendo el albendazol un fármaco de escasa solubilidad y de carácter lipofílico, podría esperarse una absorción limitada por disolución planteando así la posibilidad de la correlación *in vitro-in vivo*. El presente trabajo pretende contribuir a la selección de las condiciones idóneas para evaluar la disolución de albendazol, a partir de productos genéricos en tabletas que permitan detectar con mayor sensibilidad diferencias entre los mismos.

2.0 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar las características de disolución de albendazol, como principio activo y en tabletas, utilizando el aparato USP2 (propelas) y el aparato USP4 (celda de flujo continuo).

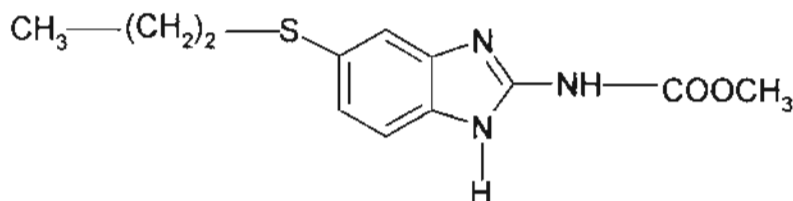
OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Validar los métodos analíticos para la cuantificación de albendazol.
- 2) Determinar la cinética de disolución intrínseca del albendazol.
- 3) Obtener los perfiles de disolución de albendazol en tabletas para diferentes productos comerciales, en los aparatos USP2 y USP4.
- 4) Determinar el sistema de disolución que permita detectar diferencias entre productos con mayor sensibilidad.
- 5) Proponer un método alternativo de disolución para evaluar las características de liberación de albendazol en tabletas.

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 GENERALIDADES DE ALBENDAZOL

3.1.1 Fórmula estructural



ALBENDAZOL

3.1.2 Propiedades fisicoquímicas

Nombre químico: N-[5-(Propiltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

Peso molecular: 265.34

Apariencia física: polvo de color blanco a amarillo claro, amorfo

Punto de fusión: 208-210°C

Estabilidad: estable a temperatura ambiente

Solubilidad: soluble en ácidos y bases fuertes; soluble en ácido acético glacial; insoluble en agua.

En un estudio sobre las propiedades fisicoquímicas del albendazol, se determinó la solubilidad de albendazol (mg/ml) en diferentes solventes, observándose los siguientes resultados: metanol 0.25, etanol 0.35, dimetilsulfóxido 5.0, cloroformo 2.0, acetona 0.83, ácido acético 5.0, HCl 0.1M 0.04, HCl 1M 1.25. En general la solubilidad es baja en la mayoría de los solventes orgánicos y acuosos, además es una molécula anfotérica, los valores de pKa son de 10.26 y 2.8 (Jung *et al*, 1998).

Espectro de absorción: una solución conteniendo 10 µg/ml presenta un máximo de absorbancia cerca de 308 nm en NaOH 0.1N

(Merck Index, 1989; FEUM, 1994; USP24, 2000).

3.1.3 Actividad farmacológica

El albendazol es uno de los fármacos antihelmínticos más potentes en la actualidad y es efectivo en la terapia de enfermedades causadas por nemátodos, tremátodos y céstodos. Es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de las helmintiasis humanas, así como en casos de hidatidosis.

En la mayoría de los estudios clínicos, el albendazol demostró de forma constante ser más eficaz que el mebendazol contra los nemátodos intestinales. A diferencia del mebendazol, el albendazol tiene actividad significativa contra el *Strongyloides stercoralis*. Si bien los resultados son variables debido a la facilidad con la cual ocurren las autoinfecciones, el albendazol ha probado ser efectivo contra las infecciones sistémicas causadas por nemátodos como la *Trichinella spiralis* y en la larva *migrans* cutánea (causada por la uncinaria del perro, la *Ancylostoma braziliensis*). En algunos estudios, los cursos prolongados de albendazol han sido prometedores para el tratamiento de las infecciones sistémicas por céstodos (hidatidosis quística y neurocisticercosis). Esto es de gran importancia porque en general estas enfermedades han sido refractarias a la quimioterapia (De Silva *et al.*, 1997; Smith y Reynard, 1993).

El uso del albendazol en la neurocisticercosis (NCC) es reciente, en 1987 se publicaron los resultados de un estudio clínico realizado en siete pacientes con NCC parenquimatosos, los cuales fueron tratados con albendazol en un régimen de 15 mg/kg/día durante un mes, obteniéndose un 86% de remisión de quistes. A partir de esa fecha, el albendazol ha sido el fármaco de elección en el tratamiento de esa enfermedad (Escobedo *et al.*, 1987; Sotelo *et al.*, 1998).

Tanto el praziquantel como el albendazol son de gran eficacia como fármacos cestocidas. El praziquantel es una isoquinolina que ha sido utilizada para el tratamiento de la neurocisticercosis humana desde 1979, luego de que Robles y Chavarría (1979) reportaron el tratamiento satisfactorio de un niño con quistes parenquimatosos. Estudios posteriores demostraron que el praziquantel condiciona la desaparición del 60% al 70% de los cisticercos parenquimatosos luego de un curso de 15 días de tratamiento a dosis de 50 mg/kg/día (Sotelo, 1988a; Robles *et al.*, 1987). El albendazol es un imidazol que inicialmente se utilizó en dosis de 15 mg/kg/día durante 30 días (Escobedo *et al.*, 1987), sin embargo, estudios posteriores demostraron que la duración del tratamiento podía ser reducida a 8 días con iguales resultados (Sotelo, 1988a).

El albendazol destruye del 75% al 90% de los cisticercos parenquimatosos y ha probado ser superior al praziquantel en diversos estudios comparativos (Sotelo *et al.*, 1988; Sotelo *et al.*, 1988b), no solamente por su mayor porcentaje de destrucción de quistes parenquimatosos sino por su capacidad de destruir quistes subaracnoideos (Del Bruto *et al.*, 1990; Del Bruto *et al.*, 1992b) y por su menor costo, lo que constituye un aspecto importante, ya que la cisticercosis usualmente afecta a gente de bajos recursos económicos.

Si bien los primeros estudios de tratamiento de la neurocisticercosis fueron destinados a documentar el porcentaje de destrucción de quistes que inducían tanto el praziquantel como el albendazol mediante el uso de tomografía computarizada, estudios recientes han demostrado que el tratamiento con estos fármacos también produce cambios considerables en el curso clínico de los enfermos (Del Bruto *et al.*, 1992a; Del Bruto, 1995; Vasquez, 1992). El control de crisis convulsivas en pacientes con epilepsia y neurocisticercosis es considerablemente mejor si los enfermos son manejados con fármacos cestocidas (Del Bruto *et al.*, 1992b; 1995; Vasquez y Sotelo, 1992). Por otra parte, diversos estudios han

documentado marcada mejoría en signos neurológicos de focalización, en pacientes con quistes gigantes, luego del tratamiento cestocida (Del Bruto *et al*, 1992; Santoyo *et al*, 1991).

3.1.4 Farmacocinética y Farmacodinamia

El albendazol, se ha evaluado en todo el mundo desde su introducción en 1979. A diferencia del mebendazol, el albendazol es absorbido por vía oral. Después de la administración oral, el albendazol es absorbido en poca cantidad (menos del 5%) (Cook, 1990)

Algunos estudios demostraron que el albendazol se absorbe a lo largo del tracto gastrointestinal mediante un proceso de difusión pasiva llevándose a cabo preferentemente en el estómago. Asimismo se encontró que en todas las regiones del tracto gastrointestinal, la absorción está limitada por la solubilidad del fármaco (Jung, 1998; Medina *et al*, 1999).

Es metabolizado extensa y principalmente en el hígado por una monooxidasa que contiene flavina a los metabolitos sulfóxido y sulfona de albendazol (Figura 1), que son excretados en la orina (Da Costa y Massaiti, 1999).

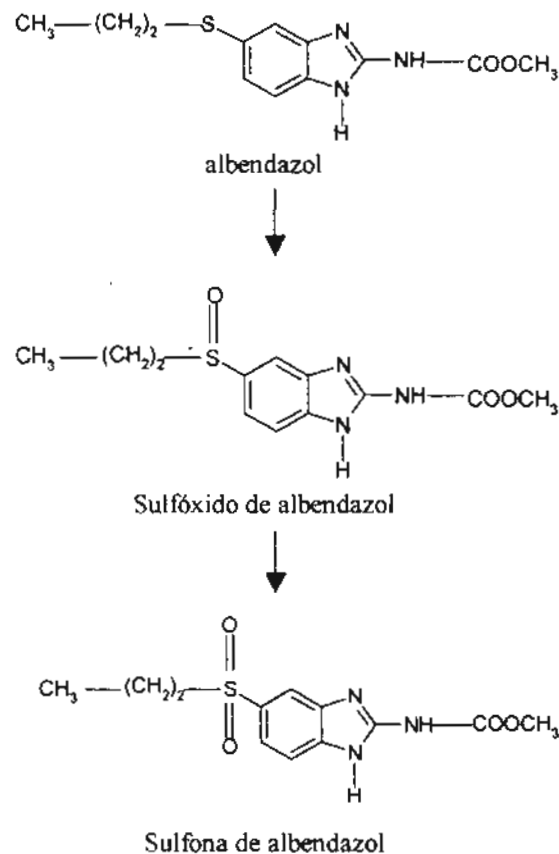


Figura 1. Metabolismo del Albendazol

En un estudio realizado en pacientes con neurocisticercosis a dosis de 15 mg/kg/día, no se detectó albendazol en el plasma de la mayoría de los pacientes, sin embargo, su metabolito principal, el sulfóxido de albendazol atraviesa la barrera hematoencefálica, encontrándose en el líquido cefalorraquídeo una concentración de aproximadamente el 43 % de la concentración plasmática. Se ha reportado que dicho metabolito posiblemente sea el responsable del efecto terapéutico observado en la neurocisticercosis (Hurtado, 1991).

Por otro lado, estudios de unión a proteínas mostraron que el 89-92% del albendazol y 62-67% de sulfóxido de albendazol se encuentran unidos a proteínas plasmáticas. La unión del metabolito es a la albumina y a la α_1 -glycoproteína (Jung, 1998).

A dosis de 6.6 mg/kg de albendazol, la concentración en plasma de su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol, alcanza un máximo de 0.25 a 0.30 μ g/ml después de aproximadamente 2 horas. La vida media del sulfóxido de albendazol en el plasma es de aproximadamente 8.5 horas, el metabolito es esencialmente eliminado por la orina. (Jung *et al*, 1992; Medina *et al*, 1999; Da Costa, 1999).

En varios estudios en pacientes con neurocisticercosis bajo tratamiento con albendazol, los datos farmacocinéticos fueron difíciles de interpretar debido a problemas de absorción *in vivo* del fármaco y al efecto del primer paso (Jung, 1998).

3.1.5 Mecanismo de acción

Se han realizado varios estudios con el fin de elucidar el mecanismo de acción del albendazol, encontrándose que tiene afinidad por la tubulina. El fármaco se une a esta proteína de tal forma que inhibe la formación de los microtúbulos. Este efecto conduce a la pérdida de estos elementos en el citoplasma de las células ocasionando un daño en la captación de la glucosa y una depleción de glucógeno, lo cual a su vez ocasiona que los niveles energéticos del parásito sean insuficientes para su supervivencia. Por otra parte, el albendazol y el sulfóxido de albendazol inhiben la actividad de la enzima fumarato reductasa específica del parásito, enzima que cataliza una importante reacción fermentativa en muchos helmintos. Esta enzima constituye entonces, un segundo blanco de acción de los benzimidazoles (Smith y Reynard, 1993).

3.1.6 Efectos colaterales

Si bien el albendazol posee mayor biodisponibilidad que el mebendazol, está relativamente libre de efectos colaterales. Unos pocos individuos tratados durante 30 días han experimentado dolor epigástrico presentando fiebre, leucopenia reversible, alopecia y aumento de las enzimas séricas. No se ha evaluado el uso del fármaco en los niños. Como el mebendazol, el albendazol ha demostrado tener actividad teratogénica en algunas especies animales, por lo que está contraindicado durante el embarazo. Debe usarse con precaución en pacientes con cirrosis hepática (Martindale, 1996; Smith y Reynard 1993).

3.2 GENERALIDADES DE DISOLUCIÓN

Un fármaco que se encuentra en una forma farmacéutica debe pasar por un proceso de disolución antes de ser disponible para su absorción. Por lo tanto, la velocidad de disolución puede afectar el inicio, la velocidad y el grado de absorción, lo que consecuentemente tiene una relación directa sobre la actividad farmacológica del fármaco.

El proceso de disolución de un fármaco comprende la transferencia de las moléculas individuales del fármaco, del estado sólido a un medio acuoso. Los factores fundamentales involucrados en esta transferencia, incluyen los procesos de solubilidad, difusión, reactividad química y comportamiento hidrodinámico. Se han examinado varios modelos de difusión que se basan en estos factores fundamentales (Abdou 1989; Gennaro, 1990), con la finalidad de proporcionar una base para el entendimiento de los fenómenos comprendidos. Sin embargo, es conveniente reconocer que la disolución de una forma farmacéutica sólida en los fluidos del tracto gastrointestinal, aún en un aparato de disolución (pueda *in vitro*) es mucho más compleja que la disolución bajo condiciones idealizadas de geometría y de flujo.

En 1897 Noyes y Whitney fueron los primeros en establecer una relación general que describiese el proceso de disolución; basada en la segunda Ley de Fick esta relación establece que:

$$dC/dt = k (C_s - C_t) \quad (1)$$

Donde:

dC/dt = velocidad de disolución del fármaco

k = constante de la proporcional

C_s = concentración de saturación (solubilidad máxima)

C_t = concentración del fármaco a tiempo t

La constante de proporcionalidad k se llama también constante de disolución. Esta ecuación representa una cinética de primer orden.

Noyes y Whitney mantuvieron una superficie constante mediante el empleo de varillas con sustancia insoluble. No obstante, debido a que no siempre se puede aplicar esa condición, Brunner y Tolloczko modificaron la Ecuación (1) para incorporar el cambio en el área de superficie (S) quedando:

$$dC/dt = k_l S(C_s - C_t) \quad (2)$$

Con el fin de explicar el mecanismo de la disolución, Nerst, en 1904, propuso la teoría del modelo de la capa estacionaria. En ausencia de cualquier fuerza reactiva o química, una partícula sólida inmersa en un líquido, sufre dos pasos consecutivos; primero, la solución del sólido a nivel de interfase forma una delgada capa o película estacionaria (h),

alrededor de la partícula y segundo, la difusión desde esta capa a nivel del límite hacia el cuerpo del líquido. El primer paso, la solución, es casi instantánea, el segundo, la difusión es más lenta, por lo tanto es el paso limitante.

En el mismo año, Brunner se encontraba investigando otros factores además de la superficie que afecta la disolución con el fin de determinar los componentes fundamentales de la constante de proporcionalidad en la Ecuación (1). Mediante la utilización de la primera Ley de Fick de la difusión y la reciente teoría de la película de Nernst, Brunner expandió la Ecuación (2) para incluir el coeficiente de difusión (D), el grosor de la capa estática de difusión (h) y el volumen del medio de disolución (v) dando por resultado la Ecuación (3), Figura (2)

$$dC/dt = k_2 \times DS/vh \times (C_s - C_t) \quad (3)$$

La constante de proporcionalidad k_2 se conoce como constante de velocidad de disolución intrínseca y es característica para cada compuesto químico.

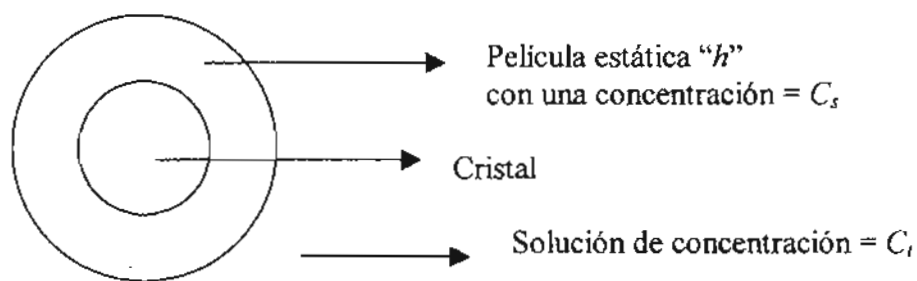


Figura 2. Modelo de la capa de difusión (teoría de capa estacionaria)

El término condición *sink* se originó en un hecho conocido desde antaño por los farmacólogos que decía que la concentración del fármaco a ambos lados de la capa epitelial de la pared del intestino se aproxima al equilibrio en corto tiempo y que el tracto gastrointestinal actúa a manera de sumidero natural: es decir, que el fármaco es absorbido instantáneamente en el momento que se disuelve. Por tanto, en condiciones *in vivo*, no hay una concentración que se crea y por lo tanto, el efecto retardante del gradiente de concentración sobre la velocidad de disolución, según lo predice la Ecuación (1), no existe.

Con el fin de simular la condición *sink* que existe *in vivo*, los estudios de disolución se realizan *in vitro* en un gran volumen de medio de disolución o un mecanismo por el cual el medio es renovado constantemente a una velocidad específica, de modo que la concentración del fármaco nunca llegue a ser más del 10-15% de su solubilidad máxima. Si se mantiene tal estado, la prueba de disolución es conducida bajo condiciones *sink*, es decir, sin influencia del gradiente de concentración. Esto podría verse a partir del siguiente tratamiento matemático.

Asumiendo que $C_s > C_i$, la Ecuación (3) se convierte en:

$$dC/dt = k_2 \times DS/vh \times C_s \quad (4)$$

Como C_s y D son constants para cada sustancia química en particular podrían por tanto ser incorporadas en k_2 y la Ecuación (4) se convierte en:

$$dC/dt = k_3 \times S/vh \quad (5)$$

Si el volumen del medio de disolución y la superficie se mantienen constantes durante el estudio de disolución, entonces:

$$dC/dt = K \quad (6)$$

La Ecuación (6) predice una velocidad de disolución constante en condiciones *sink* y representa una cinética de orden cero, o sea, la concentración del fármaco aumenta linealmente con el tiempo. La ecuación (6) es también aproximada a la condición *in vivo* donde la velocidad de disolución de fármacos escasamente solubles toma un papel fundamental para determinar su biodisponibilidad.

Con el fin de desarrollar una ecuación de disociación que basada en una superficie cambiante, Hixson y Crowell modificaron la ecuación (2), considerando que la técnica habitualmente usada para la determinación de la velocidad de disolución intrínseca, no podría mantenerse para un cristal que se disuelve para una forma de dosificación sólida donde la desintegración completa es una prioridad. Para representar la velocidad de aparición del soluto en la solución multiplicaron cada lado de la ecuación por el volumen (v). Y convirtiendo a k_2 en K , de manera que:

$$DW/dt = KS(C_s - C_i) \quad (7)$$

Donde:

W = peso del soluto en solución

Estos autores además consideraron que $S = kw^{2/3}$, donde (k) es una constante que contiene el factor de forma y la densidad de la partícula y (w) es el peso de las partículas no disueltas a tiempo t .

$$DW/dt = K(kw^{2/3})(C_s - C_i) \quad (8)$$

Después de multiples tratamientos matemáticos que implican aplicar la primera ley de Fick y la integración en condiciones en que (w) es igual (w_0), el peso inicial de la partícula al tiempo cero, la Ecuación (8) se convierte en:

$$w_0^{1/3} - w^{1/3} = K t \quad (9)$$

La ecuación 9 se denomina “Ley de la raíz cúbica” de Hixson y Crowell para la disolución.

La liberación del fármaco controlada por la difusión del mismo en un polímero cuando aquel ha sido dispersado como sólido en una matriz polimérica ha sido descrito por Higuchi (1963). Si la matriz es homogénea, la difusión planar en condiciones de penetración perfectas (*sink*) da lugar a la ecuación (10):

$$M = \sqrt{2(A - C_0)Cs}t \quad (10)$$

Donde:

M = Cantidad de fármaco disuelto

D = Coeficiente de difusión de las moléculas del fármaco en la matriz

A = Cantidad total de fármaco en la matriz por unidad de volumen

Cs = Solubilidad del fármaco en la matriz

t = Tiempo

En este caso un gráfico de M contra la $\sqrt{t}$ será lineal, donde la pendiente representa la constante de liberación (Abdou, 1989). Según esta ecuación la velocidad de liberación del fármaco está controlada por la difusión del fármaco en la matriz polímera.

Es posible representar una cinética cualquiera mediante una función matemática, denominada función de Weibull, o función de distribución de Rocín, Raammler y Sperling. La expresión matemática de esta función ha sido ligeramente modificada por Bennet y Puffe, de ahí el nombre dado por Langenbucher (1972) de “función de distribución RRSBW”. Viene definida por la ecuación:

$$\varphi(t) = 1 - e^{-(t/Td)^\beta} \quad (11)$$

Donde:

$\varphi(t)$ = Fracción disuelta en función del tiempo (Q/Q_0)

t = Tiempo

Td = Parámetro de tiempo medio de disolución

β = Parámetro de forma

Parámetros de la función de distribución RRSBW. Los dos parámetros β y Td permiten caracterizar la forma de la curva.

Si β es superior a 1, la curva presenta un punto de inflexión (tipo sigmoideo),

Si β es inferior a 1, no existe un punto de inflexión.

Si β es igual a 1, la cinética es de tipo exponencial.

Por su parte T_d caracteriza la velocidad de disolución. Si en la ecuación (11) se substituye t por T_d , la ecuación queda:

$$\phi(T_d) = 1 - e^{-1} = 0.632 \quad (12)$$

Así pues, T_d representa el tiempo necesario para obtener una disolución de 63.2%.

De esta manera es posible reconstruir totalmente una cinética con estos dos valores, añadiendo, si es necesario, el periodo de latencia y teniendo en cuenta la cantidad final disuelta cuando no alcanza 100% (Aiche, 1983; Langenbucher, 1972).

3.3 DISOLUCIÓN INTRÍNSECA

La velocidad de disolución intrínseca en general puede definirse como la velocidad de disolución de sustancias puras por unidad de tiempo, bajo condición de área superficial constante. La constante de disolución obtenida se expresa en $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ (Hanson, 1982; USP24/NF19, 2000). Este dato ha sido utilizado para establecer si un fármaco es candidato a presentar problemas de biodisponibilidad debido a una velocidad de disolución baja. Si la constante de velocidad obtenida es menor de $0.1 \text{ mg}/\text{min}/\text{cm}^2$, en un rango de pH de 1-8, es muy probable que se tengan problemas de absorción, mientras que una velocidad intrínseca mayor de $1 \text{ mg}/\text{min}/\text{cm}^2$, generalmente no representará problemas de absorción por disolución (Abdou, 1989; Banakar, 1992).

Para estudiar la velocidad de disolución intrínseca se emplea el aparato propuesto por (Wood, 1965), el cual ha sido incluido en la USP como aparato oficial. La técnica consiste en compactar con alta presión una cantidad dada del fármaco puro, la cual se coloca en una matriz que gira a través de una flecha a determinado número de revoluciones por minuto en el medio de disolución. Durante la prueba el comprimido debe conservarse siempre íntegro y presentar una superficie constante con el disolvente (Hanson, 1982). A partir de los resultados obtenidos de la cantidad disuelta en cada punto de muestreo y dividida por el área superficial se grafica vs tiempo y a partir de la pendiente se obtiene la constante de disolución (USP24/NF19, primer suplemento oficial, enero 1, 2000, apartado <1087>).

La velocidad de la disolución intrínseca del fármaco depende de diversos factores relativos a las propiedades del estado sólido del fármaco puro: cristalinidad, amorfismo, polimorfismo, hidratación, solvatación, tamaño de la partícula y área superficial. También es influenciada por factores, tales como hidrodinamismo referentes al aparato de prueba (velocidad del disco rotatorio o velocidad de flujo) y condiciones de la prueba (por ejemplo temperatura, viscosidad del fluido y pH).

3.4 DISOLUCIÓN APARENTE

La disolución aparente es definida como la masa total del fármaco disuelto por unidad de tiempo a partir de una forma farmacéutica. Caracterizada por una constante de velocidad de disolución, k . Esta constante representa la “velocidad de corte” entre el sólido y el disolvente, es decir, la velocidad a la cual el disolvente entra en contacto con la superficie del sólido, este es un fenómeno complejo que incluye una velocidad de difusión a través de varias capas (Hanson, 1982).

Los factores que afectan la velocidad de disolución del fármaco a partir de las formas de dosificación pueden clasificarse bajo las siguientes categorías:

1. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco juegan un papel preponderante en el control de su disolución a partir de la forma de dosificación. La información acerca de la solubilidad de un fármaco puede ser de utilidad para predecir posibles problemas de biodisponibilidad (disolución intrínseca). Otros factores que afectan la velocidad de disolución incluyen el tamaño de partícula, el estado cristalino, el polimorfismo, estado de hidratación, solvatación y la complejación. Otras propiedades físicas tales como la densidad, la viscosidad y la humectación contribuyen a los problemas generales de disolución, así como, floculación, flotación y aglomeración.
2. Factores relacionados con la forma de dosificación sólida. Los efectos de la formulación y factores relacionados con el proceso de la manufactura sobre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los componentes activos de tabletas y cápsulas han sido bien documentados por varios investigadores desde principios de la década de 1960. Diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, etc., se toman en cuenta para el diseño de formulaciones y desarrollo de productos.
3. Factores relacionados con el método y equipo empleado en el estudio de disolución a fin de permitir una buena liberación del fármaco. Es importante controlar factores tales como velocidad de agitación, temperatura, medio de disolución, pH, tensión superficial y viscosidad del medio. La relación entre la intensidad de la agitación y la velocidad de disolución varía considerablemente de acuerdo con el tipo de agitación que se use, el grado de flujo laminar o turbulento que hay en el sistema, la forma y diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido. Ya que la solubilidad del fármaco depende de la temperatura, su cuidadoso control durante el proceso de disolución es muy importante, en las determinaciones de disolución se mantiene una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. La selección del medio de disolución adecuado para las pruebas depende principalmente de la solubilidad del fármaco. Los tensoactivos y los agentes humectantes reducen el ángulo de contacto y por lo tanto aumentan el proceso de penetración en la matriz por parte del medio de disolución (Gennaro, 1990; Moore, 1996).

3.5 MÉTODOS Y EQUIPOS EMPLEADOS PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

Los equipos o métodos empleados últimamente pueden clasificarse en 2 tipos: sistema cerrado y sistema abierto. El método de vasos corresponde a sistema de compartimiento cerrado con un mecanismo de mezcla de convección forzada, donde un volumen relativamente grande del medio de disolución (900 ml) está contenido en un vaso de precipitado y la agitación se hace mediante algún tipo de mecanismo de rotación u oscilación. Los dos aparatos (USP1 y USP2) descritos en USP y en la FEUM pertenecen a esta categoría.

Recientemente ha sido incorporado en varias Farmacopeas Internacionales el método de celda de flujo continuo (aparato USP4), diseñado para pruebas de disolución características de una gama amplia de formas de dosificación, el cual ha despertado cada día más el interés entre la comunidad farmacéutica. El equipo disponible comercialmente, ha demostrado en pruebas realizadas en el laboratorio ser comparable al equipo USP2 o de propelas (Looney, 1999).

En los métodos de flujo continuo o abierto, la forma farmacéutica se encuentra contenida en una columna pequeña y vertical con un filtro incorporado a través del cual se hace circular un flujo continuo del medio de disolución.

El método de celda de flujo continuo posee varias ventajas sobre los métodos tradicionales de vaso, debido a que el aparato no utiliza un mecanismo de agitación, la forma farmacéutica y las partículas de fármaco están continuamente expuestas a un flujo homogéneo que puede controlarse de manera precisa (Hanson, 1982; Abdou, 1989).

Otras ventajas, comparado con el método USP2 son:

- Es posible trabajar con cantidades ilimitadas de medio de disolución, esto lo hace el método ideal para fármacos poco solubles.
- Los cambios de pH se realizan fácilmente sin interrumpir la prueba.
- El intercambio de medios es muy rápido en las celdas en volúmenes bajos (10-30 ml) lo que permite adaptar los parámetros de prueba a las condiciones fisiológicas.
- Es posible analizar diferentes formas farmacéuticas mediante el uso de varios tipos de celdas.
- Se trabaja en condiciones ideales de flujo hidrodinámico.
- Existe una circulación constante de volumen de solvente.
- Los equipos incluyen automatización en línea (Looney, 1999).

El método de celda de flujo continuo ha sido recomendado como una alternativa en casos en los que los métodos oficiales de canasta y propela fueran problemáticos, en particular para fármacos de baja solubilidad (Langenbucher *et al*, 1989; Sood y Panchagnula, 1999).

La evaluación del aparato de celda de flujo continuo se ha incrementado últimamente, algunos reportes indican que el aparato es superior al de canasta y propelas en términos de variabilidad y para obtener una mayor probabilidad de correlación *in vitro-in vivo* CIVIV (Skoug *et al*, 1996).

3.6 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

Algunos autores han propuesto distintos métodos para comparar los perfiles de disolución (Mauger *et al*, 1986; O'Hara *et al*, 1998; Tsong *et al*, 1996; Yuksel *et al*, 2000). En general estos modelos pueden clasificarse como:

- Métodos modelo independiente
- Métodos modelo dependiente
- Métodos basados en ANDEVA

3.6.1 Métodos modelo independiente:

La forma más adecuada para establecer las características de disolución de un fármaco a partir del medicamento que lo contiene, es a través de un estudio de perfil de disolución, con los datos experimentales del porcentaje disuelto en función del tiempo. Además de los métodos gráficos, se pueden establecer parámetros de disolución puntuales que permitan un análisis estadístico comparativo; rápido y sencillo como es la eficiencia de la disolución (ED), además se pueden analizar por momentos estadísticos que utiliza el tiempo medio de disolución (TMD). La comparación de perfiles de disolución también puede llevarse a cabo utilizando métodos modelo independiente empleando los factores de Moore que son también métodos modelo independiente.

La evaluación de la disolución *in vitro* denominada eficiencia de la disolución (ED) es descrita por Khan (1975), como un intento por describir e interpretar la disolución de tabletas y cápsulas. La ED se define como el área bajo la curva de disolución a tiempo t , expresada como el porcentaje de área del rectángulo descrito como el 100% de disolución en el mismo tiempo t . Las respectivas áreas bajo la curva se calcularán por el método de los trapecios.

$$ED = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} t} \times 100$$

El concepto de eficiencia de disolución, ha sido de gran interés para analizar los resultados de disolución *in vitro*. Se debe tomar en cuenta que ED puede asumir un rango de valores dependiendo de los intervalos de tiempo seleccionados para la interpretación. Esto preferentemente deberá ser mayor que el valor de $T_{90\%}$ (tiempo necesario para alcanzar 90% de fármaco disuelto). Una de las ventajas ofrecidas por el concepto ED es que se facilita la comparación de varias formulaciones; otra de las ventajas es que puede ser teóricamente relacionado con datos *in vivo*, si se asume que la absorción de fármaco es proporcional a la concentración de fármaco en solución y el tiempo en que esta solución está en contacto con la superficie de absorción, entonces la ED es descrita como una función de estas dos variables. Consecuentemente la biodisponibilidad se puede estimar por la integración del área bajo la curva de la concentración de fármaco en sangre, esto parece razonable para expresar que la disolución *in vitro* resulta de una forma similar. Además la ED toma en cuenta el perfil de disolución total y es un método más significativo y real para la comparación así como para la interpretación de datos de disolución *in vivo* para varias formulaciones (Banakar, 1992).

Comparación de perfiles por momentos estadísticos

Se ha propuesto el cálculo del tiempo medio de disolución (*TMD*) como un método modelo independiente, que permite una evaluación comparativa adecuada entre distintos productos. Además el *TMD* proporciona un método más adecuado para establecer una CIVIV (Banakar, 1992).

La teoría de los momentos estadísticos se basa en el supuesto de que el movimiento individual de una molécula de fármaco a través de un sistema está gobernado por la probabilidad. En el caso de la disolución, una molécula de fármaco contenida en una tableta o cápsula se transfiere con cierta probabilidad desde el estado sólido al estado disuelto: el resultado que se observa experimentalmente, es el resultado promedio de numerosas moléculas (Tanigawara, 1982). El fundamento del método consiste en considerar un perfil de disolución como una curva de distribución de frecuencias acumulativa,

El *TMD* se define como el tiempo que en promedio, le toma a las moléculas de fármaco pasar del estado sólido al estado disuelto.

La representación matemática del tiempo medio de disolución (*TMD*), es la siguiente:

$$TMD = \int_0^{\infty} \frac{t(dm)}{m_{\infty}}$$

Donde:

TMD = tiempo medio de disolución

t = tiempo

dm = diferencia de masa, cantidad o fracción de fármaco disuelto a un tiempo *t*

m_∞ = cantidad total disuelta de fármaco a tiempo infinito

El *TMD* guarda relación con la constante de velocidad de disolución (k).

La constante de velocidad puede ser expresada en función de momentos estadísticos. Para un proceso de disolución de primer orden se establece la siguiente igualdad (Cárdenas y Cortés, 1996):

$$TMD = 1/k$$

$$T_{1/2} = 0.693/k$$

Comparación de perfiles por medio de factores de Moore.

Este método fue recientemente introducido por Moore y Flanner (1996). Los autores definieron 2 factores para comparar directamente los perfiles de disolución de un producto prueba contra el de referencia.

Dichos factores comparan directamente las diferencias en el por ciento de fármaco disuelto por tiempo. El factor f_1 se denomina factor de diferencia y el f_2 se denomina factor de similitud (Polli *et al*, 1997; FEUM 7ª Ed.; NOM-177-SSA-1998).

Los factores de Moore están definidos con las siguientes ecuaciones:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

R_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

Se considera que un valor entre 0 y 15 para el factor de diferencia f_1 indica perfiles de disolución equivalentes y que un valor entre 50 y 100 para el factor de similitud f_2 corresponde a perfiles de disolución equivalentes.

Esta aproximación es válida bajo las siguientes consideraciones:

- Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- Al menos se tienen 3 o 4 tiempos de muestreo. La norma establece 5 tiempos para lograr la mejor caracterización de la curva.
- Los perfiles de disolución se realizan exactamente en las mismas condiciones operacionales.
- El coeficiente de variación del por ciento disuelto no debe ser mayor que el 20% para el primer tiempo de muestreo y no debe ser mayor que el 10% para los tiempos subsiguientes.
- La curva de disolución se evalúa en su parte ascendente y en su meseta.

En la práctica se utiliza más frecuentemente el factor de similitud f_2 , el cual es reconocido oficialmente tanto por la FDA como por la Secretaría de Salud.

3.6.2 Métodos modelo dependiente

Los métodos modelo dependiente están basados en funciones matemáticas las cuales describen la cinética de disolución de los fármacos. Una función matemática puede ser seleccionada y los perfiles de disolución ser evaluados comparando estadísticamente los parámetros derivados del modelo (Yuksel *et al*, 2000). Los modelos más frecuentemente empleados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Modelos matemáticos

Función	Ecuación
Orden cero	$\% Dis = k t$
Primer orden	$\% Dis = 100 \left[1 - a e^{-kt} \right]$
Hixson-Crowell	$\% Dis = 100 \left[1 - \left(1 - \frac{kt + a}{4.6416} \right)^3 \right]$
Higuchi	$\% Dis = k t^{0.5} + a$
Weibull	$\% Dis = 100 \left[1 - e^{-(t/Td)^\beta} \right]$

3.6.3 Métodos basados en ANDEVA

El análisis comparativo de perfiles de disolución aparente de fármacos contenidos en diferentes productos farmacéuticos se efectúa por medio de modelos estadísticos basados en medidas repetidas. Las observaciones de medidas repetidas son aquellas que se efectúan sobre una misma unidad experimental (tabletas), a lo largo de cierto periodo de tiempo (Mauger *et al*, 1986).

Independientemente de la utilización de análisis univariable de varianza (ANDEVA) o análisis multivariable de varianza (MANDEVA), el análisis de experimentos con medidas repetidas consiste principalmente de dos partes:

- Una para comparar la forma o paralelismo de los perfiles, mediante la interacción Tiempo*Producto, basada en el perfil completo.
- Otra para comparar el nivel de los perfiles (Producto), basada en la respuesta promedio de las unidades experimentales a lo largo de todos los tiempos de muestreo.

El análisis univariable de medidas repetidas considera el supuesto de *esfericidad*, esto es, que la correlación entre la respuesta de dos tiempos cualquiera de muestreo es la misma, lo cual raramente se cumple, ya que la correlación entre medidas de tiempos cercanos será mayor que la de medidas en tiempos más alejados. Actualmente existen en los programas de cómputo algunas alternativas cuando este supuesto no se cumple, basadas en el ajuste de la significancia de la prueba, como puede ser el ajuste de Greenhouse-Geisser o el de Huynh-Feldt.

Otra alternativa, además de la transformación de datos sugerida por Mauger (1986), es el uso del llamado *análisis de perfiles*, que es el enfoque multivariable, específico para analizar medidas repetidas que de antemano se saben están altamente correlacionadas y no es restrictivo al supuesto de esfericidad. La elección entre el ANDEVA o MANDEVA depende, además del cumplimiento de supuestos, del tamaño de muestra y el poder de la prueba (Girden, 1992; Tabachnick y Fidell, 2001)

La interpretación de la significancia de la interacción (Tiempo*Producto) es la misma en ambos enfoques, cuando esta no es significativa ($p > 0.05$), los perfiles son paralelos y es válido interpretar la inferencia para el nivel de los perfiles (Morrison, 1978), si a su vez esta última no es significativa, entonces los perfiles se consideran equivalentes.

En caso de que los perfiles no presenten paralelismo se realiza un análisis univariable para el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo con el objeto de evaluar en que tiempos los perfiles son equivalentes.

3.7 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

Un gran avance en la búsqueda de correlaciones *in vitro-in vivo* (CIVIV) ha provenido del profesor Amidon y colaboradores (1995) con su desarrollo del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), basado en tres conceptos que fueron: cantidad de dosis, cantidad de disolución y cantidad de absorción. De estos tres conceptos depende la solubilidad y permeabilidad (alta o baja) de un fármaco, de donde se puede desarrollar un sentido de la probabilidad o de la obtención de una CIVIV significativa.

El siguiente sistema de clasificación biofarmacéutica consiste en:

- Caso 1: Fármacos de alta solubilidad-alta permeabilidad
- Caso 2: Fármacos de baja solubilidad-alta permeabilidad
- Caso 3: Fármacos de alta solubilidad -baja permeabilidad
- Caso 4: Fármacos de baja solubilidad-baja permeabilidad

Esta clasificación puede utilizarse como base para establecer especificaciones de disolución *in vitro* y puede asimismo proporcionar una base para predecir la probabilidad de obtener una CIVIV exitosa. La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la máxima dosis unitaria del fármaco en 250 ml de solución amortiguadora ajustada a un pH entre 1.0 y 8.0.

Un fármaco se considera altamente soluble cuando el volumen de solución para solubilizar la dosis es menor o igual que 250 ml. Los fármacos de alta permeabilidad son generalmente aquellos con un grado de absorción documentada mayor de 90% en el tracto gastrointestinal, o cuya permeabilidad se ha determinado experimentalmente. El SCB propone que fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad (Caso 1) y en algunas ocasiones en fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad (Caso 3), con 85% de fármaco disuelto en HCl 0.1N en 15 minutos puede asegurar que su biodisponibilidad no esté limitada por la disolución. En estos casos, el paso limitante de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

El tiempo medio de residencia gástrica (vaciamiento), $t_{50\%}$, es de 15-20 minutos en condiciones de ayuno. Con base en esta información, una conclusión es que un fármaco que presenta 85% disuelto en 15 minutos a partir de la forma farmacéutica en condiciones de prueba de disolución en HCl 0.1N se comporta como una solución y por lo general no tiene problemas de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda realizar un perfil de disolución con múltiples puntos en el tiempo en varios medios.

En el caso de fármacos de baja solubilidad/alta permeabilidad (Caso 2), la disolución del fármaco es el paso limitante para su absorción y puede esperarse una buena CIVIV. Para productos farmacéuticos conteniendo fármacos que se encuentran en esta categoría se recomienda realizar perfiles de disolución en diversos medios.

En cuanto a los fármacos de alta solubilidad/baja permeabilidad (Caso 3) la permeabilidad es el paso de control de velocidad y puede ser posible una CIVIV limitada, dependiendo de las velocidades relativas de disolución y de tránsito intestinal. Los fármacos que pertenecen al Caso 4 (es decir, fármacos de baja solubilidad/baja permeabilidad) presentan problemas significativos para la liberación de un medicamento administrado por vía oral oral (FDA, Guidance for Industry: SUPAC-IR 1995).

4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando el proceso de absorción es disolución limitada, los parámetros de disolución suelen guardar una adecuada correlación con los parámetros *in vivo*. Actualmente existe un sistema de clasificación biofarmacéutica en cuanto a las propiedades de solubilidad y permeabilidad de los fármacos (Amidon *et al*, 1995; Banakar, 1999).

Esta clasificación puede utilizarse como base para establecer especificaciones de disolución *in vitro* y puede asimismo proporcionar una base para predecir la probabilidad de obtener una correlación *in vitro-in vivo* exitosa.

En el caso de fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad (Caso 2), la disolución del fármaco es el paso limitante de la absorción del fármaco y la probabilidad de establecer una CIVIV es alta (FDA, Guidance for Industry, 1995).

Es difícil determinar con precisión el grado de absorción del albendazol debido al extenso efecto de primer paso y a la imposibilidad de la administración intravenosa, sin embargo, la utilidad sistémica del fármaco hace suponer su paso a través de membranas biológicas. El paso a través de barrera hematoencefálica ha sido comprobado (Hurtado, 1991).

Para definir a que grupo de la clasificación biofarmacéutica corresponde el albendazol se requiere de más estudios *in vivo-in vitro*, sin embargo, es claro que pertenece a alguno de los grupos de baja solubilidad y su absorción depende de ésta. Una completa caracterización de la disolución de este fármaco, considerando la disolución intrínseca y la aparente, en dos sistemas de disolución USP2 y USP4, podría conducir a seleccionar las condiciones idóneas para evaluar la disolución de dicho fármaco, que permita la discriminación entre productos.

Para comprobar que la prueba de disolución guarda relación con el comportamiento *in vivo* es necesario demostrarlo, realizando el estudio de correlación *in vitro-in vivo*, para lo cual se debe seleccionar las condiciones adecuadas para realizar el estudio de disolución *in vitro*.

En el caso de fármacos poco solubles se requiere del uso de cosolventes, manejo de pH o concentraciones altas de tensoactivos para mantener las condiciones *sink* cuando se emplean sistemas cerrados (USP1 y USP2) para evaluar la disolución. Una de las ventajas más importantes que se conoce del sistema de celda de flujo continuo es el mantener condiciones *sink* durante la prueba, por la continua renovación del medio de disolución. El sistema de celda de flujo continuo sería la alternativa adecuada para fármacos de escasa solubilidad, sin embargo, en México no hay mucha experiencia en el uso de éste, por lo que el presente trabajo pretende aportar información en cuanto a estudios de disolución intrínseca y desarrollo de un método alternativo del fármaco empleando este sistema al método oficial (FNEUM) que emplea el aparato USP2.

Por lo anterior, en el presente trabajo se pretende evaluar el comportamiento de disolución del albendazol empleando el sistema de flujo continuo y compararlo con el método USP2 propuesto oficialmente (Guidance for Industry FDA, 1999).

5.0 HIPÓTESIS

La evaluación del comportamiento de disolución de fármacos de escasa solubilidad es más adecuada en un sistema abierto (aparato USP4) que en el sistema cerrado (aparato USP 1 y 2), dado su mayor poder discriminativo.

6.0 PARTE EXPERIMENTAL

En la figura 3 se muestra la secuencia general seguida para el trabajo experimental.

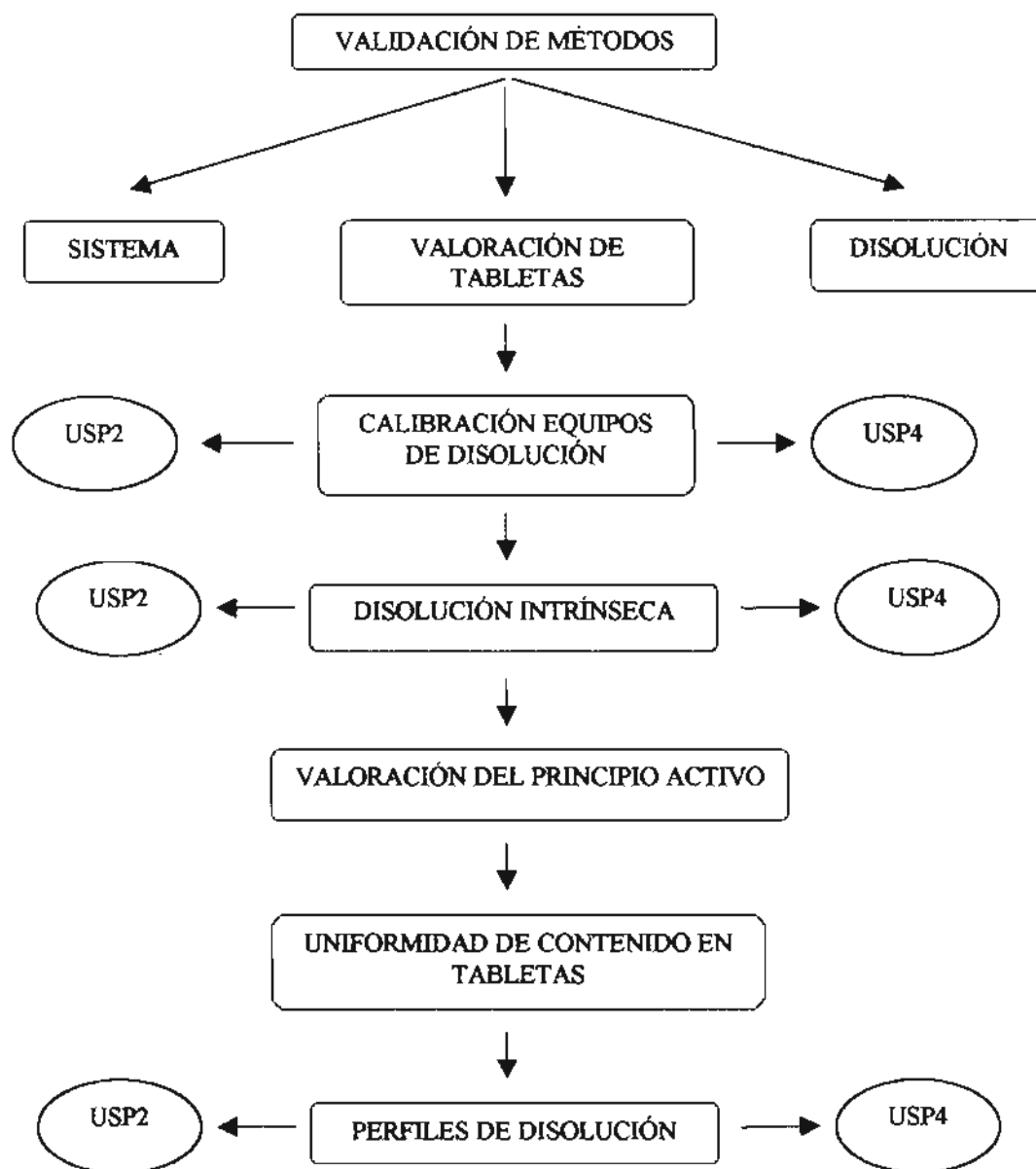


Figura 3. Secuencia realizada en la parte experimental

6.1 EQUIPOS Y MATERIALES

Equipos

Disolutor USP2: Marca Hanson Research, Modelo 72RL

Disolutor USP4: Marca Sotax automatizado, Modelo CH4123, acoplado a un espectrofotómetro UV/VIS, marca: Perkin Elmer, modelo: Lambda 10S

Disolutor Marca Hanson Research. Modelo QC72RB, acoplado a un muestreador automático Dissoscan (Hanson) y a un espectrofotómetro UV/VIS, marca Beckman, modelo DU-50

Espectrofotómetro UV/VIS. Marca: Perkin Elmer. Modelo: Lambda 2S

Prensa hidráulica Enerperc

Baño de ultrasonido. Marca Branson. Modelo 3210

Balanza analítica. Marca Mettler. Modelo AE163

Reactivos y productos

Albendazol estándar nacional de referencia (SSA): lote ABA-1

Albendazol estándar secundario: Laboratorios Smithkline Beechman lote 9909000142

Prednisona estándar de referencia (USP): lote J-3

Prednisona tabletas calibradoras USP de 50 (lote L) y 10 mg (lote M)

Zentel: tabletas de albendazol 200 mg, lote 61006, Laboratorios Smithkline Beechman

Digezanol: tabletas de albendazol 200 mg, lote 002136, Laboratorios Hormona

Bendapar: tabletas de albendazol 200 mg, lote 008035, Laboratorios Fustery

Hidróxido de sodio reactivo analítico, Merck

Ácido clorhídrico reactivo analítico, Merck

Etanol anhidro, J T Baker

Metanol anhidro, Mallinckrodt

Materiales

Matraces volumétricos

Pipetas volumétricas

Pipetas graduadas

Vasos de precipitados

Probetas varios tamaños

Barras magnéticas

6.2 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

La validación de un método analítico es el proceso por medio del cual se establece, a través de estudios de laboratorio, que las características del método satisfacen las especificaciones necesarias para poder destinarle una aplicación analítica útil.

La validación es una parte integral del desarrollo del método analítico que se utiliza una vez establecidas las condiciones del mismo y a través de la cual se evalúa su efectividad. Los parámetros analíticos típicos que deben ser considerados en la validación están en función del tipo de método o del propósito del mismo. Con todo esto, los más comunes y quizá los más importantes son: linealidad, precisión, exactitud y especificidad (Guías oficiales de validación, 1990).

6.2.1 Validación de los sistemas

6.2.1.1 Espectro de absorción al UV en NaOH 0.1N y HCl 0.1N

Se pesó el equivalente a 10 mg de albendazol estándar, se pasó a un matraz volumétrico de 100 ml, se agregaron 4 ml de HCl-etanol al 2% v/v para disolverlo, se aforó con HCl 0.1N, se transfirió una alícuota de 4 ml en un matraz volumétrico de 50 ml, se aforó con hidróxido de sodio 0.1N (concentración final 8 µg/ml). Se determinó espectro de absorción de esta solución en la región ultravioleta.

Asimismo se llevó a cabo otra prueba pero utilizando HCl 0.1N en la segunda dilución.

6.2.1.2 Linealidad y precisión de los sistemas en NaOH 0.1N y HCl 0.1N

Se pesó el equivalente a 10 mg de albendazol estándar, se pasó a un matraz volumétrico de 100 ml, se agregaron 4 ml de HCl-etanol al 2% v/v para disolverlo, se aforó con HCl 0.1N (solución stock).

De la solución stock se hicieron las siguientes diluciones: 2, 3, 4, 5 y 6 ml se llevaron a matraces volumétricos de 50 ml, aforando con NaOH 0.1N, correspondiendo a 4, 6, 8, 10 y 12 µg/ml de concentración final respectivamente. Se determinaron las absorbancias a una longitud de onda de 308 nm. Se realizó todo el procedimiento por triplicado.

Asimismo se llevó a cabo otra prueba pero utilizando HCl 0.1N en la segunda dilución, determinando las absorbancias a una longitud de onda de 291 nm.

Los criterios de aceptación para la validación del sistema fueron:

Linealidad: $r^2 \geq 0.98$, $p < 0.05$

Precisión: $CV \leq 1.5\%$

6.2.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO PARA LA VALORACIÓN DE ALBENDAZOL EN TABLETAS

6.2.2.1 Linealidad y precisión del método

El siguiente procedimiento fue realizado por triplicado, para la validación del método en la valoración del principio activo en tabletas:

PROCEDIMIENTO

Preparación del estándar: pesar el equivalente a 10 mg de albendazol estándar, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 4 ml de HCl-etanol al 2% v/v para disolverlo y aforar con HCl 0.1N. Pasar una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y aforar con NaOH 0.1N (concentración final 10 µg/ml).

Preparación de las muestras:

1. Pesar 10 tabletas intactas y obtener el peso promedio.
2. Pulverizar en un mortero, hasta obtener un polvo fino y homogéneo.
3. En cinco matraces volumétricos de 200 ml agregar una cantidad de polvo equivalente a 50, 80, 100, 120 y 150 mg de albendazol, a cada uno.
4. Agregar 10 ml de HCl 0.1N a cada matraz, colocarlos en baño de ultrasonido por 10 minutos.
5. Agregar 100 ml de HCl-etanol al 2% v/v a cada matraz, colocarlos 15 min en baño de ultrasonido, después aforarlos con la misma solución.
6. Filtrar con papel Whatman #4.
7. Transferir alícuotas de 4 ml a matraces volumétricos de 200 ml y aforar con NaOH 0.1N.

Determinar las absorbancias de las soluciones del estándar y de las muestras a una longitud de onda de 308 nm.

Los criterios de aceptación para la validación del método fueron:

Linealidad: $r^2 \geq 0.98$, $p < 0.05$, $a = 0$, $b = 1$

Precisión: $CV \leq 3\%$

6.2.2.2 Exactitud del método

En vista de que no se contaba con placebos de las formulaciones, se procedió a realizar por triplicado el método de la sección 6.2.2.1 pero en el punto 3 se realizaron las siguientes adecuaciones:

En cuatro matraces aforados de 200 ml, agregar el equivalente a 100 mg de albendazol a cada uno, después agregar una cantidad de 20, 30, 40 y 50 mg de albendazol estándar a cada matraz.

El criterio de aceptación para la exactitud fue:

El 100% debe estar comprendido en el intervalo de confianza al 95% para la media.

6.2.2.3 Especificidad del método

Del procedimiento de la inciso 6.2.2.1, con la muestra equivalente a 100 mg de albendazol, determinar un espectro de absorción en primera y segunda derivada y comparar con una solución de 10 µg/ml albendazol estándar.

Los criterios de aceptación especifican que el espectro de absorción de la muestra debe presentar los mismos máximos y mínimos que el espectro del estándar.

6.2.3 Validación del método de cuantificación empleado en el estudio de disolución

La FEUM 7ª Ed., establece las siguientes condiciones para la prueba de disolución de tabletas de albendazol, como se puede observar en la Tabla 2:

Tabla 2. Condiciones para prueba de disolución

Aparato	2
Q	75%
Medio disolución	HCl 0.1N
Volumen de medio	900 ml
Concentración del estándar	8.8 µg/ml
Velocidad de agitación	50 r.p.m.
Tiempo	30 min.

6.2.3.1 Linealidad, precisión y exactitud del método analítico

El siguiente procedimiento fue realizado por triplicado para la validación del método empleado en la cuantificación del albendazol en el medio de la disolución.

PROCEDIMIENTO

Preparación del estándar: pesar 10 mg de albendazol estándar, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 4 ml de HCl-etanol al 2% v/v para disolver y aforar con HCl 0.1N. Pasar una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y aforar con HCl 0.1N (concentración final 10 µg/ml).

Preparación de las muestras:

1. Pesar 10 tabletas intactas y obtener el peso promedio.
2. Pulverizar con ayuda de un mortero, hasta obtener un polvo fino y homogéneo.
3. Pesar el equivalente a 9, 18, 27, 36, 45 y 72% de la dosis y disolver en 900 ml HCl 0.1N.

4. Filtrar a través de membrana millipore 0.45 μ .
5. Transferir alícuotas de 2 ml a matraces volumétricos de 25 ml y aforar con HCl 0.1N.

Determinar la absorbancia de las soluciones del estándar y de las muestras a una longitud de onda de 291 nm.

Los criterios de aceptación para la validación del método de disolución fueron:

Linealidad: $r^2 \geq 0.98$, $p < 0.05$, $a = 0$, $b = 1$

Precisión: $CV \leq 3\%$

El criterio de aceptación para exactitud fue:

El 100% debe estar comprendido en el intervalo de confianza al 95% para la media.

6.2.3.2 Especificidad del método de cuantificación

De la solución final de la sección 6.2.3.1, equivalente a 45% de la dosis determinar espectro de absorción en primera y segunda derivada, contra una solución de albendazol estándar de 10 $\mu\text{g/ml}$.

Los criterios de aceptación especifican que el espectro de absorción de la muestra debe presentar los mismos máximos y mínimos que el espectro del estándar.

6.3 CALIBRACIÓN DE LOS DISOLUTORES USP2 Y USP4

En la NOM-059-SSA1-1993 (Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica) se define la calibración como: un conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

En la NOM-177-SSA1-1998, en su inciso 7, establece los criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas de liberación inmediata, indicando que los equipos de disolución deben ser verificados y calibrados, ya que, deben de cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en farmacopea, mediante la realización de pruebas de confiabilidad del equipo con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación.

La calibración de los equipos de disolución se realizó empleando tabletas calibradoras de Prednisona, siguiendo las recomendaciones de los certificados correspondientes.

6.3.1 Calibración del disolutor USP 2

Se efectuaron 3 calibraciones en el aparato USP2, bajo las condiciones mostradas la Tabla 3:

Tabla 3. Calibración del aparato USP2

Calibración	Tabletas calibradoras de Prednisona	Lote	Volumen de medio	Velocidad de agitación (r.p.m.)	Tiempo (min)	Especificaciones Certificado % disuelto
1	50 mg	J	900 ml	50	30	46-59
2	10 mg	M	500 ml	50	30	28-42
3	10 mg	M	900 ml	50	30	No existen

PROCEDIMIENTO

Preparación del estándar: pesar aproximadamente 5 mg de estándar primario de prednisona, pasar a un matraz volumétrico de 50 ml, agregar 3 ml de metanol para disolver y aforar con agua destilada. De esta solución tomar una alícuota de 1 ml en un matraz volumétrico de 10 ml y aforar con agua (concentración final 10 µg/ml).

Disolución:

1. Degasificar el agua destilada empleada como medio de disolución, calentando a 45°C, a vacío y agitación.
2. Ajustar los parámetros del disolutor y agregar en cada vaso, el volumen de agua especificado, así como una tableta calibradora.
3. Accionar el aparato, una vez transcurrido el tiempo tomar una muestra de cada vaso, filtrar por membranas millipore 0.45µ, en caso necesario diluir la muestra con agua destilada.

Determinar la absorbancia de la solución estándar y de las muestras a una longitud de onda de 242 nm.

Realizar los cálculos por medio de la siguiente fórmula:

$$\%DISUELTO = [(F \times C \times A_m / A_{ref}) / 50] \times 100$$

En donde:

F = factor de dilución de la muestra

C = cantidad por mililitro de Prednisona en la preparación de referencia

A_m = absorbancia obtenida con la preparación de la muestra

A_{ref} = absorbancia obtenida con la preparación de referencia

6.3.2 Calibración del disolutor USP4

Dado que no existe una calibración oficial para el aparato USP4 ni en la Farmacopea Nacional ni en la USP, se consideró la referencia del trabajo reportado por Wennergren y col. (1989) quienes demostraron que los resultados obtenidos en el aparato USP4 (celda de 12 mm y velocidad de flujo de 16 ml/min) son equivalente al aparato USP2, 50 r.p.m., utilizando tabletas calibradoras de Prednisona de 50 mg.

Se realizaron dos calibraciones una con el lote L de Prednisona de 50 mg y otra con el lote M de Prednisona de 10 mg, en las condiciones señaladas en la Tabla 4.

Tabla 4. Calibraciones del aparato USP4

Calibración	Tabletas calibradoras de Prednisona	Lote	Velocidad de flujo	Tiempo (min)	Especificaciones Certificado USP2, % disuelto
1	50 mg	L	16 ml/min	30	38-48
2	10 mg	M	16ml/min	30	28-42

PROCEDIMIENTO

Preparación de la curva estándar:

1. Pesar 5 mg de Prednisona estándar de referencia, pasar a un matraz volumétrico de 50 ml, agregar 3 ml de metanol para disolver, llevar al aforo con agua destilada.
2. De la solución anterior tomar alícuotas de 3, 4, 5, 6, 7 y 8 ml en matraces volumétricos de 50 ml y aforar con agua destilada (concentración final de cada dilución 6, 8, 10, 12, 14, y 16 µg/ml).
3. Determinar la absorbancia de las soluciones a una longitud de onda de 242 nm.
4. Realizar un análisis de regresión lineal, para calcular el valor de $E^{1\%,1\text{cm}}$ con los datos obtenidos.

Disolución:

1. Ensamblar las celdas de 12 mm en el aparato, colocar membranas millipore de 0.45µ, controlar la temperatura a 37°C y la velocidad de flujo a 16 ml/min, del medio de disolución (agua destilada degasificada).
2. Accionar el aparato durante 120 minutos, tomar muestras automáticamente cada 3 minutos.

Determinar la absorbancia a una longitud de onda de 242 nm.

6.4 DISOLUCIÓN INTRÍNSECA

Para estudiar la velocidad intrínseca de disolución del albendazol se utilizaron tres aparatos: el aparato oficial marcado en la USP24 (aparato de Wood) y los aparatos USP2 y USP4, empleando comprimidos de fármaco puro.

6.4.1 Disolución intrínseca en el aparato oficial

Se evaluó la disolución intrínseca de albendazol en el aparato oficial, equipado con seis matrices de la siguiente manera:

PROCEDIMIENTO

Preparación de la curva estándar:

1. Pesar 10 mg de albendazol estándar, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 4 ml HCl-etanol al 2% v/v y llevar al aforo con HCl 0.1N (solución stock).
2. De la solución anterior transferir alícuotas de 1, 2, 4, 6, 8 y 10 ml en matraces volumétricos de 50 ml y aforar con HCl 0.1N (concentraciones finales 2, 4, 8, 12, 16 y 20 µg/ml).

Disolución:

1. Utilizar un disolutor con las especificaciones de la USP, para mantener superficie constante.
2. Ensamblar al disolutor cada uno de los 6 ejes de transmisión de acero inoxidable, colocar una matriz de 0.8 cm de diámetro a cada uno de ellos.
3. Cada matriz se prepara con 200 mg de materia prima de albendazol comprimida la cual presenta una superficie constante de 0.5 cm².
4. Accionar el disolutor a 50 r.p.m., controlando la temperatura a 37°C, empleando HCl 0.1N como medio de disolución, previamente degasificado.
5. Tomar muestras cada 5 minutos durante dos horas.

Determinar las absorbancias de las soluciones a una longitud de onda de 291 nm.

6.4.2 Disolución intrínseca en el aparato USP2

Se fabricaron comprimidos con materia prima de albendazol, con un peso aproximado de 200 mg, con ayuda de una prensa hidráulica Enerperc, con presión de 600 psi (42 Kg/cm²), durante 10 segundos. Los comprimidos obtenidos presentaron las siguientes dimensiones: diámetro 10 mm, espesor 2 mm.

Una vez fabricados los comprimidos de albendazol se llevó a cabo la disolución de la siguiente manera:

PROCEDIMIENTO

Preparación la curva estándar:

1. Pesar 10 mg de albendazol estándar, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 4 ml de HCl-etanol al 2% v/v para disolver y aforar con HCl 0.1N (solución stock).
2. De la solución stock se realizan las siguientes diluciones: tomar alícuotas de 1, 2, 4, 6, 8 y 10 ml en matraces volumétricos de 50 ml y aforar con HCl 0.1N (concentraciones finales 2, 4, 8, 12, 16 y 20 µg/ml).

Disolución:

1. Preparar HCl 0.1N para realizar la prueba, degasificar con calentamiento a 45°C y vacío con agitación.
2. Agregar 900 ml del medio a cada uno de los seis vasos.
3. Accionar el disolutor a 50 r.p.m., controlando la temperatura a 37°C.
4. Colocar en cada vaso un comprimido de albendazol y tomar las muestras a los: 6, 12, 21, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

Determinar las absorbancias a una longitud de onda de 291 nm.

6.4.3 Disolución intrínseca en el aparato USP4

Se fabricaron comprimidos con materia prima de albendazol, con un peso aproximado de 200 mg, con ayuda de una prensa hidráulica Enerperc, con presión de 600 psi (42 Kg/cm²), durante 10 segundos. Los comprimidos obtenidos presentaron las siguientes dimensiones: diámetro 10 mm, espesor 2 mm.

Una vez fabricados los comprimidos de albendazol se determinó la velocidad de disolución intrínseca de la siguiente manera:

PROCEDIMIENTO

Preparar la curva de estándar de la siguiente manera:

1. Pesar 10 mg de albendazol estándar, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 4 ml de HCl-etanol 2% v/v para disolver y aforar con HCl 0.1N (solución stock).
2. De esta solución se realizan las siguientes diluciones: tomar 2, 3, 4, 5, y 6 ml en matraces volumétricos de 50 ml, aforar con HCl 0.1N (concentraciones finales 4, 6, 8, 10 y 12 µg/ml).

Disolución:

1. Preparar medio de disolución (HCl 0.1N), filtrar por membrana 0.45µ y degasificar.
2. Controlar velocidad de flujo a 16 ml/min y temperatura a 37°C.
3. Colocar en cada celda de 22.6 mm un comprimido de albendazol.
4. Tomar muestras cada 3 minutos durante dos horas.

Determinar las absorbancias de las soluciones a una longitud de onda de 291 nm.

6.5 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS ESTUDIADOS DE ALBENDAZOL

Los productos estudiados en este trabajo se presentan en la Tabla 5:

Tabla 5. Características de productos prueba

Producto	Contenido de albendazol por tableta	Lote	Laboratorios
Zentel	200 mg	61006	Smithkline Beechman
Digezanol	200 mg	002136	Hormona
Bendapar	200 mg	008035	Fustery

6.5.1 Valoración del principio activo

Utilizando el método previamente validado se cuantificó el contenido de albendazol de los productos mencionados de la siguiente manera:

PROCEDIMIENTO

Preparación del estándar: pesar el equivalente a 10 mg de albendazol estándar, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 4 ml de HCl-etanol al 2% v/v para disolverlo y aforar con HCl 0.1N. Pasar una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y aforar con NaOH 0.1N (concentración final 10 µg/ml).

Preparación de las muestras:

1. Pesar 10 tabletas intactas y obtener el peso promedio.
2. Pulverizar en un mortero, hasta obtener un polvo fino y homogéneo.
3. Pesar el equivalente a 100 mg de albendazol, recibir en un matraz volumétrico de 200 ml.
4. Agregar 10 ml de HCl 0.1N, colocar en baño de ultrasonido por 10 minutos.
5. Agregar 100 ml de HCl-etanol al 2% v/v, colocar en baño de ultrasonido 15 minutos y aforar con la solución HCl-etanol al 2%.
6. Filtrar con papel Whatman # 4.
7. Transferir una alícuota de 4 ml en un matraz volumétrico de 200 ml y aforar con NaOH 0.1N (concentración final 10 µg/ml).

Determinar la absorbancia de las soluciones estándar y muestras a una longitud de onda de 308 nm.

6.5.2 Uniformidad de contenido

La NOM-177-SSA-1998 establece en el inciso 6.1.1.3 que las pruebas de uniformidad de dosis deben realizarse previamente al estudio de disolución, siguiendo los métodos descritos en la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o con métodos validados.

En la Norma establece la prueba y procedimiento para demostrar que un medicamento es intercambiable en su inciso 6.1.6 menciona que además de la comparación de los perfiles de disolución o del estudio de bioequivalencia, se deben realizar las pruebas de uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido. De acuerdo con la norma mencionada se analizaron individualmente 10 tabletas de cada lote de producto en estudio con el siguiente método:

PROCEDIMIENTO

Preparación del estándar: pesar 10 mg de albendazol estándar, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 4 ml de HCl-etanol 2% v/v para disolver, aforar con HCl 0.1N, transferir una alícuota de 5 ml en un matraz volumétrico de 50 ml y aforar con NaOH 0.1N (10 µg/ml).

Preparación de las muestras:

1. Colocar cada tableta en un matraz volumétrico de 500 ml, agregar 20 ml de HCl 0.1N, colocar en baño de ultrasonido por 15 minutos, agregar 300 ml de HCl-etanol al 2% v/v, colocar en baño de ultrasonido 10 minutos más y aforar con HCl-etanol al 2% v/v.
2. Filtrar con papel Whatman # 4.
3. Transferir una alícuota de 5 ml en un matraz volumétrico de 200 ml y aforar con NaOH 0.1N.

Determinar la absorbancia de las soluciones estándar y muestras a una longitud de onda 308 nm.

6.6 PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS ESTUDIADOS DE ALBENDAZOL EN LOS APARATOS USP2 Y USP4

Se realizaron varias pruebas preliminares con el producto de innovador (Zentel) en los dos aparatos (USP2 y USP4), con el objeto de establecer las condiciones de trabajo, que permitieran obtener perfiles de disolución con una reproducibilidad aceptable ($CV < 10\%$). Para el aparato USP2 se establecieron: intervalo de la curva de calibración, diluciones de la muestra, método de degasificación, dispositivos para toma de muestra.

En el aparato USP4, se establecieron condiciones como: intervalo de la curva de calibración, método de degasificación, tamaño de la celda y velocidad de flujo.

De lo anterior se fijaron las siguientes condiciones de prueba para realizar los perfiles de disolución:

Condiciones USP2

- Aparato: USP2
- Medio de disolución: HCl 0.1N (900 ml)
- Degasificación mediante calentamiento a 45°C y vacío con agitación
- Velocidad de agitación: 50 r.p.m.
- Temperatura: 37°C
- Tiempos de muestreo: 6, 12, 21, 30, 45 y 60 minutos
- Determinación: espectrofotométrica (291 nm)

Condiciones USP4

- Aparato: USP4
- Medio de disolución: HCl 0.1N
- Degasificación mediante vacío
- Flujo: 16 ml/min (laminar)
- Celdas: 22.6 mm
- Temperatura: 37°C
- Tiempos de muestreo: 6, 12, 21, 30, 45 y 60 minutos
- Determinación: espectrofotométrica (291 nm)

Utilizando las condiciones mencionadas para el aparato USP2 y para el USP4, se realizaron perfiles de disolución con 12 unidades ($n=12$), tanto del medicamento innovador (Zentel) como para cada uno de los productos genéricos (Digezanol y Bendapar) Tabla 6, (Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 1995).

Tabla 6. Productos utilizados en el estudio

Producto	Lote	Laboratorios
Zentel	61006	Smithkline Beechman
Digezanol	002136	Hormona
Bendapar	008035	Fustery

7.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

7.1.1 Validación de los sistemas

Antes de realizar la validación del sistema, se obtuvieron dos espectros de absorción de albendazol, en NaOH 0.1N y en HCl 0.1N, para determinar la longitud de onda de máxima absorción.

7.1.1.1 Espectros de absorción en NaOH 0.1N y HCl 0.1N

El espectro de absorción en NaOH 0.1N presenta un máximo a 308 nm (Apéndice 1).

El espectro de absorción en HCl 0.1N presenta un máximo a 291 nm (Apéndice 2).

7.1.1.2 Linealidad y precisión del sistema en NaOH 0.1N y HCl 0.1N

Los resultados de linealidad del sistema se muestran en la Tabla 6 y Figura 4, donde puede observarse que, en el intervalo de concentraciones estudiado, existe relación lineal significativa entre la concentración y la absorbancia, tanto para el sistema en NaOH 0.1N ($p < 0.01$) como en HCl 0.1N ($p < 0.001$). Los coeficientes de determinación se muestran en la Tabla 7 por lo que ambos sistemas se consideran lineales.

Tabla 7. Linealidad del sistema

Concentración µg/ml	NaOH 0.1N			HCl 0.1 N		
	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3
4	0.309	0.306	0.306	0.155	0.155	0.154
6	0.468	0.465	0.465	0.225	0.226	0.226
8	0.611	0.611	0.610	0.301	0.303	0.303
10	0.761	0.760	0.759	0.375	0.377	0.376
12	0.912	0.911	0.914	0.455	0.454	0.453
Análisis Estadístico	$y = 0.0752x + 0.0095$ $r^2 = 0.9998$			$y = 0.0375x + 0.0027$ $r^2 = 0.9998$		

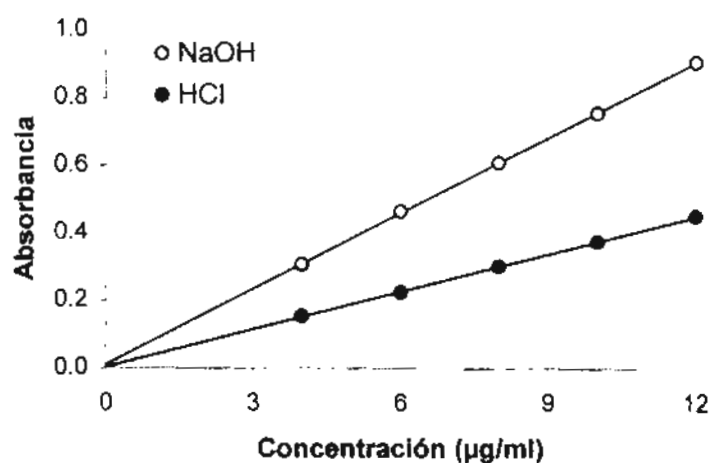


Figura 4. Linealidad del sistema

Con respecto a la precisión (Tabla 8), es claro que dado que el *CV* es menor de 1.5% en todas las concentraciones, ambos sistemas son precisos.

Tabla 8. Precisión del sistema ($n=3$)

Concentración µg/ml	NaOH 0.1N		HCl 0.1 N	
	Absorbancia Promedio	%CV	Absorbancia Promedio	%CV
4	0.307	0.56	0.155	0.37
6	0.466	0.37	0.226	0.26
8	0.611	0.09	0.302	0.38
10	0.760	0.13	0.376	0.27
12	0.912	0.17	0.454	0.22

7.1.2 Validación del método para la valoración de albendazol en tabletas

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la validación del método para cuantificar albendazol en tabletas.

7.1.2.1 Linealidad y precisión del método

Los resultados para la linealidad del método se presentan en la Tabla 9, donde se muestra el análisis estadístico que sustenta la aceptación de la linealidad del método, dado que se cumplen con los criterios mencionados en el inciso 6.2.2.1, en la Figura 5 puede verse la relación lineal significativa ($p < 0.001$) de la cantidad recuperada en función de la cantidad adicionada.

Tabla 9. Linealidad del método de albendazol en tabletas

Cantidad Adicionada (mg)	Cantidad Recuperada (mg)		
	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3
50	49.48	49.14	49.67
80	79.62	79.47	79.11
100	99.63	99.06	99.18
120	119.40	121.10	119.78
150	147.89	150.72	146.40
Análisis Estadístico	$y = 0.9931x - 0.0146$ $r^2 = 0.9998$ $[-2.91 < \alpha < 2.90]$ $[0.97 < \beta < 1.02]$		

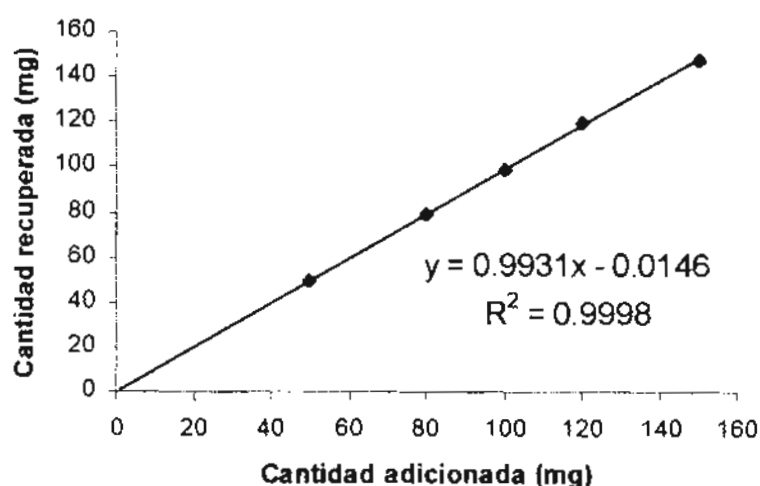


Figura 5. Linealidad del método: cantidad adicionada vs cantidad recuperada

En cuanto a la precisión del método analítico se observa, en la Tabla 10, que el coeficiente de variación es inferior al 3% en todos los niveles de concentración, por lo que se considera que el método es preciso (Guías oficiales de validación, 1990).

Tabla 10. Precisión del método de albendazol en tabletas ($n=3$)

Cantidad Adicionada (mg)	Cantidad Recuperada Promedio (mg)	%CV
50	49.43	0.54
80	79.37	0.28
100	99.29	0.30
120	120.09	0.74
150	148.34	1.48

7.1.2.2 Exactitud del método

En la Tabla 11 se encuentran los resultados de la exactitud del método para la valoración de albendazol en tabletas. En vista de que el 100% está incluido dentro del $IC_{95\%}$, el método se considera exacto (Guías oficiales de validación, 1990).

Tabla 11. Exactitud del método para la valoración de albendazol en tabletas

Cantidad Adicionada (mg)	Cantidad Recuperada (%)		
	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3
120	98.88	100.65	99.98
130	101.65	100.08	99.85
140	100.32	101.32	98.36
150	100.55	101.34	99.79
Análisis estadístico	$[99.67 < \mu < 100.74]$		

7.1.2.3 Especificidad

Los espectros de absorción tanto para el estándar como para la muestra son idénticos (Apéndice 3).

7.1.3 Validación del método de cuantificación empleado en el estudio de disolución

De acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998, el método analítico para realizar el perfil de disolución debe estar debidamente validado, por lo que fue evaluado en cuanto a linealidad, precisión y exactitud, los resultados obtenidos se presentan en las Tablas 12, 13, 14 y en la Figura 6

7.1.3.1 Linealidad y precisión (Disolución)

Los resultados de linealidad del método de cuantificación para las pruebas de disolución se muestran en la Tabla 12 y Figura 6, donde puede observarse que, existe una relación lineal significativa entre el porcentaje de la dosis agregada y recuperada ($p < 0.001$), que cumple con todos los criterios de aceptación mencionados en 6.2.3.1, según lo muestra el análisis estadístico de la Tabla 12.

Tabla 12. Linealidad del método de cuantificación para las pruebas de disolución

Cantidad Adicionada (%)	Cantidad recuperada (%)		
	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3
9	9.18	8.90	8.80
18	18.50	18.30	18.45
27	27.60	27.63	26.80
36	35.00	35.70	36.13
45	45.70	45.30	45.50
72	71.90	70.60	71.00
Análisis Estadístico	$y = 0.9860x + 0.4824$ $r^2 = 0.9998$ $[-0.57 < \alpha < 1.54]$ $[0.96 < \beta < 1.01]$		

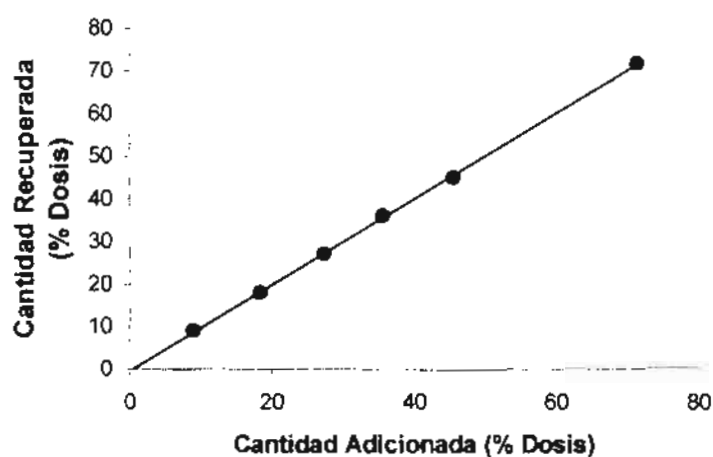


Figura 6. Linealidad del método de cuantificación para las pruebas de disolución

Con relación a la precisión del método se observa, en la Tabla 13, que el coeficiente de variación es inferior al 3% en todos los niveles de concentración, por lo que se considera que el método es preciso.

Tabla 13. Precisión del método para valoración ($n=3$)

Cantidad Adicionada (%Dosis)	Cantidad Recuperada Promedio %	%CV
9	8.96	2.19
18	18.42	0.57
27	27.34	1.72
36	35.61	1.60
45	45.50	0.44
72	71.17	0.94

El porcentaje de recobro en cada nivel a partir de los datos de la Tabla 12, así como su Intervalo de Confianza se muestran en la Tabla 14. El 100% esta comprendido en dicho intervalo por lo tanto el método es exacto. Igualmente la exactitud puede verificarse con los intervalos de confianza de la Tabla 12, que prueban que $a=0$ y $b=1$.

Tabla 14. Exactitud del método

Cantidad (%Dosis)	Cantidad Recuperada (%Dosis)		
	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3
9	102.00	98.89	97.78
18	102.78	101.67	102.50
27	102.22	102.33	99.26
36	97.22	99.17	100.36
45	101.56	100.67	101.11
72	99.86	98.06	98.61
Análisis Estadístico	$[99.45 < \mu < 101.22]$		

7.1.3.2 Especificidad

Al analizar los espectros de absorción en la primera y segunda derivada de la solución estándar de albendazol y la muestra correspondiente a 45% de dosis en presencia de excipientes, se observa que no existe interferencia alguna de los mismos por lo que la especificidad de método se comprueba (Apéndice 4).

7.2 CALIBRACION DE LOS DISOLUTORES USP2 Y USP4

7.2.1 Calibración del aparato USP2

La FEUM séptima edición y la USP24 refieren en su apartado de pruebas generales de disolución, que se debe llevar a cabo calibraciones de los disolutores. En igual forma la NOM-177-SSA-1998 señala la condición de la calibración de dichos aparatos. Para tal fin se encuentran en el mercado tabletas calibradoras USP de Prednisona (tipo desintegrante) y de Ácido salicílico (tipo no desintegrante).

Los resultados obtenidos en las calibraciones del aparato USP2 se presentan en la Tabla 15, donde se señalan (en letras negritas) los límites del certificado de las tabletas.

Tabla 15. Porcentaje disuelto a los 30 minutos en el aparato USP2

Vaso	Calibración 1 (46-59%)	Calibración 2 (28-42%)	Calibración 3 (no especif.)
1	52.38	39.74	50.80
2	52.04	42.46	71.63
3	53.05	38.72	61.01
4	51.71	36.57	47.40
5	56.24	40.98	58.24
6	54.47	47.10	53.99
Media	53.31%	40.92%	57.17%
CV%	3.25%	8.85%	15.06%

Se puede observar que en las calibraciones 1 y 2 el porcentaje de Prednisona disuelto se encuentra dentro del intervalo señalado por el certificado. Como se puede ver existe una mayor variabilidad en los resultados de disolución en las tabletas de Prednisona de 10 mg (calibración 2 y 3), lo cual puede atribuirse a que la concentración es muy pequeña y posiblemente la cuantificación presente una mayor variabilidad. La información referente a las tabletas calibradoras de 10 mg es que presenta mayor discriminación a la detección de cambios de condiciones de calibración como degasificación, vibración, control de temperatura e influencia hidrodinámica.

Las condiciones en que se realizó la calibración 3 no corresponden con las establecidas en el certificado, ya que en lugar de realizarla en 500 ml de agua destilada, se emplearon 900 ml de medio. Esto con la finalidad de establecer alguna posible correlación entre los resultados obtenidos con USP2 y USP4 para las tabletas de 10 mg semejante a lo observado para tabletas de 50 mg de Prednisona (Wennergren *et al*, 1989).

7.2.2 Calibración del aparato USP4

La calibración del aparato USP4 se realizó de acuerdo con la experiencia de Wennergren (1989) quien determinó equivalencia entre los resultados de la calibración con Prednisona (tabletas calibradoras USP de 50 mg) en el aparato USP2 a 50 rpm con los resultados en el aparato USP4 en celdas de 12 mm y 16 ml/min de flujo.

Los resultados de las calibraciones se presentan en la Tabla 16. El % disuelto a los 30 minutos para la calibración 1 se encuentra dentro del margen establecido en el certificado para el aparato USP2, lo que concuerda con Wennergren, asimismo, los coeficientes de variación obtenidos en las calibraciones 1 y 2 del USP4 fueron menores de los obtenidos en USP2 (2 y 3) por lo que se puede considerar que la cuantificación manual de la Prednisona puede ser la causa de la alta variabilidad ya que en el USP4 es automática. En este caso el porcentaje disuelto se incrementó considerablemente, esto puede deberse a la renovación constante de medio. En este sentido sería necesario buscar las condiciones para la calibración del aparato USP4 que reflejaran los resultados obtenidos para la calibración del aparato USP2 con tabletas de Prednisona de 10 mg.

Con relación al resultado de la calibración 2 del aparato USP4, no se encontró correspondencia con la calibración 3 del USP2.

Tabla 16. Porcentaje disuelto a los 30 minutos en el aparato USP4

Celda	Calibración 1 (38-48%-USP2-50rpm)	Calibración 2 (28-42%-USP2-50rpm)
1	43.19	83.43
2	40.60	75.49
3	39.93	82.18
4	40.68	83.15
5	39.89	77.43
6	37.97	79.21
Media	40.38%	80.15%
CV%	4.19%	4.10%

7.3 DISOLUCIÓN INTRÍNSECA

7.3.1 Disolución intrínseca en el aparato oficial.

Los resultados obtenidos para la disolución intrínseca de albendazol se observan en la Figura 7, donde se relaciona la masa liberada por superficie (m/a) en función del tiempo, como se puede ver la cinética de disolución se ajustó adecuadamente a una cinética de orden cero ($r^2 = 0.9975$ y $p < 0.001$). La constante de velocidad de disolución intrínseca obtenida de la pendiente de la regresión lineal fue de $0.0332 \text{ mg/min/cm}^2$. Este valor

corresponde a una constante de velocidad de disolución de fármacos con una absorción limitada por la velocidad de disolución (Wood, 1965; Hanson, 1982; Abdou, 1989; Banakar, 1992).

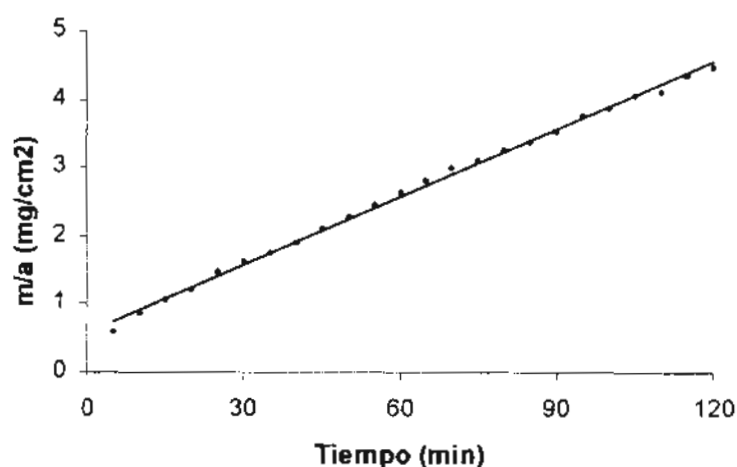


Figura 7. Disolución intrínseca de albandazol en el aparato oficial

En estudios realizados en el laboratorio (datos no publicados) se obtuvo un coeficiente de partición octanol/HCl con un valor igual 4 (alta permeabilidad), lo cual aunado a la baja solubilidad observada (disolución intrínseca < 0.1 mg/min/cm²), permite ubicar al albandazol en el Caso 2 de la Clasificación Biofarmacéutica (baja solubilidad/alta permeabilidad).

7.3.2 Disolución intrínseca en el aparato USP2

Los resultados de disolución obtenidos, corregidos por la superficie total de la tableta de albandazol puro y colocados libremente en el aparato USP2 se presentan en la Figura 8.

Los resultados se ajustaron a una cinética de orden cero ($r^2 = 0.9962$, $p < 0.001$), el valor de la constante de disolución encontrada fue de 0.0266 mg/min/cm² que es inferior a la obtenida en el aparato oficial, se puede suponer que, aún cuando el comprimido no se desintegra, su superficie no se mantiene constante durante la prueba y esta variación afecta todas las caras del comprimido expuestas al medio de disolución. Como se puede observar en la Figura 8 existe una tendencia sigmoide en la relación obtenida con los datos experimentales en estas condiciones, lo que sugiere una cinética diferente.

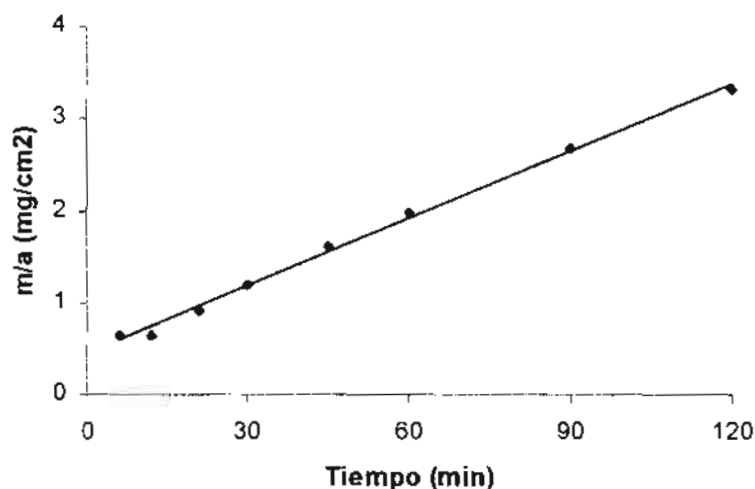


Figura 8. Disolución intrínseca de albendazol en el aparato USP2

7.3.3 Disolución intrínseca en el aparato USP4

La figura 9 muestra el comportamiento de disolución del albendazol en el aparato USP4. Se puede observar el ajuste de la cinética a un orden cero ($r^2 = 0.9986$, $p < 0.001$), al graficar masa de albendazol/superficie total del comprimido contra tiempo. La constante de velocidad de disolución obtenida fue de $0.0199 \text{ mg/min/cm}^2$, que es inferior a las obtenidas en el aparato oficial y en el USP2.

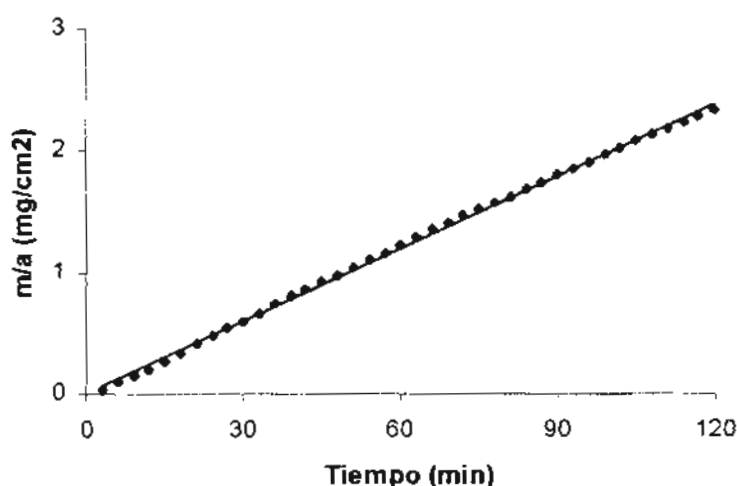


Figura 9. Disolución intrínseca de albendazol en el aparato USP4

La Tabla 17 muestra las constantes de velocidad de disolución intrínseca obtenida en los tres aparatos.

Tabla 17. Constantes de velocidad de disolución intrínseca (120 minutos)

	Aparato oficial	USP2	USP4
	0.0318	0.0223	0.0191
	0.0334	0.0284	0.0201
	0.0322	0.0267	0.0207
	0.0358	0.0245	0.0200
	0.0331	0.0307	0.0207
	0.0332	0.0268	0.0187
Media	0.0332	0.0266	0.0199
	mg/min/cm²	mg/min/cm²	mg/min/cm²
CV%	4.200	11.03	4.15

Se puede plantear que la diferencia obtenida en los tres aparatos, no solamente está en función de la variación de la superficie del comprimido durante el proceso de disolución, sino que las diferencias fundamentales entre los sistemas de disolución se reflejan también en estos resultados. El aparato USP4 mantiene condiciones *sink* por la renovación constante del medio de disolución, pero el volumen del medio de disolución de la celda es de 16 ml en comparación con los 900 ml del sistema de vasos. Se puede pensar que el gradiente de concentración USP4 se mantiene constante durante toda la prueba, mientras que en el sistema de vasos el gradiente de concentración es muy grande al iniciar la prueba y disminuye paulatinamente. Esto sería poco significativo en fármacos solubles, pero en fármacos de escasa solubilidad, podría ser un factor determinante en la constante de velocidad obtenida.

Comparando los promedios de la constante de velocidad en los tres aparatos se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ellas (Tukey, $\alpha = 0.05$). Sin embargo, los tres valores son indicativos de un fármaco cuya absorción está limitada por la velocidad de disolución.

Es importante señalar que el valor que será considerado como el valor real de la constante de disolución intrínseca, es el obtenido en el aparato oficial, según las especificaciones de la USP24.

La intención de realizar las pruebas en los aparatos USP2 y USP4 fue comparar el comportamiento de disolución del albendazol bajo las condiciones específicas de cada aparato.

7.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS ESTUDIADOS DE ALBENDAZOL

7.4.1 Valoración del principio activo

Los resultados obtenidos en la valoración del principio activo de los productos estudiados se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Porcentaje obtenido de albendazol en los productos estudiados.

	Zentel	Digezanol	Bendapar
	101.61	101.61	97.48
	101.75	101.07	100.08
	102.16	100.21	100.90
Media %	101.84	100.29	99.48
CV%	0.2806	0.279	1.79

La especificación establecida para valoración de tabletas de albendazol en la FEUM 7ª Ed. señala que el contenido de principio activo debe estar dentro de los límites del 95 - 105%. Por otro lado la NOM-177-SSA-1998 establece en el inciso 6.1.1.3 que las pruebas de valoración deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o con métodos validados.

De acuerdo a los datos resultados obtenidos, los productos cumplen con las especificaciones de contenido de principio activo.

Según la NOM-177-SSA-1998, cuando se compara la equivalencia de un producto genérico vs el innovador, el porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopéicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia. Esta condición debe cumplirse previamente al estudio de perfiles de disolución de los productos y al estudio de bioequivalencia. Como puede observarse la diferencia no es mayor del 2% para los productos.

7.4.2 Uniformidad de contenido

Los resultados obtenidos para la uniformidad de contenido de los productos estudiados se presentan en la Tabla 19.

De acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª Ed., los productos cumplen con la prueba de uniformidad de contenido, dado que los porcentajes de las valoraciones individuales se encuentran en el rango del 85-115% con coeficientes de variación menores al 6%.

Tabla 19. Uniformidad de contenido de los productos estudiados

	Zentel %obtenido	Digezanol %obtenido	Bendapar %obtenido
	99.18	100.25	95.41
	97.73	100.38	99.95
	98.91	100.92	101.46
	100.75	99.65	95.08
	99.18	102.00	97.68
	100.23	101.44	102.06
	96.43	103.35	97.76
	97.08	101.03	99.34
	100.56	101.72	99.74
	101.61	99.67	100.53
Media%	101.04	98.45	98.90
CV%	1.13	2.66	2.40

7.5 PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS PRUEBA EN LOS APARATOS USP2 Y USP4

7.5.1 Perfiles de disolución de los productos en el aparato USP2

A Partir de los datos obtenidos en los estudios de disolución se construyeron los perfiles graficando el % acumulado de fármaco disuelto vs el tiempo. En la figura 10 se muestran los perfiles obtenidos con el aparato USP2.

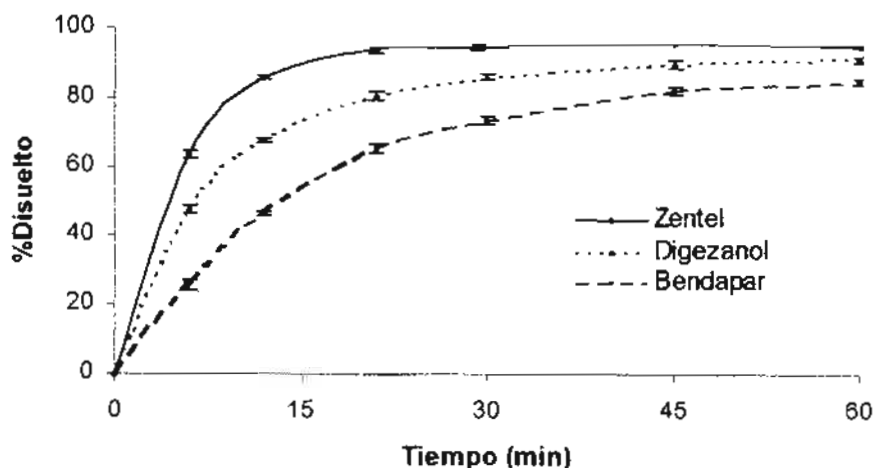


Figura 10. Perfiles de disolución de albendazol en el aparato USP2
(Media $\pm$ EE, $n = 12$)

De la exploración de los datos presentados en esta figura y antes de someter los resultados a cualquier tipo de análisis, se pueden hacer algunas observaciones. Aparentemente los perfiles de la Figura 10 son diferentes ya que las barras de error en todos los puntos del muestreo no se superponen. Esta primera observación no es concluyente, sin embargo, podríamos considerarlo como una primera exploración de los datos.

Como se puede observar el producto Zentel y Digezanol cumplen con el porcentaje disuelto a los 30 minutos (80%) que establece la Farmacopea Nacional, sin embargo, el producto Bendapar presentó un porcentaje de fármaco disuelto menor al mismo tiempo.

La mayor variabilidad se observó en el caso del producto Bendapar, donde los CV son mayores a los observados para los otros 2 productos. Puede observarse además que en el caso del producto Zentel (innovador) la mayor variación es incluso inferior al 6% (Tabla 20).

Tabla 20. Estadísticas descriptivas del porcentaje disuelto en el aparato USP2 ($n=12$)

Producto	Estadístico	6 min	12 min	21 min	30 min	45 min	60min
Zentel	Media%	61.69	85.95	93.84	94.76	96.16	95.36
	CV%	5.62	3.23	3.00	1.83	2.02	2.48
Digezanol	Media%	47.71	67.54	80.51	86.05	90.14	91.51
	CV%	9.55	3.40	4.81	3.96	4.24	3.47
Bendapar	Media%	25.64	46.35	65.07	73.46	82.33	84.75
	CV%	17.26	13.51	12.49	11.17	9.00	8.06

7.5.2 Perfiles de disolución de los productos en el aparato USP4

En la Figura 11 se presentan los perfiles de disolución obtenidos en el aparato USP4. Haciendo una exploración inicial de la gráfica y antes de realizar otro tipo de análisis de los datos, se observa una marcada diferencia entre los perfiles de disolución de los productos prueba con respecto al producto de referencia. En este caso, aún cuando las condiciones son distintas a las farmacopéicas, el producto Zentel alcanza el 80.11% de fármaco disuelto a los 30 minutos, por el contrario los otros 2 productos únicamente liberan 41.18 y 32.60% de albendazol en el mismo tiempo.

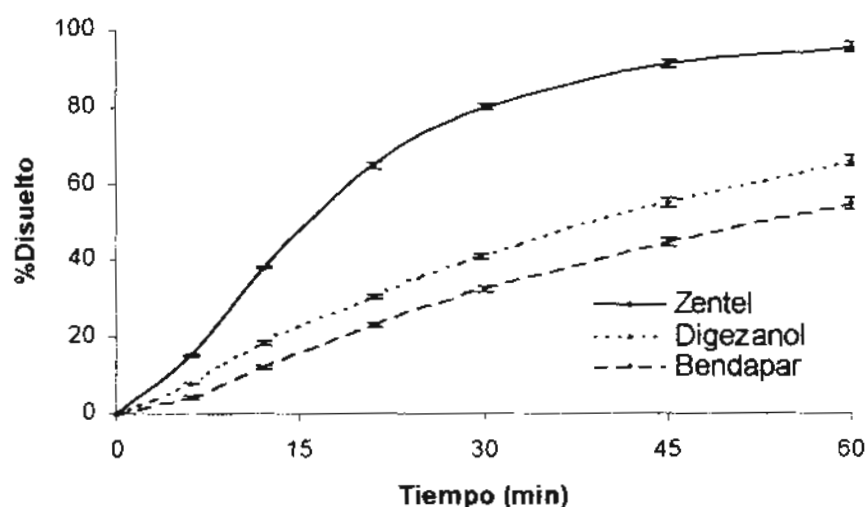


Figura 11. Perfiles de disolución de albendazol en el aparato USP4
(Media $\pm$ EE, $n = 12$)

Las estadísticas descriptivas para el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo se presentan en la Tabla 21, donde puede observarse que el CV es menor del 20% en el primer tiempo para todos los productos. El producto Bendapar nuevamente mostró una alta variabilidad en los tiempos subsecuentes, aunque menor que la mostrada en USP2, lo que puede atribuirse a las características de la formulación.

Tabla 21. Estadísticas descriptivas del % disuelto en el aparato USP4 ($n=12$)

Producto	Estadístico	6 min	12 min	21 min	30 min	45 min	60min
Zentel	Media%	15.11	38.34	64.83	80.11	91.68	96.01
	CV%	4.58	3.09	3.44	4.01	4.41	4.50
Digezanol	Media%	7.95	18.44	30.82	41.18	55.40	66.31
	CV%	19.40	10.88	6.08	5.44	6.59	7.18
Bendapar	Media%	4.39	12.29	23.23	32.60	45.21	54.98
	CV%	18.98	11.76	9.61	9.32	9.70	9.12

A partir de los resultados obtenidos en los aparatos USP2 y USP4 se calcularon algunos parámetros característicos para cada producto: área bajo la curva (*ABC*), eficiencia de disolución (*ED%*), tiempo medio de disolución (*TMD*), constante de velocidad de disolución ($k=1/TMD$) y tiempo de vida media de disolución ($T_{1/2}$). Dichos parámetros se muestran en la Tabla 22.

La eficiencia de disolución se ha considerado un parámetro *in vitro* que explica de manera más completa la cinética de disolución, aún cuando no existe información suficiente de su utilidad real o su correlación con resultados *in vivo*. Por el contrario se ha mostrado ampliamente la correlación del *TMD* con algunos parámetros *in vivo*.

Se propone el cálculo del tiempo medio de disolución (*TMD*) como un método modelo independiente, que permite una evaluación comparativa adecuada entre distintos productos.

Tabla 22. Parámetros calculados de los perfiles de disolución mediante momentos estadísticos (Media $\pm$ EE, $n=12$).

Aparato	Producto	<i>ABC</i> (% dis·min)	<i>ED</i> (%)	<i>TMD</i> (min)	<i>K</i> (min ⁻¹)	<i>T</i> _{1/2} (min)
USP2	Zentel	4565 $\pm$ 99	76.1 $\pm$ 1.6	5.9 $\pm$ 0.24	0.173 $\pm$ 0.0066	4.07 $\pm$ 0.16
	Bendapar	4335 $\pm$ 134	72.3 $\pm$ 2.2	9.9 $\pm$ 0.18	0.102 $\pm$ 0.0019	6.83 $\pm$ 0.12
	Digezanol	3535 $\pm$ 134	59.7 $\pm$ 2.8	14.7 $\pm$ 0.48	0.069 $\pm$ 0.0025	10.21 $\pm$ 0.34
USP4	Zentel	4392 $\pm$ 252	73.2 $\pm$ 4.2	18.1 $\pm$ 0.17	0.055 $\pm$ 0.0005	12.57 $\pm$ 0.12
	Bendapar	2130 $\pm$ 110	35.5 $\pm$ 1.8	25.5 $\pm$ 0.37	0.039 $\pm$ 0.0006	17.65 $\pm$ 0.25
	Digezanol	1489 $\pm$ 64	24.8 $\pm$ 1.1	27.1 $\pm$ 0.17	0.037 $\pm$ 0.0002	18.78 $\pm$ 0.12

De estos parámetros, sólo se utilizó el *TMD* para la comparación entre aparatos y productos, para posteriormente compararlos con el *Td* obtenido por medio de los ajustes con el modelo de Weibull.

7.6 COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

7.6.1 Comparación por métodos modelo independiente

7.6.1.1 Comparación del *TMD* calculado por momentos estadísticos

El tiempo medio de disolución calculado por momentos estadísticos para los productos estudiados en los aparatos USP2 y USP4 se muestran en la Figura 12.

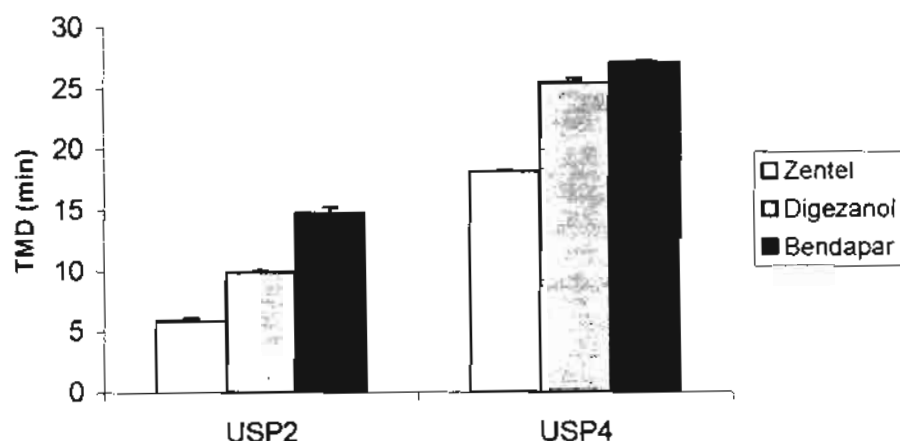


Figura 12. Tiempo medio de disolución obtenido mediante momentos estadísticos (media $\pm$ EE, $n=12$)

La comparación estadística del *TMD*, se realizó con un ANDEVA para un diseño factorial de efectos fijos, donde los aparatos USP2 y USP4 fueron los niveles de un factor y los tres productos, los niveles del otro factor. El ANDEVA se presenta en la Tabla 23, en donde puede apreciarse, a pesar de la presencia de la Interacción (Aparato*Producto), que el *TMD* es diferente tanto entre los aparatos como entre los productos.

Tabla 23. ANDEVA para el *TMD* calculado por momentos estadísticos

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable: TMD (Momentos)					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
APARATO	3237.623	1	3237.623	3106.632	.000
PRODUCTO	976.626	2	488.313	468.557	.000
APARATO * PRODUCTO	43.907	2	21.953	21.065	.000
Error	68.783	66	1.042		
Corrected Total	4326.938	71			

Dado que el análisis muestra interacción significativa entre aparatos y productos (Aparato*Producto), se procedió a realizar el análisis independiente para el *TMD* de los productos en cada aparato, mediante un ANDEVA con un criterio de clasificación, aplicando posteriormente la prueba de Dunnett de comparaciones múltiples. Como puede observarse en la Tabla 24 en ambos aparatos el *TMD* es estadísticamente diferente para al menos uno de los productos ($p < 0.001$). Con respecto a las comparaciones múltiples en la Tabla 25 se observa que el *TMD* de los productos es diferente del de referencia (Zentel), existiendo diferencias mayores en el USP4. De acuerdo a lo anterior, los productos prueba no son equivalentes al productos de referencia en cuanto al comportamiento de disolución.

Tabla 24. ANDEVA para el *TMD* calculado por momentos estadísticos en los aparatos USP2 y USP4.

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: TMD

Aparato	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
USP2	PRODUCTO	473.240	2	236.620	181.455	.000
	Error	43.032	33	1.304		
	Total	4228.947	36			
USP4	PRODUCTO	547.293	2	273.647	350.687	.000
	Error	25.750	33	.780		
	Total	20567.181	36			

Tabla 25. Prueba de Dunnett para el *TMD* calculado por momentos estadísticos en los aparatos USP2 y USP4

Multiple Comparisons

Dependent Variable: TMD

Dunnett t (2-sided)^a

Aparato	(I) Producto	(J) Producto	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
USP2	Digezanol	Zentel	3.9801	.466	.000	2.9029	5.0572
	Bendapar	Zentel	8.8657	.466	.000	7.7885	9.9428
USP4	Digezanol	Zentel	7.3402	.361	.000	6.5070	8.1735
	Bendapar	Zentel	8.9619	.361	.000	8.1286	9.7951

a. Dunnett t-tests treat one group as a control, and compare all other groups against it.

7.6.1.2 Comparación de perfiles por factores de Moore.

Se calcularon los factores de Moore f_1 y f_2 para comparar los perfiles de disolución de los productos prueba con el de referencia (Zentel), tanto en el aparato USP2 como en el USP4. Los valores obtenidos se presentan en la Figura 13.

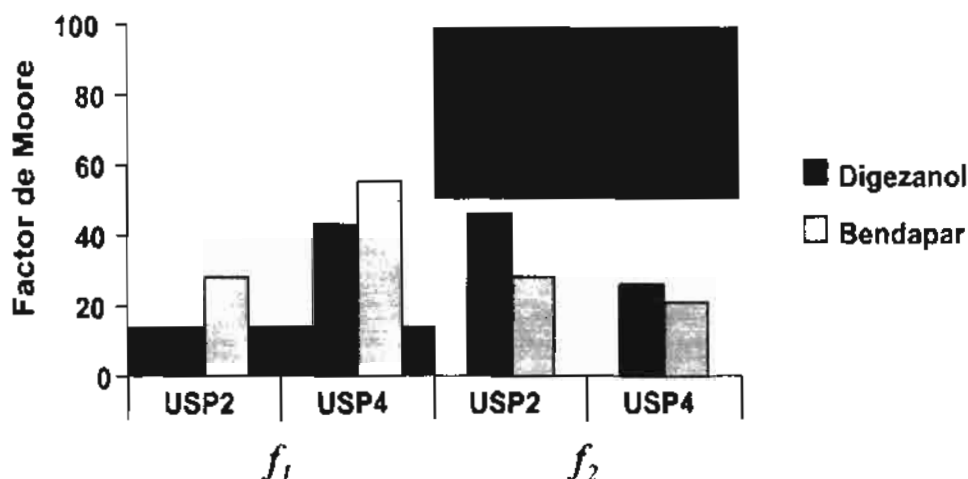


Figura 13. Factores de Moore para comparación con el producto Zentel

Las zonas sombreadas de la Figura 13 representan los valores de f_1 y f_2 que corresponden a perfiles de disolución equivalentes.

Los valores para el factor de similitud f_2 obtenidos para los productos prueba en los dos sistemas de disolución corresponden a perfiles de disolución **no equivalentes**, se puede observar que los valores obtenidos tanto de f_1 como f_2 en el USP4 se encuentran francamente separados de las zonas sombreadas, es decir, los perfiles obtenidos en este sistema presentan valores más alejados de los límites de equivalencia que los obtenidos para los perfiles en USP2. Por el contrario en el aparato USP2 el factor f_1 de Digezanol corresponde a un perfil de disolución equivalente al producto de referencia. En este sentido algunos autores han cuestionado la confiabilidad del factor f_1 y su utilidad. Dado su poca sensibilidad de diferenciación.

En este punto es factible pensar que el aparato USP4 permite diferenciar más claramente las características de liberación de distintos productos, es decir, es un método con mayor capacidad discriminativa lo cual puede apreciarse al observar las magnitudes relativas de los valores obtenidos por f_1 (USP4 > USP2) y f_2 (USP4 < USP2).

7.6.2 Comparación por métodos modelo dependiente

Se realizó el ajuste de los datos de los perfiles de disolución de los productos obtenidos en los dos aparatos a los modelos descritos en la Tabla 1. Dicho ajuste se realizó mediante regresión no lineal en el programa SPSS versión 8. El coeficiente de determinación y el cuadrado medio del error para el ajuste de los diferentes modelos se muestra en la Tabla 26 donde puede observarse que tanto en USP2 como en USP4 la cinética de disolución se describe más adecuadamente por la función de Weibull. Diversos autores han encontrado que los perfiles de disolución obtenidos para distintas formulaciones, está descrita más adecuadamente por la función de Weibull.

Tabla 26. Ajuste a las diferentes cinéticas de disolución

		Producto	Orden Cero	Primer Orden	Hixson-Crowell	Higuchi	Weibull
Coef. de Determinación	USP2	Zentel	0.4647	0.9887	0.8760	0.7545	0.9925
		Digezanol	0.6237	0.9617	0.9203	0.8777	0.9951
		Bendapar	0.7978	0.9786	0.9512	0.9569	0.9913
	USP4	Zentel	0.8686	0.9846	0.9906	0.9516	0.9970
		Digezanol	0.9776	0.9964	0.9956	0.9550	0.9992
		Bendapar	0.9870	0.9962	0.9964	0.9321	0.9975
Cuadrado Medio del Error	USP2	Zentel	807.61	16.71	186.53	370.12	11.12
		Digezanol	493.80	48.09	101.57	160.34	6.32
		Bendapar	250.98	23.34	55.06	54.32	9.72
	USP4	Zentel	226.80	27.53	15.91	84.05	4.85
		Digezanol	15.40	2.63	2.81	33.76	0.53
		Bendapar	6.74	2.06	1.82	35.31	1.23

A partir del análisis anterior se obtuvo el T_d , para cada producto, tiempo en que se disuelve el 63.2%. Este parámetro es equivalente al TMD obtenido por momentos estadísticos.

Los valores de T_d estimados con la función de Weibull se muestran en la Figura 14, la comparación se realizó mediante un ANDEVA bajo un diseño factorial (Tabla 27), donde puede observarse que el T_d es diferente tanto entre aparatos como productos.

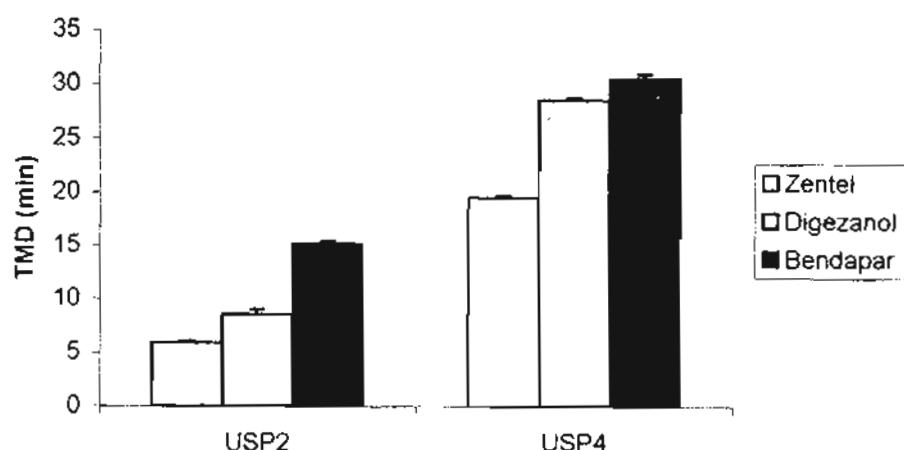


Figura 14. Tiempo medio de disolución estimado con el modelo de Weibull (media $\pm$ EE, $n=12$)

Tabla 27. ANDEVA para el T_d estimado con la función de Weibull

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: TMD

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
APARATO	4874.381	1	4874.381	3813.644	.000
PRODUCTO	1276.629	2	638.315	499.408	.000
APARATO * PRODUCTO	132.635	2	66.318	51.886	.000
Error	84.357	66	1.278		
Corrected Total	6368.003	71			

En vista de que se presentó interacción Aparato*Producto se procedió a realizar al ANADEVA independientemente para cada aparato.

Los análisis de varianza para el T_d de los productos en cada aparato se presentan en la Tabla 28, con sus respectivas comparaciones múltiples mediante la prueba de Dunnett (Tabla 29) donde puede observarse, que en ambos aparatos el T_d de los productos prueba es estadísticamente diferente al T_d del producto de referencia ($p < 0.001$). De acuerdo a lo anterior los productos prueba no son considerados equivalentes al producto de referencia en cuanto a sus características de disolución.

Tabla 28. ANDEVA para el T_d , estimado con la función de Weibull, en los aparatos USP2 y USP4.

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: TMD

Aparato	Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
USP2	PRODUCTO	554.805	2	277.403	228.226	.000
	Error	40.111	33	1.215		
	Total	4114.225	36			
USP4	PRODUCTO	854.459	2	427.230	318.636	.000
	Error	44.247	33	1.341		
	Total	25881.536	36			

Tabla 29. Prueba de Dunnett para el T_d , estimado con la función de Weibull, en los aparatos USP2 y USP4

Multiple Comparisons

Dependent Variable: TMD

Dunnett t (2-sided)^a

Aparato	(I) Producto	(J) Producto	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
USP2	Digezanol	Zentel	2.7103	.450	.000	1.6703	3.7502
	Bendapar	Zentel	9.3452	.450	.000	8.3053	10.3852
USP4	Digezanol	Zentel	9.1675	.473	.000	8.0752	10.2597
	Bendapar	Zentel	11.2000	.473	.000	10.1078	12.2923

a. Dunnett t-tests treat one group as a control, and compare all other groups against it.

7.6.2.1 Comparación del tiempo medio de disolución calculado por momentos estadísticos y estimados por la función de Weibull

Considerando que el parámetro TMD modelo independiente es equivalente al T_d modelo dependiente, se realizó la comparación de dichos parámetros mediante la prueba t de student para muestras independientes. El promedio de los parámetros estimados por "Weibull" y calculados por "momentos" en el aparato USP2 se presenta en la Tabla 30. La comparación con la prueba de t de student se presenta en la Tabla 31, donde se puede observar que el TMD es equivalente al T_d calculado por la ecuación de Weibull para los productos Zentel Bendapar, pero estadísticamente diferente para el producto Digezanol.

El hecho de que el parámetro *TMD* calculado por momentos estadísticos es igual al parámetro *Td* estimado por la ecuación de Weibull, podría apoyar la selección del modelo de Weibull para describir la cinética de disolución para los productos Zentel y Bendapar, sin embargo, en el caso de Digezanol podría suponerse que este modelo tal vez no sea el más adecuado para describir su cinética, ya que el coeficiente de determinación para los ajustes no lineales de todos los modelos son muy cercanos entre sí y este criterio no es decisivo para la selección del modelo. Además, en un mismo producto algunas unidades pueden ajustar a modelos diferentes siendo esta una de las desventajas de las comparaciones análisis modelo dependiente.

Tabla 30. Estadísticas del Tiempo medio de disolución en el aparato USP2

Group Statistics

Producto	Método de Cálculo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Zentel	Momentos Estadísticos	12	5.8734	.8236	.2378
	Weibull	12	5.8688	.6133	.1770
Digezanol	Momentos Estadísticos	12	9.8534	.6068	.1752
	Weibull	12	8.5791	.8821	.2546
Bendapar	Momentos Estadísticos	12	14.7390	1.6928	.4887
	Weibull	12	15.2140	1.5787	.4557

Tabla 31. Comparación estadística del tiempo medio de disolución en USP2

Independent Samples Test

Producto	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
Zentel	.015	22	.988	4.579E-03	.2964	-.6102	.6193
Digezanol	4.123	22	.000	1.2744	.3091	.6334	1.9154
Bendapar	-.711	22	.485	-.4750	.6682	-1.8607	.9107

El promedio de los parámetros estimados por “Weibull” y calculados por “momentos” de los productos en el aparato USP4 se presenta en la Tabla 32 y su la comparación con la prueba de *t* de student se presenta en la Tabla 33.

Tabla 32. Estadísticas del Tiempo medio de disolución en el aparato USP4

Group Statistics					
Producto	Método de Cálculo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Zentel	Momentos Estadísticos	12	18.1327	.6045	.1745
	Weibull	12	19.5541	.7381	.2131
Digezanol	Momentos Estadísticos	12	25.4730	1.2738	.3677
	Weibull	12	28.7218	1.7110	.4939
Bendapar	Momentos Estadísticos	12	27.0946	.5945	.1716
	Weibull	12	30.7541	.7417	.2141

Tabla 33. Comparación estadística del tiempo medio de disolución en USP4

Independent Samples Test							
Producto	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
Zentel	-5.161	22	.000	-1.4213	.2754	-1.9925	-.8502
Digezanol	-5.276	22	.000	-3.2486	.6157	-4.5256	-1.9718
Bendapar	-13.336	22	.000	-3.6595	.2744	-4.2286	-3.0905

La Tabla 33 muestra diferencia significativa del *TMD* (momentos estadísticos) y *Td* (cinética de Weibull) para los tres productos, dado que no se alcanzó la meseta a los 60 minutos, de prueba se puede cuestionar el cálculo de los *TMD* por momentos estadísticos, ya que esta ecuación contempla el dato masa disuelta a tiempo infinito (m_{∞}) y en este a los 60 minutos el perfil se encuentra en fase ascendente como se puede observar en la Figura 11. Sin embargo, esta diferencia estadística no representa una diferencia importante en tiempo real.

7.6.3 Comparación por métodos basados en ANDEVA

Adicionalmente los resultados de disolución se compararon mediante un análisis de perfiles (MANDEVA).

El resultado de este análisis se muestra en la Tabla 34 donde puede observarse que los perfiles entre aparatos (Tiempo*Aparato) y entre productos (Tiempo*Producto) no son paralelos.

Tabla 34. MANDEVA para los perfiles de disolución en ambos aparatos de disolución

Multivariate Tests ^a					
Effect	Wilks' Lambda	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
TIEMPO	.0025	4014.417	6.000	61.000	.000
TIEMPO * APARATO	.0153	653.288	6.000	61.000	.000
TIEMPO * PRODUCTO	.0157	70.852	12.000	122.000	.000
TIEMPO * APARATO * PRODUCTO	.0243	55.030	12.000	122.000	.000

a.

Design: Intercept+APARATO+PRODUCTO+APARATO * PRODUCTO
Within Subjects Design: TIEMPO

Dado que el interés principal es comparar los perfiles de los productos prueba con el de referencia se procedió a comparar el perfil de cada producto prueba contra el producto de referencia para cada aparato.

El análisis realizado para los perfiles de los productos en USP2 se muestra en las Tablas 35 y 36 y para los perfiles en el aparato USP4 en las Tablas 37 y 38.

Tabla 35. Comparación de los perfiles del producto Digezanol con los del producto Zentel (USP2)

Multivariate Tests ^a					
Effect	Wilks' Lambda	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
TIEMPO	.0006	4738.260	6.000	17.000	.000
TIEMPO * PRODUCTO	.0295	93.189	6.000	17.000	.000

a.

Design: Intercept+PRODUCTO
Within Subjects Design: TIEMPO

Tabla 36. Comparación de los perfiles del producto Bendapar con los del producto Zentel (USP2)

Multivariate Tests^a

Effect	Wilks' Lambda	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
TIEMPO	.0028	1024.167	6.000	17.000	.000
TIEMPO * PRODUCTO	.0146	190.687	6.000	17.000	.000

a.

Design: Intercept+PRODUCTO
Within Subjects Design: TIEMPO

Tabla 37. Comparación de los perfiles del producto Digezanol con los del producto Zentel (USP4)

Multivariate Tests^a

Effect	Wilks' Lambda	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
TIEMPO	.0013	2138.509	6.000	17.000	.000
TIEMPO * PRODUCTO	.0095	296.717	6.000	17.000	.000

a.

Design: Intercept+PRODUCTO
Within Subjects Design: TIEMPO

Tabla 38. Comparación de los perfiles del producto Bendapar con los del producto Zentel (USP4)

Multivariate Tests^a

Effect	Wilks' Lambda	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
TIEMPO	.0016	1807.416	6.000	17.000	.000
TIEMPO * PRODUCTO	.0060	468.333	6.000	17.000	.000

a.

Design: Intercept+PRODUCTO
Within Subjects Design: TIEMPO

Como puede observarse ninguno de los perfiles muestra paralelismo con el producto de referencia ($p < 0.001$), lo cual indica que no hay equivalencia entre ellos.

Dada la falta de paralelismo, se realizó el análisis univariable del porcentaje disuelto para cada tiempo de muestreo, comparando los productos prueba con el de referencia mediante la prueba de Dunnett, lo que se muestra en la Tabla 39.

Tabla 39. Prueba de Dunnett para comparación del porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo para los productos estudiados en los aparatos USP2 y USP4

Multiple Comparisons

Dunnett t (2-sided)^a

APARATO	Dependent Variable	(i) PRODUCTO	(j) PRODUCTO	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
USP2	T6	Digezanol	Zentel	-13.9868	1.707	.000	-17.9298	-10.0438
		Bendapar	Zentel	-38.0567	1.707	.000	-39.9987	-32.1127
	T12	Digezanol	Zentel	-18.4058	1.704	.000	-22.3423	-14.4692
		Bendapar	Zentel	-39.5908	1.704	.000	-43.5273	-35.6542
	T21	Digezanol	Zentel	-13.3221	2.223	.000	-18.4592	-8.1850
		Bendapar	Zentel	-28.7647	2.223	.000	-33.9018	-23.6276
	T30	Digezanol	Zentel	-8.7161	2.134	.001	-13.6462	-3.7861
		Bendapar	Zentel	-21.3044	2.134	.000	-26.2344	-16.3743
	T45	Digezanol	Zentel	-8.0214	2.018	.010	-10.8848	-1.3582
		Bendapar	Zentel	-13.8238	2.018	.000	-18.4870	-9.1606
	T60	Digezanol	Zentel	-3.8484	1.862	.084	-8.1495	4.528
		Bendapar	Zentel	-10.6028	1.862	.000	-14.9037	-6.3014
USP4	T6	Digezanol	Zentel	-7.1688	.444	.000	-8.1949	-6.1422
		Bendapar	Zentel	-10.7243	.444	.000	-11.7507	-9.6980
	T12	Digezanol	Zentel	-19.9005	.846	.000	-21.3938	-18.4072
		Bendapar	Zentel	-26.0442	.846	.000	-27.5374	-24.5509
	T21	Digezanol	Zentel	-34.0088	.865	.000	-36.0083	-32.0093
		Bendapar	Zentel	-41.5992	.865	.000	-43.5967	-39.5997
	T30	Digezanol	Zentel	-38.9256	1.189	.000	-41.8264	-36.2248
		Bendapar	Zentel	-47.5064	1.189	.000	-50.2072	-44.8056
	T45	Digezanol	Zentel	-36.2810	1.848	.000	-40.0888	-32.4732
		Bendapar	Zentel	-46.4672	1.848	.000	-50.2750	-42.6595
	T60	Digezanol	Zentel	-29.7042	1.922	.000	-34.1451	-25.2632
		Bendapar	Zentel	-41.0351	1.922	.000	-45.4760	-36.5942

a. Dunnett t-tests treat one group as a control, and compare all other groups against it.

En la Tabla 39 se muestra que existen diferencias significativas en todos los tiempos de muestreo de los perfiles en ambos aparatos, con excepción del producto Digezanol a los 60 minutos en el aparato USP2.

Cabe aquí hacer la observación de que perfiles estadísticamente diferentes podrían presentar alguna determinación puntual equivalente. De ahí que se considere más valiosa la evaluación del perfil completo más que una determinación puntual, especialmente en fármacos de escasa solubilidad.

Respecto a la capacidad discriminativa de los aparatos USP2 y USP4 puede verse que comparando los valores de Lambda de Wilks (Tiempo*Producto) en las Tablas 35, 36, 37 y 38, que dichos valores son menores para las comparaciones de los perfiles en USP4, lo que indica su mayor sensibilidad en la diferenciación de las características de liberación de los productos. La misma observación se deriva si se comparan los valores de F. La capacidad discriminativa del aparato USP4 también se refleja en los resultados del análisis univariable para cada tiempo de muestreo.

8.0 CONCLUSIONES

- El método analítico para la cuantificación del albendazol en tabletas, cumplió satisfactoriamente con los criterios de linealidad, precisión, exactitud y especificidad, por lo cual es confiable para ser empleado en el control de calidad de los productos.
- El método analítico propuesto para cuantificar el albendazol disuelto en el medio de disolución, cumplió satisfactoriamente con los criterios de linealidad, precisión, exactitud y especificidad, por lo cual es confiable para ser empleado en la comparación de perfiles de disolución de los productos.
- Los aparatos de disolución USP2 y USP4 cumplieron con las especificaciones de calibración al emplear tabletas calibradoras de Prednisona.
- La constante de velocidad intrínseca obtenida para el albendazol fue de 0.0332 mg/min/cm², lo cual sugiere que es un fármaco candidato a presentar una absorción limitada por la velocidad de disolución.
- Los productos utilizados en el estudio, cumplieron satisfactoriamente con las especificaciones de calidad marcadas en Farmacopea 7ª Ed. y en la USP24.
- Los perfiles de disolución de los productos prueba no fueron equivalentes a los del producto de referencia al compararse mediante los métodos modelo independiente, modelo dependiente y basados en ANDEVA en los aparatos USP2 y USP4.
- Los métodos basados en ANDEVA permiten el análisis tanto del nivel como de la forma del perfil y proveen información detallada de los datos de disolución, por lo cual resultan de gran utilidad en el estudio de comparación de perfiles con respecto al producto innovador.
- El método de celda de flujo continuo (USP4) mostró una capacidad discriminativa mayor que el método USP2, ya que las diferencias en el comportamiento de disolución de los productos fueron mayores, sin embargo, es necesario contar con información adicional que permita corroborar cual es el método que representa mejor el comportamiento *in vivo* (CIVIV).
- El presente trabajo propone al aparato USP4 como una alternativa para realizar estudios de disolución en el caso de fármacos poco solubles.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Abdou H.M. 1989 Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania. United States of America pp 53-166.
- Aiache, J.M. 1983 Biofarmacia. Manual Moderno. México. pp 340-342.
- Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah V.P., Crison J.R. 1995 "A Theoretical Basis For a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability". *Pharm Res* 12:413-420.
- Banakar U.V. 1992 Pharmaceutical Dissolution Testing. Marcel Dekker. New York pp. 251-296 / 423- 426.
- Banakar U.V. 1999 "Correlating Dissolution and Bioavailability: Understanding IVIVC" Seminar Vankel Technology Group. Advanced Instruments, México.
- Cárdenas R.H.L. y Cortés A.A.R. 1996 *Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos*. Primera edición. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México pp. 61- 107.
- Cook G.C. 1990 "Use of benzimidazole chemotherapy in human helminthiasis: Indications and efficacy". *Parasitol Today* 6:133-136.
- Cruz M., Cruz I., Horton J. 1991 "Albendazole vs praziquantel in the treatment of cerebral cysticercosis: clinical evaluation" *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 85:244-247.
- Da Costa M.M.P. y Massaiti O.T. 1999 "Enantioselective Kinetic Disposition of Albendazole Sulfoxide in Patients with Neurocysticercosis". *Chirality* 11:218-223.
- De Silva N., Guyatt H., Bundy D. 1997 "Anthelmintics: A Comparative Review of Clinical Pharmacology". *Drugs* 53 (5):769-788.
- Del Brutto O.H. 1995a "Medical treatment of cysticercosis-effective". *Arch Neurol* 52:102-104.
- Del Brutto O.H. 1995b "Single parenchymal brain cysticercus in the acute encephalitic phase: definition of a distinct form of neurocysticercosis with benign prognosis". *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 58:247-249.
- Del Brutto O.H., Santibañez R., Noboa C.A., Aguirre R., Díaz E., Alarcón T.A. 1992a "Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients". *Neurology* 42:389-392.

Del Brutto O.H., Sotelo J., Aguirre R., Díaz-Calderón E., Alarcón T.A. 1992b "Albendazole therapy for giant subarachnoid cysticerci" *Arch Neurol* 49:535-538.

Del Brutto O. H. y Sotelo J. 1990 "Albendazole therapy for subarachnoid and ventricular cysticercosis" *J Neurosurg* 72:816-817.

Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 1995 Edición 41. Ediciones PLM, México pp. 623, 784, 885, 1108, 1762, 1807.

Escobedo F, Penagos P., Rodríguez J., Sotelo J. 1987 "Albendazole therapy for neurocysticercosis". *Arch Intern Med* 147:738-741.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª Ed. 2000. Secretaría de Salud. México pp 1047-1049, 1719-1745, 1723-1741.

FDA, 1995. Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms – Scale-up and Postapproval Changes Chemistry, Manufacturing and Controls; *In Vitro* Dissolution Testing and *In vivo* Bioequivalence Documentation (SUPAC-IR). Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD November.

Gennaro A.R. 1990 Remington' Pharmaceutical Sciences. Eighteenth Edition. Mack Publishing Company. Easton Pennsylvania U. S. A. pp 589-602.

Girden E. 1992 ANOVA Repeated Measures. Series: Quantitative applications in the social sciences 84. Sauge Publications, CA, USA. pp 25-26.

González D., Soto M.L., Sánchez M., Jung H. 1992 "Estudio de disolución de productos conteniendo albendazol". *Rev Mex C Farm* 22:28-33.

Guías oficiales de validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. 1990 Validación de Métodos Analíticos, Secretaría de Salud, México 6-10 y 32-38.

Guidance for Industry. "Waiver of *in vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System" U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Avaluation and research (CDER). January 1999.

Hanson A.W. 1982 Hanbook of Dissolution Testing. Pharmaceutical Technology. Oregon U.S.A. pp 55-59.

Higuchi T. 1963 "Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drug dispersed in solid matrices". *J Pharm Sci* 52:1145-1149

- Horton G.E. 1999 "Albendazol generics a comparative *in vitro* study". *Pharm Res* 16(12):1871-1875
- Hurtado M. 1991 "Farmacocinética clínica de albendazol" Tesis Maestría UNAM. Facultad de Química. México D.F.
- Hurtado M, Medina M.T., Sotelo J., Jung H. 1989 "Sensitive high performance liquid chromatographic assay for albendazole and its main metabolite albendazole sulphoxide in plasma and cerebrospinal fluid". *J Chromatogr* 494:403-407.
- Jung H.C. 1998 Aspectos Biofarmacéuticos del Albendazol Tesis Doctoral. UNAM. Facultad de Química. México D.F.
- Jung H., Hurtado M., Sánchez M., Medina M.T., Sotelo J. 1992 "Clinical Pharmacokinetics of Albendazole" in Patients with Brain Cysticercosis". *J Clin Pharmacol* 32:28-31.
- Jung H., Hurtado M., Sánchez M., Medina M.T., Sotelo J. 1990 "Plasma and CSF Levels of Albendazole and Praziquantel in Patients with Neurocysticercosis". *Clin Neuropharmacol* 3:559-564.
- Jung H., Medina L., García L., Fuentes I., Moreno E.R. 1998 "Absorption Studies of Albendazole and Some Physicochemical Properties of the Drug and Its Metabolite Albendazole Sulphoxide". *J Pharm Pharmacol* 50:43-48.
- Jung H., Sánchez M., González A.A., Martínez J.M., Suástegui R., González D.F. 1997 "Clinical Pharmacokinetics of Albendazole in Children with Neurocysticercosis". *Am J Ther* 4:23-26.
- Khan K.A. 1975 "The Concept of Dissolution Efficiency". *J Pharm Pharmacol* 27:48-49
- Langenbucher F. 1972 "Linearization of Dissolution Rate Curves by the Weibull Distribution" *J Pharm Pharmacol* 24: 979-981.
- Langenbucher F., Benz D., Kürth W. 1989 "Standardized Flow-cell Method as an Alternative to Existing Pharmacopoeial Dissolution Testing ". *Pharm Ind* 51(11):1276-1281.
- Looney T.J. 1999 "Aparato USP4: método a través de flujo". *Pharma News* 10:34-36.
- Martindale. 1996 The Extra Pharmacopoeia. Thirty-first Edition. London. England Royal Pharmaceutical Society of Great Britain pp. 103-110.
- Marriner S.E., Morris D.L., Dickson B., Bogan J.A. 1986 "Pharmacokinetics of albendazole in man". *Eur J Clin Pharmacol* 30:705-708.

Mauger J.W., Chilko D., Howard S. 1986 "On the analysis of the dissolution data". *Drug Dev Ind Pharm* 12:969-992.

Medina R.L., García A.L., Jung H. 1999 "Unión a proteínas plasmáticas del albendazol y su principal metabolito, sulfóxido de albendazol". *Rev Mex C Farm* 30:42-45.

Moore J.W. y Flanner H.H. 1996 "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles". *Pharm Technology* 20(6):64-75.

Moore T.W. 1996 "Dissolution Testing: a fast, efficient procedure for degassing dissolution medium". *Dissolution Technologies* (3)2:3-5.

Morris D.I., Dykes P.W., Dikson B., Marriner S.E., Bogan J.A., Burrows F.G.O. 1983 "Albendazole in hydatid disease " *Br Med J* 286:103-104.

Morrison D.F. 1978 *Multivariate Statistical Methods*. 2nd Ed. McGraw-Hill. Singapore. pp 153-160.

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

O'Hara T., Dunne A., Butler J., Devane J. 1998 "A review of methods used to compare dissolution profile data". *PSTT* 1:214 -223.

Pharmacopeia United States *USP24/NF19*. 2000 Pharmacopeial Convention. U.S.A. pp 52-54.

Polli J.E., Rekhi G.R., Augsburger L.L., Shah V.P. 1997 "Methods to Compare Profiles and a Rationale for Wide Dissolution Specifications for Metoprolol Tartrate Tablets". *J Pharm Sci* 86(6):690-700.

Redondo P., Alvarez A.I., García J.L., Villaverde C., Prieto J.G. 1998 "Influence of Surfactants on Oral Bioavailability of Albendazole Based on the Formation of the Sulphoxide Metabolites in Rats". *Biopharm Drugs Dispos* 19:65-70.

Robles C. y Chavarria M. 1979 "Presentación de un caso clínico de cisticercosis cerebral tratado médicamente con un nuevo fármaco: praziquantel". *Salud Pub Mex* 21:603- 618.

Robles C., Sedano A.M., Vargas T.N., Galindo V.S. 1987 "Long-term results of praziquantel therapy in neurocysticercosis". *J Neurosurg* 66:359-363.

- Sadeghnejad G.R. y Siahboom A.R. 1999 "The influence of particle size on the dissolution of poorly soluble drugs". *J Pharm Pharmacol* 51 (Supplement):273.
- Sánchez M., Suástegui R., González E.D., Sotelo J., Jung H. 1993 "Pharmacokinetic Comparison of Two Albendazole Dosage Regimen in Patients with Neurocysticercosis". *Clin Neuropharmacol* 16 (1):77-82.
- Santoyo H., Corona R., Sotelo J. 1991 "Total recovery of visual function after treatment for cerebral cysticercosis". *N Engl J Med* 324:1137-1139.
- Skoug J.W., Halstead G.W., Theis D.L., Freeman J.E., Fagan D.T., Rohrs B.R. 1996 "Strategy for the Development and Validation of Dissolution Tests for Solid Oral Dosage Forms". *Pharm Technology* 20(5):58-71.
- Smith C.M. y Reynard A.M. 1993 Farmacología. Ediciones Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina pp 862-867.
- Sood A. y Panchagnula R. 1999 "Development of in-vitro dissolution test for oral solid dosage forms of nifedipine using sodium lauryl sulphate". *J Pharm Pharmacol* 51 (Supplement):302.
- Sotelo J., Escobedo F., Penagos P. 1988a "Albendazole vs praziquantel therapy of neurocysticercosis: a controlled trial". *Arch Neurol* 45:532-534.
- Sotelo J., Penagos P., Escobedo F., Del Brutto O.H. 1988b "Short course of albendazole therapy for neurocysticercosis". *Arch Neurol* 45:1130-1133.
- Sotelo J., Escobedo F., Rodríguez-Carbajal J., Torres B., Rubio-Donnadieu F. 1984 "Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel". *N Engl J Med* 301:1001-1007.
- Sotelo J. y Jung H. 1998 "Pharmacokinetic Optimisation of the Treatment of Neurocysticercosis". *Clin Pharmacokinet* 34(6):503-515.
- Steiger U., Cotting J., Reichen J. 1990 "Albendazole treatment of echinococcosis in humans effects on microsomal metabolism and drug tolerance". *Clin Pharmacol Ther* 47:347-453.
- Swarbrick J. 1997 "La disolución *in vitro*, la biodisponibilidad de fármacos y la espiral de la ciencia". *Pharm Technology* 1(3):25-27.
- Tabachnick B.G y Fidell L.S. 2001 Using Multivariate Statistics. 4th Ed. Allyn and Bacon. MA, USA. pp 391-455.

Tanigawara Y. 1982 "New Method for the evaluation of *in vitro* dissolution time and disintegration time". *Chem Pharm Bull* 30(3):1088-1090.

The Merck Index. 1989 Eleventh Edition. Merck & Co, Inc Rahway. N. J. U.S.A. pp 200

Tsong Y., Hammerstron T., Sathe P., Shah V.P. 1996 "Statistical assessment of mean differences between two dissolution data sets". *Drug Inf J* 30:1105-1112.

Vasquez N. y Sotelo J. 1992 "The course of seizures after treatment for cerebral cysticercosis" *N Engl J Med* 327:696-701.

Wennergren Bo, Lindberg J., Nicklasson M., Nilsson G., Nyberg G., Ahlgren R., Persson Ch., Palm B. 1989 "A collaborative *in vitro* dissolution study: comparing the flow-through method with the USP paddle method using USP prednisone calibrator tablets" *Int J Pharm* 53:35-41.

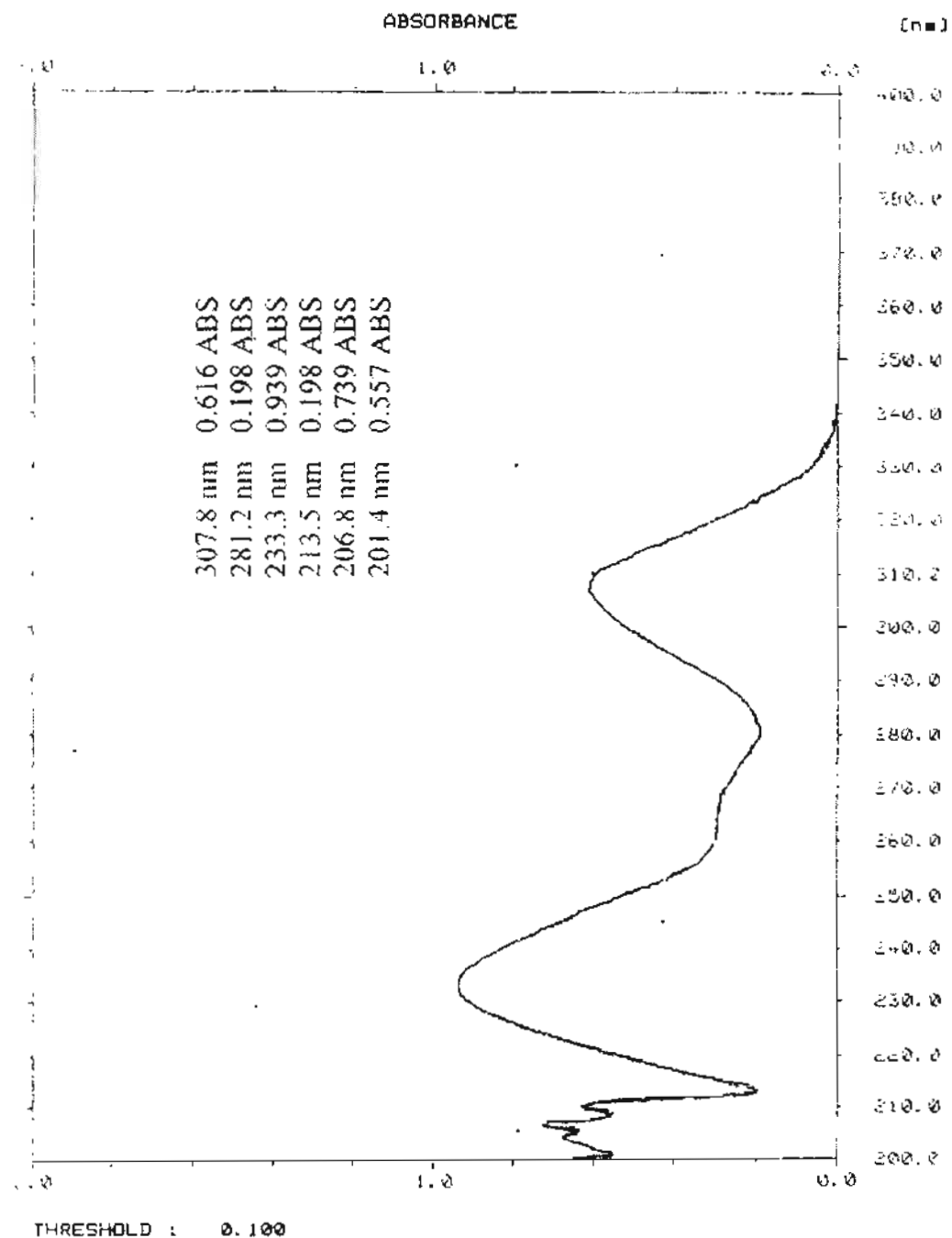
Wood J., Syarto J., Letterman H. 1965 "Improved Holder for Intrinsic Dissolution Rate Studies". *J Pharm Sci* 54:1068.

Yuksel N., Kanik A.E., Baykara T. 2000 "Comparison of *in vitro* dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and-independent methods". *Int J Pharm* 209:57-67.

10. APÉNDICES

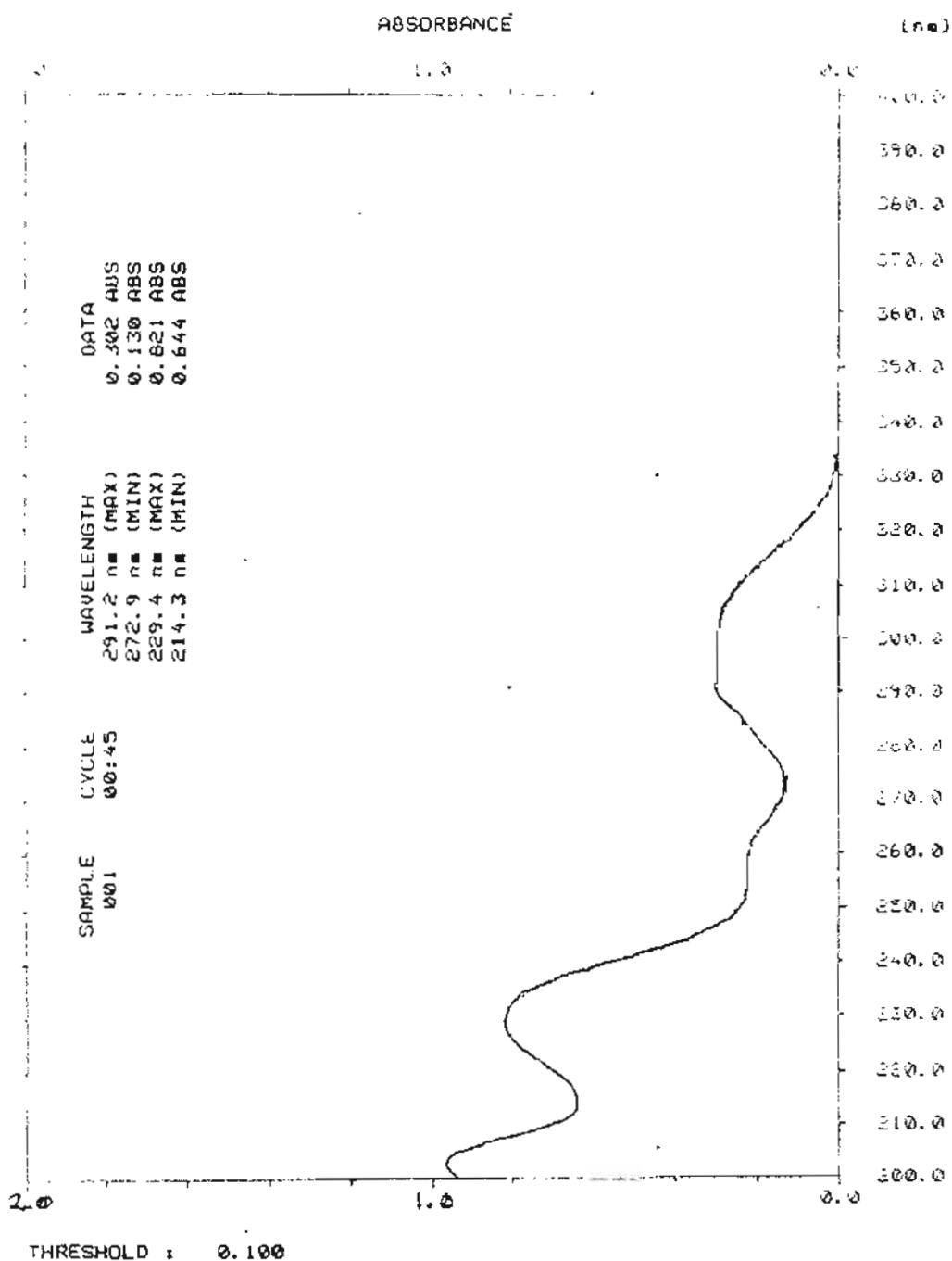
APÉNDICE I

Espectro de absorción de albendazol en NaOH 0.1N



APÉNDICE 2

Espectro de absorción de albandazol en HCl 0.1N

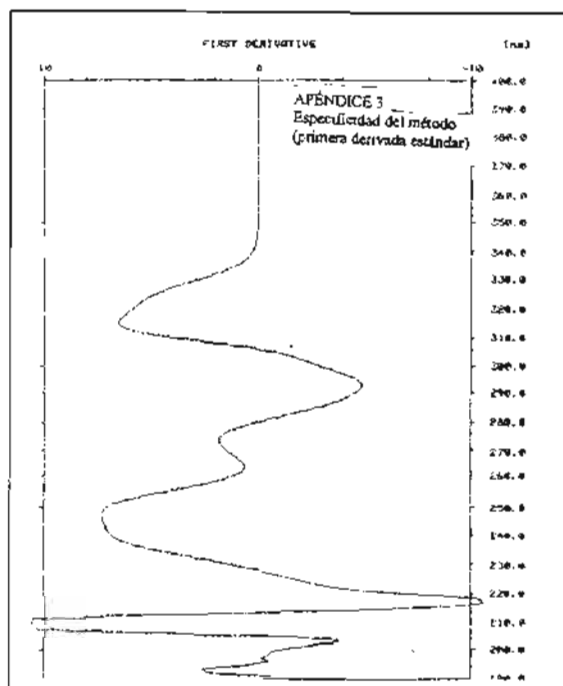


APÉNDICE 3

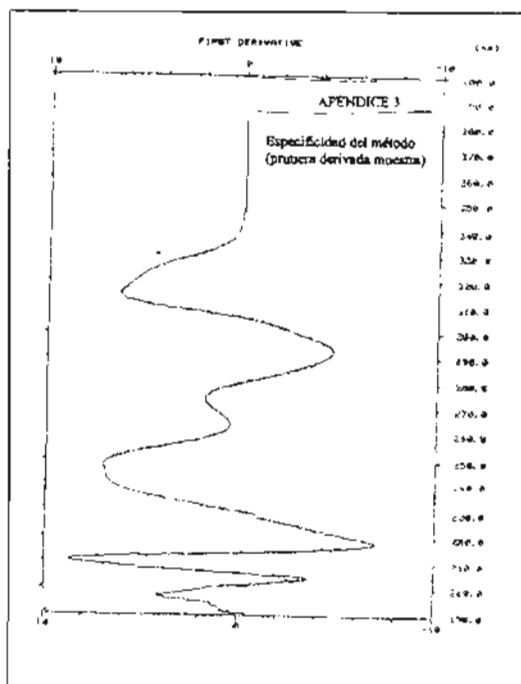
Especificidad del método para valoración de albendazol

- Albendazol estándar (primera derivada)
- Albendazol muestra (primera derivada)
- Albendazol estándar (segunda derivada)
- Albendazol muestra (segunda derivada)

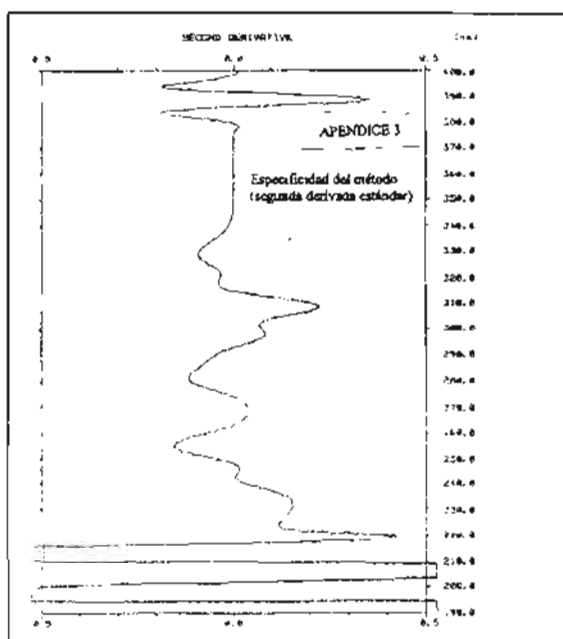
a



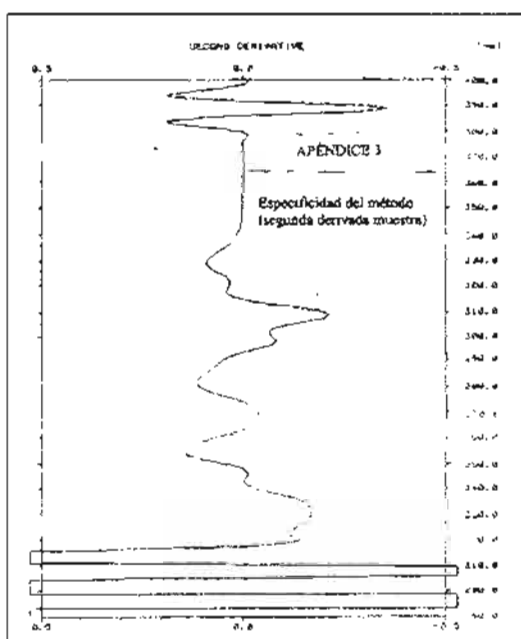
b



c



d

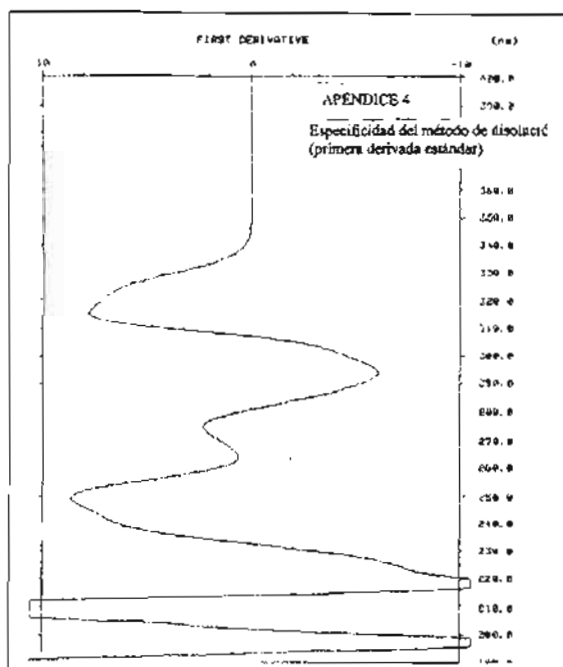


APÉNDICE 4

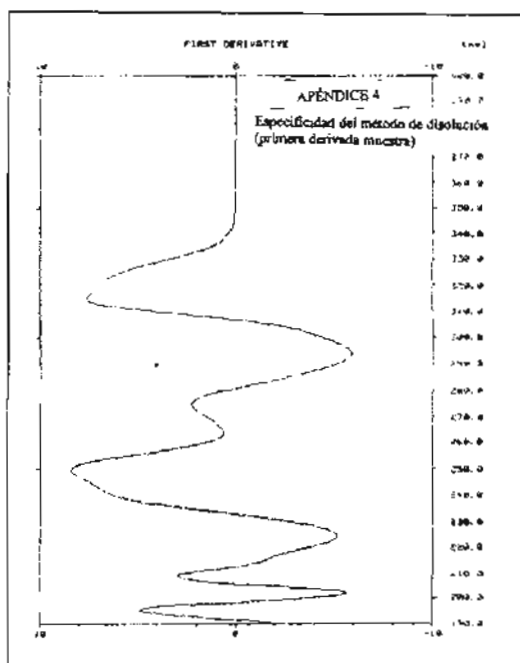
Especificidad del método (Disolución)

- Albendazol estándar (primera derivada)
- Albendazol muestra (primera derivada)
- Albendazol estándar (segunda derivada)
- Albendazol muestra (segunda derivada)

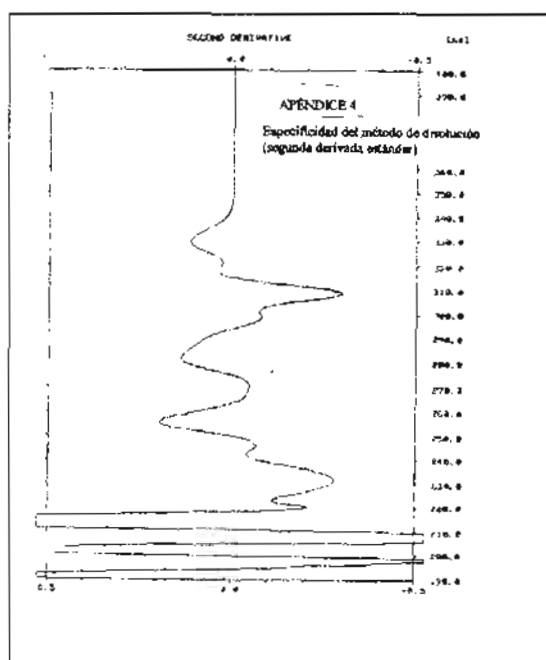
a



b



c



d

