



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

México

Mayet C., Lourdes; Jung-Cook, Helgi; Mendoza A., Oscar; Rodríguez, Juan Manuel
Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 39, núm. 4, octubre-diciembre, 2008, pp. 4-8
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57911113002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Trabajo científico

Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional

Comparative study on the dissolution profiles of commercial albendazole tablets

Lourdes Mayet C.,^a Helgi Jung-Cook^{a,b*}, Oscar Mendoza A.^a, Juan Manuel Rodríguez^a

^aDepartamento de Farmacia, Edificio "E" Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

^bLaboratorio de Neuropsicofarmacología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Resumen

Se evaluó la capacidad del método de disolución farmacopéico para discernir entre lotes de diferentes fabricantes de albendazol. Para el estudio se seleccionaron 6 productos genéricos conteniendo albendazol y el Innovador (Zentel®). Se empleó el aparato 2 a 50 rpm y 900 mL de HCL 0.1N como medio de disolución. Se determinó el porcentaje liberado a los 10, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos. Se encontraron diferencias en la velocidad de disolución así como en la cantidad disuelta entre los productos estudiados. Al comparar los perfiles de disolución usando la prueba de f_2 , se encontró que solamente 2 de los productos fueron similares al innovador.

Los resultados indicaron que el método farmacopéico es simple y puede ser apropiado para evaluar las características de liberación de productos genéricos conteniendo este fármaco.

Abstract

The dissolution behavior of six commercially available albendazole products from the Mexican market were compared with the innovator product (Zentel®) using the Pharmacopeial method. Products were evaluated using apparatus 2 at 50 rpm and HCl 0.1N as dissolution media. Samples were taken at 10, 20, 30, 45, 60 and 90 minutes respectively. Dissolution profiles showed that the generic products varied widely in their rate and extent. When dissolution profiles were compared by using f_2 test we found that only two of the products were similar to the innovator.

Our results showed that the pharmacopeial method is simple and could be suitable to evaluate the release characteristics of the generic albendazole products.

Palabras clave: albendazol, perfiles de disolución, factor de similitud, función de Weibull

Key words: albendazole, dissolution profiles, similarity factor, Weibull function

Correspondencia:

Dra. Helgi Jung-Cook
Ciudad Universitaria, México, D.F., C.P. 04510
Tel.: (55) 5622 5282
Fax: (55) 5622 5329
E-mail: helgi@servidor.unam.mx

Fecha de recepción: 28 de febrero de 2008
Fecha de recepción de modificación: 04 de agosto de 2008
Fecha de aceptación: 28 de agosto de 2008

Introducción

El albendazol es un fármaco antiparasitario perteneciente al grupo de los bencimidazoles que posee tanto acción local como sistémica. Fue aprobado para uso en humanos en 1982 bajo el nombre comercial de Zentel¹. En México el albendazol es el fármaco de elección para el tratamiento de ascariasis, enterobiasis, uncinariasis, tricocéfalo, teniasis, estrongiloidosis, himenolepiasis², así como para el tratamiento de la neurocisticercosis³.

La biodisponibilidad de este fármaco es baja, lo cual da lugar a una gran variabilidad inter e intraindividual⁴. Ello se ha atribuido

a su baja solubilidad en disolventes acuosos, siendo este proceso el paso limitante para su absorción⁵. De acuerdo al sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS), el albendazol es un fármaco Clase 2 (baja solubilidad/alta permeabilidad). En el caso de fármacos de clase 2, la disolución del fármaco puede ser el paso limitante de la velocidad de absorción del fármaco, por lo que es posible encontrar correlación *in vitro-in vivo* (IVIVC)⁶.

En México, la prueba de disolución para albendazol tabletas, se publicó en 1992, en el segundo suplemento de la 5ª edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)⁷. Las especificaciones indicaban el uso del aparato 2 (paletas), a una velocidad de agitación de 50 rpm y 900mL de ácido clorhídrico al 0.3% (w/v), como medio de disolución, siendo el requerimiento de no menos del 85% disuelto a los 30 minutos (Q). En el año de 1994, la sexta edición de la FEUM⁸ modifica las especificaciones y establece 900mL de HCl 0.1N como medio de disolución y el requerimiento de no menos del 75% disuelto a los 30 min. En Estados Unidos de Norteamérica, la prueba de disolución de albendazol tabletas aparece en el año de 1995 en el noveno suplemento de la USP 23⁹. Las condiciones experimentales de la prueba eran las mismas que las de sexta edición de la FEUM, sin embargo, el requerimiento de disolución era de no menos del 80% disuelto a los 30 minutos.

Estas condiciones de la prueba se han mantenido hasta la USP 30¹⁰, sin embargo la FEUM, en su 9ª edición¹¹ modifica el requerimiento de disolución y al igual que la USP, establece un valor de Q de 80% disuelto a los 30 minutos.

Considerando que en nuestro país existe poca información acerca del comportamiento de disolución de productos conteniendo este fármaco, el objetivo del presente estudio fue comparar los perfiles de disolución de productos conteniendo albendazol (tabletas) disponibles comercialmente en México, utilizando el método Farmacopéico y determinar el poder de discriminación del mismo mediante el alcance modelo independiente de comparación de perfiles, factor de similitud, f_2 .

Materiales y Métodos

Se estudiaron seis productos comerciales conteniendo albendazol (tabletas 200mg) fabricados en México (Bruzol®, Helminsons®, Loveral®, Albenzil®, Lurdex®, Vermisen®), así como el producto innovador (Zentel®). Los productos fueron adquiridos directamente en la Farmacia. A cada uno de los productos se le asignó una clave para su identificación.

A los productos se les realizaron pruebas de valoración y uniformidad de contenido de acuerdo a FEUM Octava Edición¹². A pesar de que la prueba de desintegración no está incluida en la monografía individual para albendazol tabletas, esta prueba

también fue realizada siguiendo los lineamientos que marca la FEUM empleando 6 tabletas por producto.

Previo al estudio de disolución, se llevó a cabo la validación del método analítico para la cuantificación de albendazol en el medio de disolución, en el rango de concentración de 2–22 µg/mL. Los parámetros a evaluar fueron los siguientes: linealidad, precisión y exactitud del sistema y del método, selectividad del método, influencia del filtro y estabilidad del fármaco en el medio de disolución.

La linealidad del método se determinó preparando por triplicado curvas de calibración de siete estándares con macerado de tabletas en el intervalo de concentración de 2–22 µg/mL (equivalentes a concentraciones de 10 al 120%). Este procedimiento se realizó por triplicado para cada uno de los productos bajo estudio. La precisión se llevó a cabo mediante la determinación de la repetibilidad, tomando como base al análisis del coeficiente de variación del porcentaje de recobro de los datos de linealidad. Para evaluar la influencia del filtro se prepararon 2 series de soluciones de albendazol en HCl 0.1N a concentraciones de 2 y 22 µg/mL, una serie fue filtrada 6 veces a través del filtro de teflón y la otra serie fue filtrada 6 veces utilizando un filtro de Membrana Durapore®. Las muestras se analizaron a 290nm después de cada filtración. Esta prueba se realizó por duplicado. Para evaluar la estabilidad de la muestra se prepararon por triplicado soluciones de albendazol en HCl 0.1N a 2 y 22 µg/mL, las cuales se mantuvieron a temperatura ambiente durante 24 y 48 horas, tiempo al cual analizaron nuevamente.

Los estudios de perfil de disolución se llevaron a cabo utilizando un aparato Vankel 7000 operado con paletas a 50 rpm. El medio de disolución fue 900 mL de HCl 0.1N mantenido a 37°C ±0.5°C. Se tomaron muestras de 1mL a los siguientes tiempos: 10, 20, 30, 45, 60 y 90 min, sin reposición de medio, las cuales se filtraron a través de una membrana de 0.45µm Durapore® Millipore. Las muestras se diluyeron a 10mL con medio de disolución y se midió la absorbancia a 290 nm. Los valores de la respuesta obtenida se interpolaron en una curva de calibración preparada el mismo día de la prueba. Se analizaron 12 unidades de dosificación por producto.

Análisis de datos

Para comparar los perfiles de disolución de los productos, se utilizó el factor de similitud f_2 tomando al innovador como producto de referencia¹³.

Los datos de porcentaje de albendazol disuelto contra tiempo se ajustaron a 4 modelos de disolución, mediante el programa STATGRAPHICS®. Los modelos explorados fueron: modelo de orden cero, modelo de primer orden, modelo de raíz cuadrada y función de Weibull¹⁴.

Resultados y Discusión

Todos los productos bajo estudio cumplieron con las especificaciones Farmacopéicas de valoración y uniformidad de contenido (Tabla 1).

Los resultados de validación mostraron que el sistema analítico para cuantificar albendazol en HCL 0.1N es lineal en el rango de concentraciones de 2 a 22 µg/mL. Los datos se ajustaron a la siguiente ecuación: $y = 0.035x + 0.0019$ ($p < 0.01$). El valor del intercepto: 0.0019 no fue significativamente diferente de 0 (IC = -0.0022–0.0134) y el coeficiente de correlación fue de 0.9999. Al analizar los resultados de linealidad del método se encontró que, en ninguno de los productos, el valor de la pendiente (0.034 – 0.036) difirió significativamente de la pendiente obtenida al evaluar el sistema ($p < 0.01$). De igual manera, no se encontró sesgo en los datos debido a la presencia de excipiente. En todos los casos, el coeficiente de variación del factor de respuesta fue menor a 2%, lo cual comprueba la precisión intra e interensayo.

Al evaluar la influencia del filtro se encontró que al utilizar el filtro de teflón, el porcentaje de fármaco adherido fue de 8%, mientras que con el filtro de membrana Durapore® fue de 0.3%, por lo cual, para los estudios se utilizó este último filtro.

Los estudios de estabilidad mostraron que soluciones de albendazol en HCL 0.1N (medio de disolución) conteniendo 2 y 22 µg/mL de albendazol son estables a temperatura ambiente cuando menos durante 48 horas ya que el coeficiente de variación entre las determinaciones es menor a 2% en las 2 concentraciones estudiadas.

La tabla 1 muestra los porcentajes de albendazol disuelto a los 30 min de los productos bajo estudio (media ± D.E). En ella se puede apreciar que el producto innovador y los productos gené-

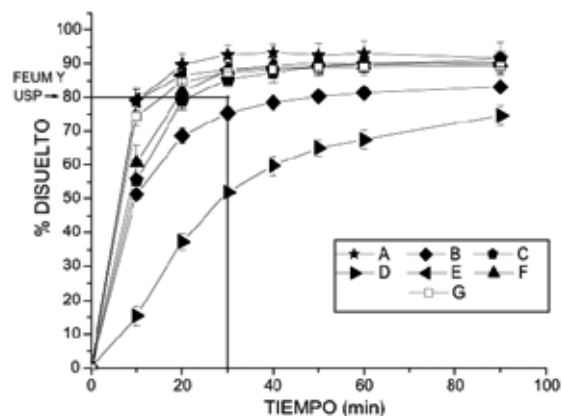


Figura 1. Perfiles de disolución del producto innovador (A) y productos genéricos conteniendo 200 mg de albendazol (aparato 2 a 50 rpm, HCL 0.1N)

ricos C, E, F y G cumplen con la especificación de Q_r requerida tanto en la Farmacopea Mexicana como en la USP. En el caso del producto B el producto no cumple con la especificación de Q_r requerida en ambas farmacopeas.

En la figura 1 se presentan los perfiles de disolución de los productos bajo estudio. En ella se pueden apreciar las diferencias en el comportamiento de disolución de los productos en relación al innovador. El producto innovador mostró un perfil característico, correspondiente a una completa disolución y a la más rápida velocidad; mientras que el producto D liberó menos de 75% de la cantidad etiquetada a los 90 minutos. Al aplicar la prueba f_2 (Tabla 1) solo los productos E y G fueron similares al producto innovador.

Al establecer la relación entre desintegración y disolución, se encontró una correlación moderada entre el tiempo de desintegración

Tabla 1. Pruebas de control fisicoquímico y valores de f_2 de productos comerciales conteniendo albendazol

Producto	Uniformidad de contenido Media(±DE)	% Disuelto a 30 minutos Media(±DE) n=12	Tiempo de desintegración (min)	f_2
A	98.2 (1.2)	92.49 (3.0)	2.3	
B	100.1 (2.2)	75.48 (1.6)	1.56	38.2
C	98.9 (1.4)	85.35 (2.3)	3.84	40.46
D	97.8 (1.8)	52.09 (1.4)	8	19.87
E	102.7 (3.8)	88.15 (2.1)	1.55	74.37
F	102.9 (1.3)	88.12 (2.2)	4.86	46.19
G	96.5 (1.4)	87.39 (1.7)	1.43	64.83

Tabla 2. Valores de coeficiente de determinación y criterio de Akaike de los productos bajo estudio al ajustar los datos a los diferentes modelos

Producto	Modelos							
	Orden cero		Raíz cuadrada		Primer Orden		Weibull	
	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC
A	0.31	61.9	0.39	59.3	0.98	0.8	0.99	0.06
B	0.51	57.1	0.71	55.9	0.98	2.74	0.99	1.03
C	0.48	58.9	0.68	60.0	0.98	4.19	0.99	1.4
D	0.81	49.6	0.94	40.9	0.99	29.5	0.99	21.0
E	0.32	60.8	0.39	55.4	0.98	27.8	0.99	22.4
F	0.46	59.0	0.65	53.2	0.98	17.9	0.99	12.5
G	0.35	60.3	0.45	60.5	0.98	2.65	0.99	1.9

R² = coeficiente de determinación

AIC = criterio de Akaike

y el porcentaje disuelto a los 30 minutos (R= 0.76) así como con el tiempo de desintegración y los valores de f_2 , (R = 0.84). Así, el producto D, cuya disolución fue muy baja, presentó el tiempo de desintegración más largo y el valor de f_2 más bajo.

Al ajustar los datos a los diferentes modelos de disolución (tabla 2), se encontró que los estimados de coeficiente de determinación así como los valores de Akaike, fueron menores al utilizar la función de Weibull, cuya expresión es la siguiente:

$$X / X_{\infty} = 1 - \exp [- \alpha (t \beta)]$$

Donde X = porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo t, X_{∞} = porcentaje liberado a tiempo infinito α es el factor de escala del proceso y β caracteriza la forma de la curva como exponencial ($\beta = 1$), sigmoidea o en forma de S con curvatura superior ($\beta > 1$) o parabólica, con una pendiente exponencial mayor y posteriormente consistente con la exponencial ($\beta < 1$)¹².

Al comparar los datos modelo independiente (f_2) con los obtenidos con el modelo de Weibull, se encontró que aquellos productos con valores de f_2 mayores a 50 presentaron valores de beta y Td semejantes al innovador.

Éste es el primer estudio que compara los perfiles de disolución de albendazol de diferentes productos genéricos usando el método Farmacopéico. En 1999, Galia y colaboradores¹⁵ evaluaron el comportamiento de la disolución de productos comerciales de albendazol usando como medio de disolución fluido gástrico simulado (SGF_{sp}) y fluido gástrico simulado más triton® × 100 para simular la tensión superficial de jugo gástrico. Los autores encontraron que el uso de este último medio discriminó menos

entre productos, lo cual lo atribuyeron a la capacidad de humectante del tritón, lo cual dio lugar a un aumento en la solubilidad del fármaco en el medio de disolución. En el año de 2003, Hurtado y colaboradores, reportaron que el aparato 4 de USP tiene una mayor capacidad de discriminación que el aparato 2 y puede diferenciar las características de liberación de productos conteniendo este fármaco¹⁶. Los resultados del presente trabajo muestran que el método Farmacopéico es sensible y discriminador. Además considerando que el aparato 2 se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios farmacéuticos resulta conveniente el empleo de este aparato para el estudio de comparación de perfiles de disolución de productos conteniendo albendazol. Es importante hacer notar que, aun cuando los

Tabla 3. Resultados del ajuste de los datos de disolución a la función de Weibull

Producto	α	β	r ²	Td (min)
A	0.4	0.72	0.99	3.57
B	0.13	0.87	0.99	10.43
C	0.07	1.14	0.99	10.30
D	0.007	1.56	0.99	24.06
E	0.44	0.68	0.99	3.34
F	0.09	1.17	0.99	7.83
G	0.35	0.74	0.99	4.13

α : factor de escala β : factor de forma

Td: Intervalo de tiempo en el que el 62.3% de las moléculas se encuentran en solución.

productos C y F se disuelven rápidamente (más del 85% a los 30 minutos), estos no cumplen con el factor de similitud (f_2) por lo que podría ser probable que la prueba *in vitro* sea más sensible y discriminatoria que la prueba *in vivo*.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio mostraron diferencias en los perfiles de disolución de las formas farmacéuticas orales conteniendo albendazol. Estas diferencias pueden tener implicaciones concernientes a la equivalencia de productos procedentes de diferentes fuentes disponibles en el mercado Farmacéutico Mexicano.

Consideramos que el método Farmacopéico es simple y puede ser adecuado para evaluar las características de liberación de productos genéricos conteniendo este fármaco.

Adicionalmente sería conveniente realizar estudios *in vivo* y establecer su relación con la metodología de disolución.

Referencias

1. Dayan A.D. 2003. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Tropica*, 86:141-159.
2. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. Consejo de Salubridad General. México. 2005. p.162
3. Sotelo J., Del Bruto O., Penagos P. 1990. Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *Journal of Neurology*, 237:69-72.
4. Sotelo J., Jung H. 1998. Pharmacokinetic optimization of the treatment of neurocysticercosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 34:503-515.
5. Jung H., Medina L., García L., Fuentes I., Moreno-Esparza R. 1998. Absorption studies of albendazole and some physicochemical properties of the drug and its metabolite albendazole sulphoxide. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50:43-48.
6. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R. 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12 (3): 413-420.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Quinta Edición. Supl. 2. 1992. Secretaría de Salud, México, pp. 1992-1993.
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Sexta Edición. 1994. Secretaría de Salud, México, pp. 873-874.
9. U.S. Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 23th. Suppl. Ninth. 1998. Rockville, MD, p. 4516.
10. U.S. Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 30th. 2007. Rockville, MD, pp. 1308-1309.
11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Novena Edición. 2008. Secretaría de Salud. México, pp 1383 – 1385
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Octava Edición. 2004. Secretaría de Salud. México, pp 1378 – 1379.
13. Shah V.P., Tsong Y., Sathe P., Liu J.P. 1998. *In vitro* dissolution profile comparison—statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . *Pharmaceutical Research*, 15 (6): 889-896.
14. Costa P., Sousa Lobo J.M. 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13:123-133.
15. Galia E., Horton J., Dressman B. 1999. Albendazole generics—a comparative *in vitro* study. *Pharmaceutical Research*, 16(12): 1871-1875.
16. Hurtado y de la Peña M., Vargas Y., Domínguez-Ramírez A.M., Cortés A.R. 2003. Comparison of dissolution profiles for albendazole tablets using USP Apparatus 2 and 4. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29(7): 777-784.