

30
2y



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

REFORMULACION DE TABLETAS DE
ALBENDAZOL QUE CUMPLAN CON LA
PRUEBA DE DISOLUCION

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
CHAVEZ MARTINEZ FREDY ALFONSO



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

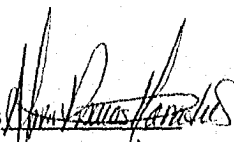
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

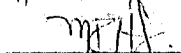
Presidente	Prof. JOSE LUIS IBARMEA AVILA
Vocal	Prof. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
Secretario	Prof. MAGDALENA ERYDIANA ALEJOS GARCIA
1 ^{er} Suplente	Prof. JUAN MANUEL PEGUERO ZAMBRANO
2 ^{do} Suplente	Prof. RICARDO RODRIGUEZ SAENZ

Sitio donde se desarrolló el tema: Corporación Farmacéutica S.A.

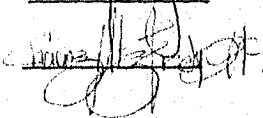
Asesor del tema: QFB María del Socorro Alpizar Ramos



Supervisor Técnico: QFB María Esther Hernández Jiménez



Sustentante: Fredy Alfonso Chávez Martínez



Denomináis "voluntad de verdad" a lo que os impulsa e inflama a vosotros, los más sabios.

Yo llamo a vuestra voluntad, voluntad de imaginar todo lo que es. Queréis hacer imaginable todo lo que existe, porque dudáis con cierta desconfianza que ello ya sea imaginable.

Pero queréis que todo lo que existe se amolde y someta a vuestra voluntad; que quede pulimentado y sometido al espíritu como el espejo y la imagen del espíritu.

Esa es toda vuestra voluntad, grandes sabios; esa es vuestra voluntad de poder, y eso aunque razonéis acerca del bien y del mal y de la apreciación de los valores.

Deseáis crear un mundo ante el cual podáis arrodillaros; esa es vuestra última esperanza y vuestra última embriaguez.

Friedrich Nietzsche

**NO SE TE HACE IMPRESIONANTE?, PARECE MENTIRA,PERO EL
SER HUMANO CADA DÍA QUE PASA TIENDE A LA PERFECCIÓN. TAL
VEZ PRONTO LA CIENCIA FICCIÓN, YA NO SEA PARTE DE LA FICCIÓN
SINO DE UNA REALIDAD EN OTRO PLANO QUE AÚN MENTE NO
ALCANZA A COMPRENDER**

ROCIO GOMEZ ORTEGA

GRACIAS POR TODO

A Dios gracias por la oportunidad.

Por y para la memoria de mí padre "lo logramos viejo".

Por y para mi madre gracias al amor que nos brindas a diario.

A mis hermanos: Ma. Guadalupe, José Gerardo, Miguel Angel, Jesus y Jorge por estar siempre unidos y por los buenos momentos que aun nos quedan disfrutar.

A mis abuelos: Miguel, Rosario y Columba por la energía que transmiten día con día.

A mis tíos y primos por estar siempre unidos en las buenas y en las malas

Para la familia de un gran amigo: Ismael Mariño Tapía por su orientación hacia un buen camino.

"¡Gran astro! ¿Si te faltasen aquellos a quienes iluminas cuál sería tu felicidad?"

A la maestra Socorro Alpizar Ramos por su gran apoyo y comprensión.

A Esther por su orientación

A todos mis compañeros y amigos

A la facultad de Química UNAM

INDICE

	pag
OBJETIVO.....	6
I. INTRODUCCION.....	7
A. Tabletas.....	8
B. Conceptos teóricos.....	10
1. Contenido químico	
2. Uniformidad de contenido	
3. Presencia de contaminantes	
4. Prueba de desintegración	
5. Friabilidad	
6. Dureza	
7. Prueba de disolución	
C. Disolucion.....	14
D. Solubilización de Fármacos.....	17
E. Solublización.....	20
F. Influencia de tensoactivos en la velocidad de disolución...22	

pag

II. MONOGRAFIA DEL ALBENDAZOL.....	24
A. Propiedades físico-químicas.....	24
1. Nombre químico	
2. Fórmula desarrollada	
3. Formula condensada	
4. Masa Molecular	
5. Descripción	
6. Solubilidad	
7. Punto de fusión	
8. Factor de resolución	
9. Espectro de infrarrojo	
10. Resonancia Magnética Nuclear	
11. Espectro de masas	
12. Nombre comercial	
13. Forma farmacéutica	
B. Indicaciones terapéuticas.....	27
C. Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos.....	27

pag. 2

	pag
D. Metabolismo del Albendazol.....	28
E. Metabolitos del Albendazol.....	29
III. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	30
A. Objetivo.....	30
B. Caracterización del principio activo (pruebas reológicas).31	
1. Determinación del tamaño de partícula	
2. Densidad aparente	
3. Densidad compactada	
4. Determinación del Índice de Carr	
5. Determinación de la velocidad de flujo	
6. Determinación del ángulo de reposo	
C. Preformulación.....	35
1. Prueba de degradación del principio activo	
2. Prueba de compatibilidad fármaco-excipiente	
D. Especificaciones.....	38
1. Aspecto	
2. Identidad U.V.	

pag

3. Variación de peso	
4. Valoración del principio activo	
5. % Disuelto (%Q)	
E. Formulación.....	40
1. Primera etapa	
2. Segunda etapa	
3. Tercera etapa	
4. Cuarta etapa	
VI. METODO ANALITICO.....	51
A. Material y equipo.....	51
B. Valoración.....	52
C. Disolución.....	54
V. RESULTADOS.....	56
A. Caracterización reológica del polvo.....	56
B. Degradación del principio activo.....	58
C. Compatibilidad de fármaco-excipientes.....	59
D. Evaluación de las formulaciones.....	62

pag. 4

pag

1. Resultados de primera etapa
2. Resultados de segunda etapa
3. Resultados de tercera etapa
4. Resultados de cuarta etapa

VI. OBSERVACION Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	69
VII. CONCLUSIONES.....	75
BIBLIOGRAFIA.....	78

OBJETIVO

Desarrollar una forma farmacéutica sólida empleando como principio activo Albendazol, la cual debe cumplir con las especificaciones indicadas en la norma IMSS.

I. INTRODUCCION

El presente trabajo de tesis trata del desarrollo de una forma farmacéutica sólida (tabletas) en la cual se empleará como principio activo Albendazol (ABZ), indicado en el tratamiento contra helmintos.

Una de las principales características del principio activo es ser hidrofóbico. Las especificaciones indicadas para el mismo dosificado en tabletas que contengan 200 mg de ABZ es que presenten la prueba de disolución (%Q) con un valor de $75+5\%=80\%$.

El desarrollo de la formulación consiste en lograr disminuir las interacciones Fármaco-Fármaco (F-F) y Agua-Agua (W-W) para lograr incrementar las interacciones F-W y de esta manera lograr la solubilización del ABZ, esto se logra mediante el empleo de un agente tensoactivo el cual contrarrestará las características hidrofóbicas del ABZ, adicional al empleo de excipientes en la concentración adecuada para que promuevan la solubilización

además de presentar compatibilidad con los integrantes de la formulación.

Cabe mencionar el empleo de técnicas para incorporar el agente tensoactivo a las partículas del ABZ, y así obtener un producto que cumpla con las especificaciones requeridas, es decir un producto de calidad, considerando lo expresado por W Edwar Deming "calidad es lo que el cliente necesita y quiere".

A. Tabletas

El propósito del desarrollo de esta formulación es obtener una forma de dosificación con una combinación adecuada para que cumpla con los siguientes atributos:

1. Que tenga la cantidad de fármaco (forma activa) expresada en el marbete.
2. Libre de materiales extraños.
3. Que sea adecuada para una administración a través de una vía seleccionada.
4. Que sea bien aceptada por los pacientes.

5. Que libere el fármaco a la circulación general a una velocidad y extensión óptimas.

Entre las variables que afectan el diseño de una forma de dosificación se encuentra: el tamaño de partícula, la forma de ionización, el tipo de disolvente, los aditivos, etc.

Las tabletas son formas de dosificación sólida preparada por la compactación de una formulación conteniendo el fármaco y ciertos excipientes seleccionados para ayudar en el proceso de liberación y mejorar las propiedades del fármaco. Se pueden obtener de diferentes formas y tamaños que ofrecen ventajas sobre otras formas de dosificación oral como son: precisión en la dosificación, durabilidad de las características físicas para prolongar los períodos de almacenamiento, estabilidad física y química del fármaco, conveniencia en la administración, etc.

Las tabletas resultantes cualquiera que sea el método de manufactura que se emplee, deberán cumplir satisfactoriamente con ciertas propiedades:

1. Ser lo suficientemente fuertes y resistentes a la abrasión para tolerar el manejo durante la manufactura, almacenamiento, traslado y uso.
2. Apariencia homogénea.
3. Ser uniforme en el peso y cantidad de fármaco.
4. Ser estable.
5. El fármaco en la tableta debe de ser biodisponible.

B. Conceptos teóricos

Las siguientes pruebas de control farmacéutico se han establecido en diferentes Farmacopeas como medidas de Aseguramiento de la Calidad.

1. Contenido químico

La monografía del contenido químico indica la efectividad de la forma de dosificación ya que es esencial que ésta contenga la cantidad de fármaco activo indicada en el marbete. Esta prueba

generalmente se lleva a cabo en un número grande de unidades, aproximadamente en 20 tabletas, determinando al mismo tiempo la cantidad promedio de ingrediente activo.

Límites farmacopeicos: Se encuentran especificaciones según el preparado farmacéutico que se trate.

2. Uniformidad de contenido

Revela uniformidad del contenido del fármaco entre las unidades. Esta prueba es esencial cuando las cantidades del contenido activo son muy pequeñas, menores al 50% del peso total de la unidad de dosificación y en el proceso de mezclado de grandes lotes resulta difícil tener una distribución uniforme. Cuando el contenido es mayor al 50% del peso total se realiza la prueba de variación de peso.

Límites farmacopeicos: +/- 15%

3. Presencia de contaminantes

Esta prueba es importante ya que la contaminación puede ocurrir durante el proceso, por la presencia de impurezas en la materia prima, microorganismos, metales pesados del equipo de manufactura, productos de descomposición química, etc.

4. Prueba de desintegración

Asegura el tiempo requerido para que la tableta comprimida rompa y de origen a los gránulos listos para disolverse.

En la actualidad la USP-NF y la FEUM, mencionan a esta prueba como una medida solo del rompimiento físico que no necesariamente se relaciona con la disponibilidad del fármaco. Para que el fármaco sea absorbido debe estar necesariamente disuelto.

Limites farmacopeicos: A un tiempo especificado las tabletas o cápsulas deben de desintegrarse.

El equipo de seis canastillas debe bajar y subir 30 veces por minuto.

5. Friabilidad

Prueba de resistencia a la abrasión.

Se establece que no debe de ser mayor al 1% y se determina en un fragilizador.

6. Dureza

Prueba de fuerza de compactación o resistencia a la rotura.

Se establece en 14 a 18 unidades strong cobbs o en kgf/cm^2 y se determina en un medidor de dureza.

7. Prueba de disolución

Es más discriminante que la prueba de desintegración del producto.

Está establecida por el porcentaje de fármaco disuelto (Q) a un tiempo determinado y es un mejor indicador de la liberación "in vivo" del fármaco a partir de la forma farmacéutica.

C. Disolución

Hasta hace 40 años se pensaba que a menos que una forma de dosificación oral se desintegrara en pequeños agregados, no podría absorberse adecuadamente en el organismo, por lo que la prueba de desintegración fue oficializada en diferentes países con el fin de establecer estándares mínimos de calidad; sin embargo, a fines de los 60's se demostró que la disolución es más importante que la desintegración de la forma farmacéutica y que este proceso es un indicador más confiable de la disponibilidad del fármaco en el organismo, por lo que en la actualidad esta prueba ha sustituido a la prueba de desintegración.

Existen varios métodos para determinar la velocidad de disolución, los más utilizados son los establecidos por la USP y NF. Las monografías de cada producto farmacéutico describen el medio de disolución, la velocidad de agitación y el porcentaje de fármaco que deberá disolverse a un tiempo determinado (Q), estas condiciones

están determinadas en base a las propiedades intrínsecas del fármaco y a su comportamiento de disolución. La lista de fármacos que requieren la prueba de disolución de acuerdo a la USP-NF o FEUM cada vez es más grande considerando que es una prueba útil para garantizar la homogeneidad de lote a lote.

La prueba de disolución es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene tanto el fármaco puro como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado bajo condiciones experimentales controladas.

Los estudios de perfil de disolución son particularmente útiles en las siguientes situaciones:

1. Selección de la formulación más adecuada durante la etapa de desarrollo.
2. Análisis rutinario de control de calidad para determinar la uniformidad entre lotes de un mismo fabricante.
3. Determinar la variabilidad entre productos de diferentes fabricantes.

4. Determinar *in vitro* el comportamiento de la forma farmacéutica en lo que se refiere a su biodisponibilidad y los estudios de bioequivalencia.

El equipo que se utiliza debe calibrarse por lo menos cada seis meses para que la prueba sea reproducible y esta calibración se realiza con estándares de disolución denominadas tabletas calibradoras siendo las más utilizadas las de prednisona (desintegrantes) y de ácido salicílico (no desintegrantes).

D. Solubilización de fármacos

Hay varios caminos para solubilizar un fármaco. Para lograr la técnica de solubilización más efectiva, se requiere de entender el por qué el fármaco es insoluble, qué factores causan que el fármaco sea insoluble y en general cuáles son los caminos para que estos factores puedan ser alterados para incrementar la solubilidad acuosa.

La solubilidad acuosa de un fármaco esta gobernada por tres factores principales:

1. La entropía de mezcla que favorece la completa miscibilidad de todos los componentes.

$$DG_m = DH_m - TDS_m$$

2. La diferencia entre la suma de interacciones del fármaco-fármaco (F-F) y agua-agua (W-W) ésta es una, y otra es la

interacción agua-fármaco (W-F), esta diferencia está relacionada por el coeficiente de actividad del fármaco en agua (E_w) por

$$RT \ln E_w = FF + WW - 2DW$$

si $DD + WW - 2DW > 0$

3. La interacción adicional F-F está asociada con la energía de red cristalina del fármaco. Este efecto es medido como la solubilidad ideal de un soluto cristalino, X_i ; la solubilidad ideal mostrada puede depender del punto de fusión y de otras propiedades termodinámicas. La solubilidad ideal representa la solubilidad de un soluto en un disolvente perfecto (un disolvente para el cual el coeficiente de actividad es igual a uno).

Matemáticamente, la solubilidad de un soluto, X_w , está relacionada con la solubilidad ideal y el coeficiente de actividad por:

$$\log X_w = \log X_i - \log E_w$$

Ambos efectos de la estructura cristalina como son reflejados por X_i y las interacciones de la solución son reflejadas por E_w pueden contribuir a la insolubilidad de un soluto. Sin embargo ambos de

estos factores pueden ser modificados por la solubilidad media del fármaco.

E. Solubilización

La solubilidad acuosa de un no electrolito puede ser incrementada por una gran variedad de técnicas. La selección de un método depende de la naturaleza del soluto, el grado de solubilización requerido y de una gran variedad de factores, los cuales no se discutirán aquí. El primer paso en seleccionar un método de solubilización es determinar por qué el fármaco es insoluble; por ejemplo, si (FF+WW-2FW), o FF; o una combinación de estos parámetros es responsable de la insolubilidad de estos fármacos.

El camino mas fácil para determinar por lo tanto que FF es una determinante de la insolubilidad del fármaco es viendo su punto de fusión (*pf*), si el *pf* > 200°C, FF es probablemente un factor significativo para reducir la solubilidad. Si el *pf* > 300°C FF es definitivamente el factor principal. Como está establecido, cada incremento de 100°C en el *pf* arriba de 25°C corresponde a por lo menos un decremento de 10 puntos en la solubilidad. Si el fármaco es un líquido o si se fusiona abajo de los 100°C no es la interacción

de la energía de red cristalina la que tiene un efecto significativo en la solubilidad.

Para los líquidos y fármacos de bajo punto de fusión las técnicas más productivas de solubilización son aquellas que alteran o modifican el disolvente en el cual se ha puesto, para disminuir $FF+W'W'-2FW'$, donde W' representa la fase acuosa. Agentes tensoactivos, cosolventes y agentes solubles complejantes pueden ser utilizados para disminuir la interacción $W'W'$ o para incrementar FW' . En otras palabras, éstos hacen de la fase acuosa un ambiente más favorable para el fármaco.

Las técnicas discutidas arriba generalmente no serán muy eficaces para elevar la solubilidad de los solutos cristalinos. Estos solutos, los cuales tienden a ser insolubles en todos los disolventes, requieren de un mecanismo adicional para aumentar significativamente la solubilidad.

Las interacciones energéticas del cristal pueden ser aumentadas. Esto puede lograrse al alterar la naturaleza del cristal. Ocurrentemente no es práctico incrementar la solubilidad mediante

estas técnicas convencionales por lo que será requerido alterar químicamente a los fármacos.

F. Influencia de tensoactivos en la velocidad de disolución

La adsorción del tensoactivo en la superficie del fármaco hidrofóbico por abajo de la concentración micelar crítica puede ayudar a humectar la partícula y consecuentemente incrementar la velocidad de disolución de los conglomerados particulares. Los tensoactivos pueden ser incorporados a formas de dosificación sólida por lo que su acción solubilizante viene a jugar como el inicio del proceso de desintegración y el agua penetra para formar una solución de tensoactivo, concentrada alrededor de las partículas o gránulos del fármaco. Ambos facilitan la humectación a través de la disminución de la tensión superficial y el incremento de la solubilidad será ayudado por la disolución del fármaco.

Ford y Rybinstain proponen algunas técnicas para incorporar agentes tensoactivos al fármaco. El incremento de la disolución de

fármacos pobremente solubles en agua (sulfatiazol, prednisona y cloranfenicol) por cristalización de estos fármacos en solución acuosa con agente tensoactivo o empleando un sistema de fusión. La presencia del agente tensoactivo adsorbido durante la cristalización puede ser el resultado en la formación del cristal, hay también la posibilidad de formación de solución-sólida en la interfase del cristal entre el fármaco y el tensoactivo. Ciertamente se ha encontrado que los tensoactivos no iónicos debajo de su CMC no tienen influencia en las velocidades de disolución en los fármacos hidrofóbicos tales como la hidrocortisona.

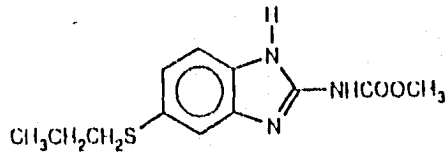
II. MONOGRAFIA DEL ALBENDAZOL

A. Propiedades fisico-químicas

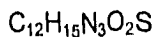
1. Nombre químico:

Metil éster de ácido [5- (propiltio)-1H-benzimidazo-2-il] carbámico.

2. Fórmula desarrollada



3. Fórmula condensada



4. Masa Molecular

265.33

5. Descripción

polvo de color blanco o amarillo pálido.

6. Solubilidad

Insoluble en agua, soluble en dimetil sulfóxido-ácido acético, soluble en ácidos y bases fuertes. Puede precipitar al enfriar o neutralizar, la adición de cosolventes incrementa su solubilidad.

7. punto de fusión

208-210°C

8. Factor de resolución

0.55 en sistema cloroformo-metanol; 90:10 + 1 gota de NH_4OH

9. Espectro al infrarrojo

3350, 2940, 1700, 1600, 1570, 1450 cm^{-1}

10. Resonancia Manética Nuclear

0.92 (t,3H); 1.51 (m,2H); 2.75(t,2H); 3.68(s,3H); 7.05(dd, J=6Hz, J=2Hz, 3H).

11. Espectro de Masas

M+,265.1 (100%); M+,1.2662 (13.2%); M+2,2.67 (5.6%).

12. Nombres comerciales

- a. Almidazol
- b. Eskazole
- c. Vermilan
- d. Zentel

13. Forma farmacéutica: cada tableta contiene

Albendazol200mg.

B. Indicaciones terapéuticas

Antihelmíntico polivalente efectivo en el tratamiento de *Ascaris lumbricoide*, *Trichuris trichiuria*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenales* y *Strongyloides stercoralis*, Teniasis extraintestinal (Neurocisticercosis).

C. Farmacocinetica y farmacodinamia en humanos

El Albendazol tiene actividad vermícida, ovícida y larvícida. Este medicamento ejerce su efecto antihelmíntico inhibiendo la polimerización de la tubulina y por lo tanto, disminuye los niveles energéticos hasta que éstos llegan a ser insuficientes para la supervivencia. El Albendazol inmoviliza y después mata a los helmintos susceptibles.

Después de la administración oral de 400 mg de Albendazol, éste es absorbido en poca cantidad (menos del 5%). A la 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 mcg/ml después de aproximadamente 2.5 horas.

Está contraindicado en el embarazo y en aquellos pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la formulación.

D. Metabolismo del Albendazol

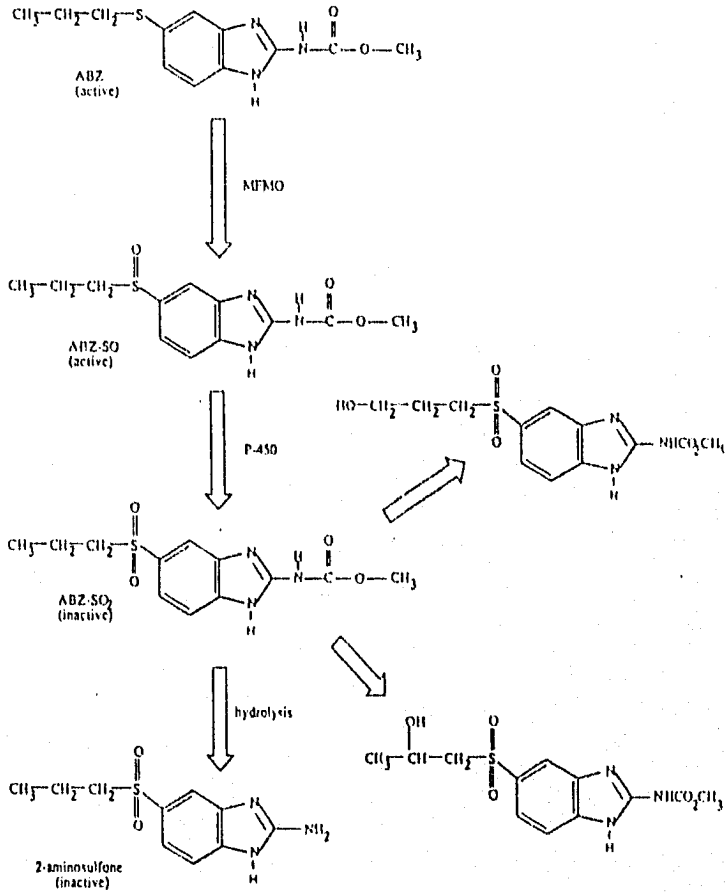
El metabolismo del Albendazol está caracterizado por la oxidación en el heteroátomo nucleofílico.

La Sulfona y Sulfóxido son los metabolitos que más se encuentran.

En un estudio realizado el Sulfóxido de Albendazol fue el metabolito que se encontró en una mayor cantidad en la orina.

Se determinó el metabolito 2-aminosulfona derivado de sulfoxidación e hidrólisis de carbamato.

E. Metabolitos del albendazol



III DESARROLLO EXPERIMENTAL

A. Objetivo

La parte experimental tiene como objetivo encontrar los medios, o las técnicas necesarias para disminuir las interacciones F-F y W-W e incrementar las interacciones F-W para lograr la solubilización del ABZ.

Para lograr cumplir con el objetivo se propone:

1. Adicionar agentes que igualen la constante dieléctrica del agua.
2. Disminuir la tensión superficial empleando agentes tensoactivos.
3. Modificar la estructura cristalina del principio activo para aumentar el área superficial de contacto.
4. Mezcla de los anteriores.

B. Caracterización del Principio Activo (pruebas reológicas)

1. Determinación del tamaño de partícula por granulometría húmeda

- a. Utilizar mallas del número 200, 100, 80, 60,40,30.

- b. 10 g de Albendazol, suspender en 1000 ml de agua y pasar a través de tamices colocados en orden decreciente filtrando la suspensión, colocar en el último tamiz papel de filtración (vía rápida).

- c. Calcular la cantidad retenida en cada tamiz, así como en el papel filtro, empleando las diferencias de pesadas expresando en % el resultado (solo se reporta el % que atraviesa la malla).

2. Densidad aparente

Pesar una probeta de 50 ml vacía, en una balanza granataria, registrar el peso (P1). Vaciar la materia prima o granulado hasta el nivel de 40 ml, registrar el volumen exacto (V), pesar la probeta con la materia prima o el granulado, registrar el peso (P2), calcular la densidad aparente (da).

$$da = P2 - P1/V$$

3. Densidad compactada

Tapar la probeta del punto anterior, sostener la probeta con el polvo a una distancia de 5 cm de la superficie de la mesa (sobre una base amortiguadora) y dejar caer 25, 50, 75, 100, 125 veces, determinando, el volumen cada 25 veces hasta que éste se mantenga constante, registrar datos, calcular la densidad compactada (dc).

$$dc = P2 - P1/Vcte.$$

4. Determinación del índice de Carr

(% de compresibilidad): Tomar los valores de (da) y (dc) y calcular el % de compresibilidad (%C).

$$\% \text{Compresión} = (dc - da/dc) * 100$$

%C	Flujo
5-15	EXCELENTE
12-16	BUENO
18-21	REGULAR
23-35	POBRE
33-38	MUY POBRE
>40	MALO

5. Determinación de la velocidad de flujo

- a. Colocar el embudo de plástico en un soporte universal con anillo metálico aproximadamente a 7 cm de altura de la base.
- b. Colocar un trozo de tela o de fibra tapando la salida del embudo.
- c. Transferir 10 g del polvo o granulado dentro del embudo.
- d. Retirar la tela y simultáneamente, con cronómetro, tomar el tiempo de flujo del polvo en segundos (s).
- e. Parar el cronómetro cuando todo el polvo haya pasado a través del embudo.
- f. Determinar la velocidad de flujo (V_f).

$$V_f = g/t$$

Realizar la prueba por lo menos tres veces.

6. Determinación del ángulo de reposo:

- a. Medir la altura del montón de polvo del punto anterior, por diferencia de medidas:

A_1 = altura de la base - embudo

A2= altura del pico del montón - embudo.

h= A1 - A2= altura del montón

b. Medir el radio en cm de la circunferencia ocupada por el polvo.

c. Calcular el ángulo de reposo.

$$\text{Tang}^{-1} q = h/r$$

Realizar la prueba por lo menos tres veces.

ANGULO	FLUJO
<25	EXCELENTE
25-30	BUENO
30-40	REGULAR
>40	POBRE

C. Preformulación

Para realizar las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente, se sometió primero el principio activo a degradación ácida y básica para poder observar los productos de degradación de éste y así

detectar posteriormente estos productos si es que existe incompatibilidad con sus excipientes.

Material

- Frascos viales de vidrio de 10 ml.
- Balanza analítica
- Pipeta graduada de 10 ml.
- Cromatofolios de sílica gel 60F254
- Cámara cromatográfica
- Lámpara de U.V.
- Estufa Blue M, Stabil-Therm A 65°C +/- 2°C
- Espátula de cromo-níquel

REACTIVOS

- NaOH (1N)
- HCl (1N)
- Estándar de Albendazol

1. Prueba de degradación del principio activo

El principio activo fue sometido a las siguientes condiciones.

- Vial #1: ABZ + Agua
- Vial #2 ABZ + NaOH (1N)
- Vial #3: ABZ + HCL (1N).
- Vial #4: ABZ + Agua + Luz

Temperatura: 60°C +/-2°C

Período: 15 días.

Sistema de monitoreo:

Fase estacionaria: Placas de sílica gel 60F254.

Fase móvil: Cloroformo:Eter:Metanol 60:10:10

Sustancia de referencia: ABZ. Los períodos de toma de muestra fueron de 3, 9 y 15 días.

2. Prueba de compatibilidad fármaco-excipiente

Se realizaron las pruebas de compatibilidad del principio activo-excipiente de acuerdo al siguiente esquema:

- a. ABZ + Diluyente #1.
- b. ABZ + Diluyente #2.
- c. ABZ + Agente Tensoactivo.
- d. ABZ + Desintegrante.
- e. ABZ + Aglutinante.
- f. ABZ + Lubricante.
- g. ABZ + Deslizante.

Se colocaron en frascos color ámbar y se sometieron a temperatura de 60°C.

Se tomaron muestras a los 3, 9 y 15 días.

Se empleó el mismo sistema de monitoreo utilizado en la prueba de degradación del principio activo.

D. Especificaciones

La formulación final propuesta debe llevar a la manufactura de un producto que cumpla con las siguientes especificaciones:

1. Aspecto

Tabletas de forma y color blanco homogéneos, libre de fracturas e imperfecciones.

2. Identidad UV

Conforme a la referencia

3. Variación de peso

Dentro de lmites, +/-5%

4. Valoración del principio activo

De 190 mg a 210 mg/tableta (95 a 105% de lo indicado en la formulación)

5. %Disuelto (%Q)

75 + 5

De todas las especificaciones anteriores nuestra principal variable de respuesta durante el desarrollo experimental es el % Disuelto.

E. Formulación

1. Primera etapa

Se propone la siguiente formulación cuyo principal enfoque está en el empleo de un agente tensoactivo para contrarrestar el carácter hidrófobico del principio activo, se probarán diferentes porcentajes de agente tensoactivo para probar una mejor disolución.

Formulación I: para tabletas de 700 mg con un contenido de 200 mg de Albendazol.

Componente	% Contenido
Albendazol	28
Tensoactivo	X
Desintegrante	4
Deslizante	0.1
Lubricante	0.5
Diluyente # 1	cbp 100%

Se trabajó con el % de agente tensoactivo de acuerdo con la siguiente matriz.

% Concentración	de agente	tensoactivo	(X)
0.5	1.0	1.5	1.75
A	B	C	D

Variable de respuesta : % disuelto.

a. Material y Equipo:

- Balanza granataria
- Mallas # 10,16,20,30.
- Espátula
- Molino de bolas
- Mezclador planetario
- Tableteadora
- Estufa de secado

Seguridad: El personal involucrado deberá portar el uniforme adecuado limpio, en buen estado, cofia, cubrebocas, guantes de hule látex en buen estado, no portar ningún tipo de joyería ni cosméticos.

b. Procedimiento:

Surtido y pesado de materias primas:

- Verificar limpieza de balanzas
- Verificar que las materias primas estén aprobadas por control de calidad.
- Verificar pesada de cada materia prima.
- Identificar cada materia prima pesada.
- Transladarlas al área de manufactura.

c. Manufactura.

- i.- Verificar la limpieza y el orden del cubículo y equipo.
- ii.- Identificar cubículo.

- iii.- Tamizar el Albendazol por malla #20
- iv.- Tamizar por malla #30 el agente tensoactivo.
- v.- Mezclar el Albendazol con el tensoactivo.
- vi.- Tamizar por malla #20 el diluyente #1 y el desintegrante
- vii.- Adicionar v y vi. Proceder a mezclar.
- viii.- Tamizar por malla #30 el lubricante y el deslizante.
- ix.- Adicionar vii a viii y mezclar.
- x.- Caracterizar el granulado.
- xi.- Tabletear con las siguientes características.
 - Tabletas redondas ranuradas
 - Peso de 700 mg +/- 5%
 - Dureza 6-8 kg
- xii.- Realizar prueba de disolución.

2. Segunda Etapa

La manipulación cristalina tiene como propósito incorporar el agente tensoactivo a las partículas de Albendazol, además de disminuir el

tamaño de partícula y como consecuencia incrementar el área de contacto de las partículas.

Para realizar ésto se proponen las siguientes dos formulaciones:

Formulación para tabletas de 700 mg con un contenido de 200 mg de Albendazol.

Formulación II	%	Formulación III	%
Albendazol	28.57	Albendazol	28.57
Diluyente #1	65.83	Diluyente#1	40.83
Desintegrante	4.00	Diluyente#2	25.06
Agente Tensoactivo	1.00	Desintegrante	4.00
Deslizante	0.1	Agente Tensoactivo	1.00
Lubricante	0.5	Deslizante	0.1
		Lubricante	0.5

En la formulación II: micronizar el Albendazol y tensoactivo juntos.

En la formulación III: micronizar en Albendazol, tensoactivo y diluyente #2 (el cual es muy soluble en agua) juntos.

Realizar las mismas actividades correspondientes a los incisos a y b de la formulación I

c. Manufactura de formulación II

- i.- Verificar la limpieza y el orden del cubículo y equipo.
- ii.- Identificar cubículo.
- iii.- Adicionar el Albendazol y el tensoactivo al molino de bolas y micronizar.
- iv.- Tamizar el polvo micronizado por malla #20
- v.- Tamizar por malla# 20 el desintegrante y el diluyente #1
- vi.- Adicionar 5 a 4 y mezclar.
- vii.- Tamizar por malla #30 el lubricante y el deslizante.
- viii.- Adicionar 7 a 6 y mezclar.
- ix.- Tabletear con las siguientes características
 - Tabletas redondas ranuradas.
 - Peso 700mg +/-5%
 - Dureza 6-8 kg.
- x.- Realizar prueba de disolución.

d. Manufactura de formulación III

i.- Verificar la limpieza y el orden del cubículo y equipo

ii.- Identificar cubículo

iii.- Adicionar el Albendazol, el tensoactivo y el diluyente #2 al molino de bolas y micronizar.

iv.- Tamizar el polvo micronizado por malla #20

v.- Tamizar por malla #20 el desintegrante y el diluyente #1

vi.- Adicionar v a iv y mezclar.

vii.- Tamizar por malla #30 el lubricante y el deslizante

viii.- Adicionar vii a vi y mezclar.

ix.- Caracterizar el granulado

x.- Tabletear con las siguientes características

- Tabletas redondas ranuradas

- Peso 700 mg +/- 5%

- Dureza 6-8 kg

xi.- Realizar prueba de disolución

3. Tercera Etapa

Tiene como propósito el mejorar las propiedades reológicas de la mezcla de polvos de la formulación propuesta.

Formulación para tabletas de 500 mg con un contenido de 200 mg de Albendazol.

Formulación IV	% Contenido
Albendazol	40.00
Agente tensoactivo	1.00
Desintegrante	5.00
Lubricante	0.75
Aglutinante	X
Diluyente#2	cbp 100%

Agua cbp preparar una solución aglutinante a la concentración deseada.

Para seleccionar la concentración adecuada de aglutinante se realizó la siguiente matriz.

MATRIZ EMPLEADA PARA SELECCIONAR % DE AGLUTINANTE

% de	10	12
aglutinante (X)		
%Q	-	-
%F	-	-

%F= % friabilidad

Realizar las actividades correspondientes a los incisos a y b de la formulación I.

c. Manufactura de formulación IV

- i.- Verificar la limpieza y el orden del cubículo y equipo.
- ii.- Identificar cubículo.
- iv.- Tamizar el Albendazol por malla #20
- iv.- Tamizar por malla # 30 el tensoactivo el diluyente #2 y un 50% de desintegrante.
- v.- Adicionar 3 a 4 y mezclar.
- vi.- Preparar la solución aglutinante a la concentración deseada.
- vii.- Con la solución aglutinante granular v

viii.-Una vez obtenido el granulado tamizarlo por malla #10, ponerlo en la estufa a secar a una temperatura de 45-50°C, el tiempo que sea necesario.

ix.- Una vez seco el granulado tamizarlo por malla #16.

x.- Tamizar por malla #30 el 50% restante de desintegrante.

xi.- Adicionar 10 a 9 y mezclar.

xii.-Tamizar por malla # 30 el lubricante.

xiii.-Adicionar 12 a 11 y mezclar

xiv.- Caracterizar el granulado.

xv.- Tabletear con las siguientes características.

- tabletas redondas ranuradas.
- Peso 500 mg +/- 5%
- Dureza 6-8 kg
- Realizar la prueba de disolución

4. Cuarta Etapa

Tiene como propósito seleccionar y proponer la formulación ideal la cual debe cumplir las especificaciones iniciales, así como la optimización del procedimiento de manufactura.

Formulación para tabletas de 350 mg con un contenido de 200 mg de Albendazol.

Componentes	%
Albendazol	57.14
Agente Tensoactivo	1.00
Diluyente	30.11
Desintegrante	5.00
Aglutinante	6.00
Deslizante	0.75

H₂O cbp preparar una solución aglutinante al 12%

Realizar las actividades correspondientes al inciso a y b de la formulación I.

c. Manufactura de formulación V

Seguir el mismo procedimiento que el empleado en el inciso c correspondiente a la formulación I hasta el paso número iv.

xv.- Tabletear con las siguientes características

- Tabletas redondas ranuradas.
- Peso 350 mg +/- 5%
- Dureza de 7-9 Kg

xvi.-Realizar la prueba de disolución.

IV. METODO ANALITICO

A. Material y equipo

- | | |
|-------------------------|----------|
| - Matraces volumétricos | 50 ml. |
| - Matraces volumétricos | 100 ml. |
| - Matraces volumétricos | 200 ml. |
| - Matraces volumétricos | 1000 ml. |
| - Matraces erlenmeyer | 7000 ml. |
| - Pipetas volumétricas | 2 ml. |
| - Pipetas graduadas | 10 ml. |

- Mortero de porcelana con pistilo
- Embudo de filtración rápida
- Papel Whatman No. 41.
- Equipo de ultrasonido.
- Balanza analítica.
- Disolutor de paletas Erweka DT6 y disolutor Elécsa Modelo DIE25-250
- Espectrofotómetro.

Reactivos

- Albendazol de pureza conocida.
- Solución de ácido clorhídrico 0.3% m/v.
- Solución de NaOH 0.1N
- Solución de ácido clorhídrico al 2% v/v en metanol.

B. Valoración

Preparación de la solución de referencia: Pesar una cantidad de Albendazol de pureza conocida equivalente a 22 mg de Albendazol y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con la solución de 2% HCl en metanol, aforar con la solución de NaOH

0.1N y mezclar, transferir una alícuota de 2 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con la solución de NaOH 0.1N, mezclar.

Preparación de la muestra: Pesar y moler 20 tabletas de Albendazol, pesar una cantidad equivalente a 22 mg de Albendazol y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml disolver con la solución al 2% HCl en metanol, aforar con la solución de NaOH 0.1N y mezclar, transferir una alícuota de 2 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con la solución 0.1N, mezclar

Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la solución de la muestra, a las longitudes de onda de máxima absorbancia de 308 nm y de 350 nm utilizar celdas de 1 cm y la solución de NaOH 0.1N como blanco de ajuste.

C. Disolución

Condiciones:

Medio.....900 ml de HCL 0.3%*m/v*

Aparatotipo 2 USP XXII, paletas.

Temperatura.....37 °C

Velocidad.....50 rpm

Tiempo.....30 min.

Procedimiento:

Colocar una tableta en cada uno de los vasos con 900 ml de la solución de HCl 0.3% *m/v* como medio de disolución, accionarlo a 50 rps durante 30 min, filtrar inmediatamente una porción de esta solución.

Transferir una alícuota de 2 ml de filtrado a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con la solución de NaOH 0.1N y mezclar.

Preparación del estándar según la metodología descrita en el punto

B.

Calcular el porcentaje de Albendazol disuelto, por medio de la siguiente formula:

$$\frac{C \cdot [(Au_{308} - Au_{350}) / (As_{308} - As_{350})] \cdot FD \cdot x \cdot 100}{\text{Peso de la muestra (mg)}} = \% \text{ Disuelto}$$

Límite de la disolución 75% +/- 5%

C= Concentración de miligramos por mililitro de la preparación de referencia (aprox. 8.8mcg/ml)

Au= Absorbancia obtenida con la solución de la muestra a la longitud de onda correspondiente.

As= Absorbancia obtenida con la preparación de referencia a la longitud de onda correspondiente,

FD= Factor de dilución.

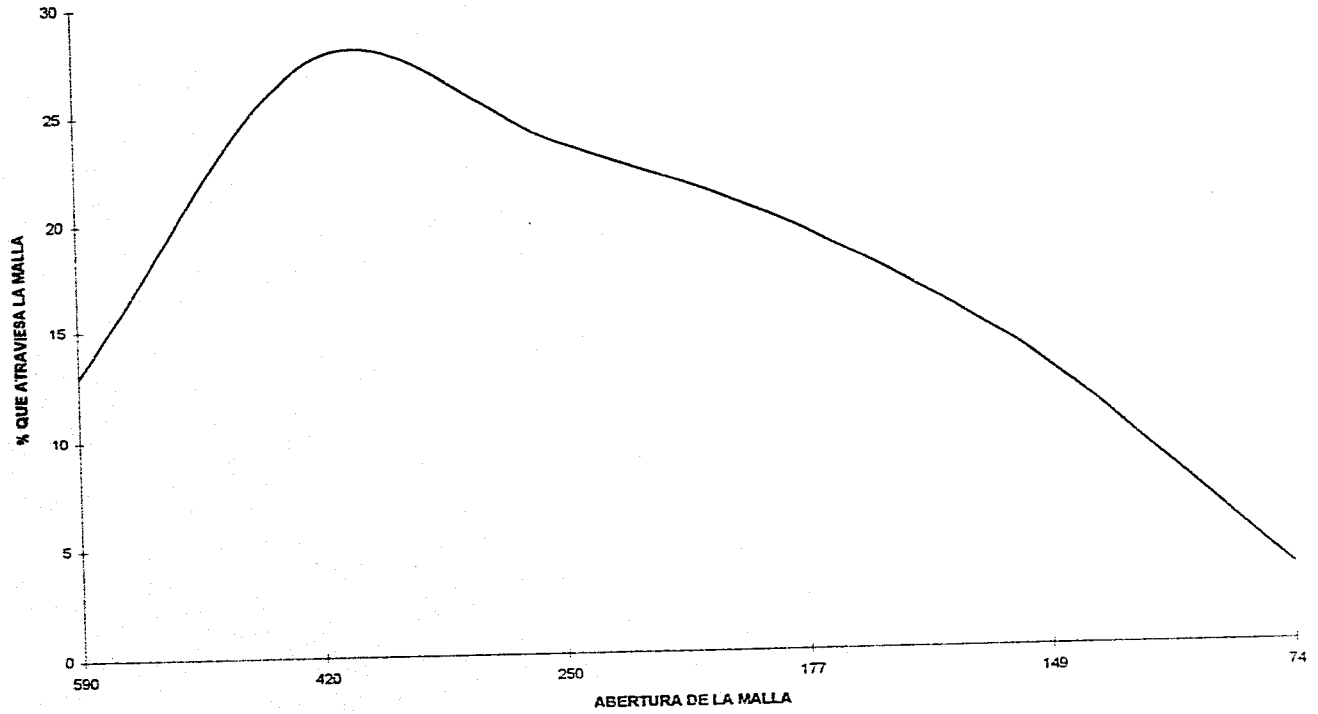
V RESULTADOS.

A. Caracterización reológica del polvo

- Densidad aparente $D_a=0.262$
- Densidad compactada $D_c=0.422$
- % de compresión $\%C=45.09$
- Velocidad de flujo No fluye
- Distribución del tamaño de partícula

#malla	% que atraviesa la malla	% acumulado
590	12.94	12.94
420	27.64	40.58
250	23.52	64.1
177	19.40	83.5
149	12.90	96.4
74	3.50	100

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA



B. Degradación del principio activo.

Tabla 1

		Muestra	No de manchas observadas	<i>rf</i>
Cromatoplaca 1	1	Ref. de ABZ	1	0.8
	2	ABZ+agua+Luz	1	0.8
Cromatoplaca 2	3	Ref. de ABZ	1	0.8
	4	ABZ+NaOH	2	0.89 0.8
Cromatoplaca 3	5	Ref. de ABZ	1	0.8
	6	ABZ+HCl	1	0.8
Cromatoplaca 4	7	Ref de ABZ	1	0.8
	8	ABZ+agua	1	0.8

El *rf* de 0.8 corresponde al Albendazol (ABZ) los demás *rf* son productos de degradación y no fueron identificados por falta de estándares de referencia.

C. Compatibilidad del Principio Activo-Excipientes

TABLA 2 3er Día

Muestra	No de Manchas observadas	<i>rf</i>	Intensidad
Ref de ABZ	1	0.85	Igual al estándar
Diluyente #1	1	0.85	Igual al estándar
Diluyente #2	1	0.85	Igual al estándar
Agente Tensoactivo	1	0.85	Igual al estándar
Desintegrante	1	0.85	Igual al estándar
Deslizante	1	0.85	Igual al estándar
Lubricante	1	0.85	Igual al estándar
Aglutinante	1	0.85	Igual al estándar

Tabla 3 9o Día.

Muestra	No de manchas observadas	<i>rf</i>	Intensidad
Ref. de ABZ	1	0.8	Igual al estándar
Diluyente #1	1	0.8	Igual al estándar
Diluyente #2	1	0.8	Igual al estándar
Agente Tensoactivo	1	0.8	Igual al estándar
Desintegrante	1	0.8	Igual al estándar
Deslizante	1	0.8	Igual al estándar
Lubricante	1	0.8	Igual al estándar
Aglutinante	1	0.8	Igual al estándar

Tabla 4 15 Días

Muestra	No de Manchas observadas	rf.	Intensidad
Ref. de ABZ	1	0.87	Igual al estándar
Diluyente #1	1	0.87	Igual al estándar
Diluyente#2	1	0.87	Igual al estándar
Agente Tensoactivo	1	0.87	Igual al estándar
Desintegrante	1	0.87	Igual al estándar
Deslizante	1	0.87	Igual al estándar
Lubricante	1	0.87	Igual al estándar
Aglutinante	1	0.87	Igual al estándar

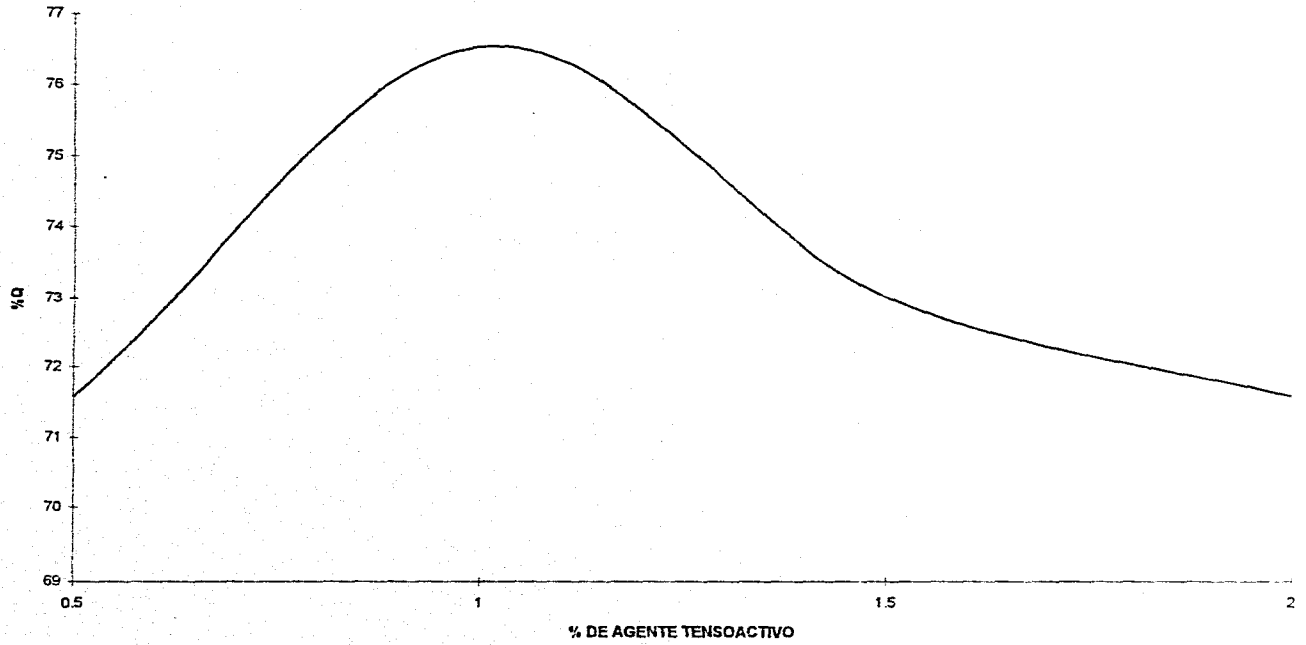
D. Evaluación de las formulaciones

La variable de respuesta medida en todas las formulaciones propuestas es el % de Albendazol disuelto a los 30 minutos, el cual, de acuerdo con las especificaciones oficiales es de 75% +5% (% Q=80%)

1. Resultados de primera etapa

% de Agente tensoactivo	0.5	1.0	1.5	2.0
% Q	71.58	76.82	73	71.58

%Q vs % DE AGENTE TENSOACTIVO



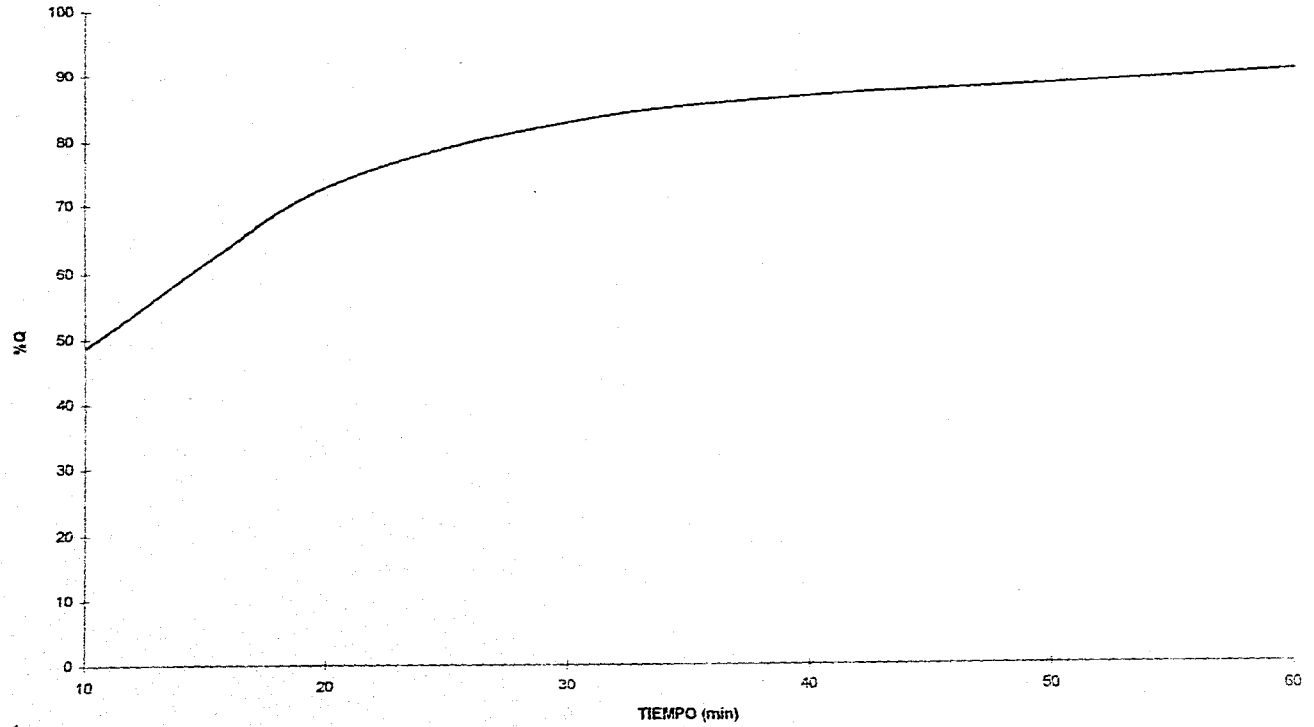
2. Resultados de la segunda Etapa

	Formulación I	Formulación II
dc	0.585	0.685
da	0.402	0.417
% C	31.28	38.0
% Q	76.65	88.9

Perfil de disolución de la formulación II

Tiempo (min.)	% Q
10	48.48
20	72.76
30	82.75
40	86.88
50	88.78
60	90.85

PERFIL DE DISOLUCION QUE PRESENTA LA FORMULACION II



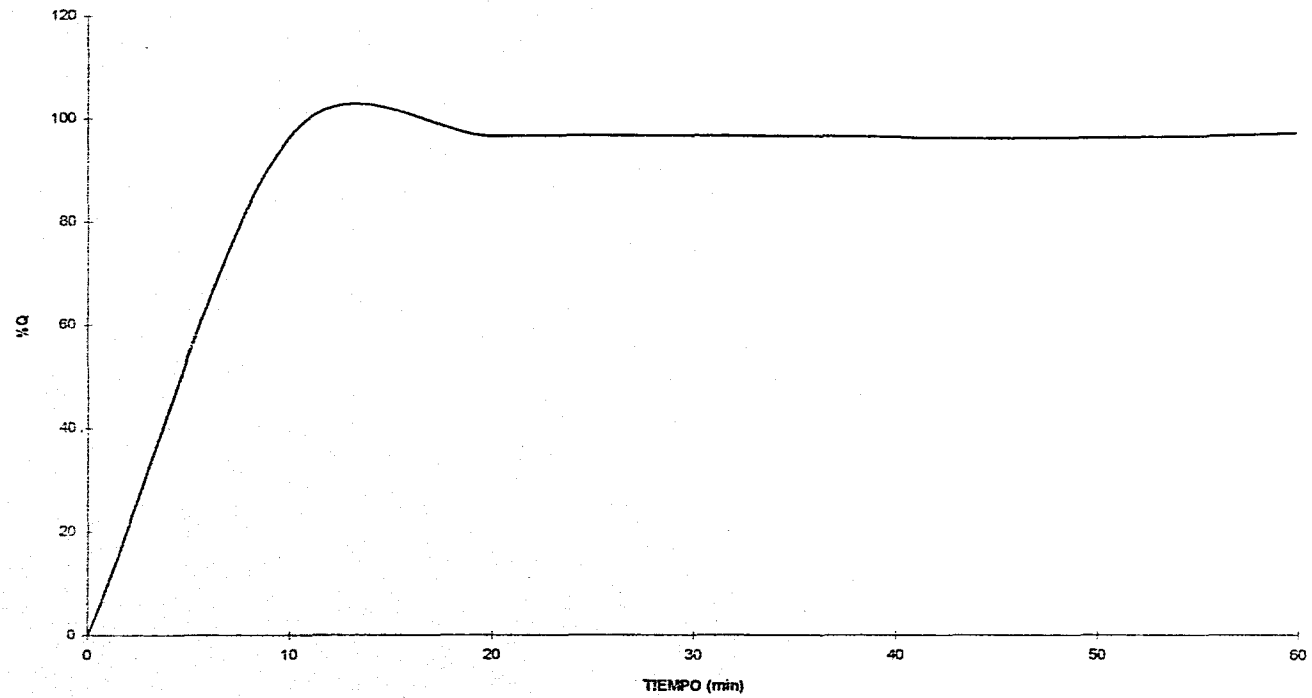
3. Resultados de la tercera Etapa.

Concentración de la Solución	10 %	12 %
Aglutinante		
% Q a los 30 minutos	98.35	98
% de Friabilidad	1.471	0.88
dc.	0.512	0.5940
da	0.5453	0.5040
% C	14.75	14.994

Perfil de Disolución de Tabletas Obtenidas Empleando La
Formulación Con Solución Aglutinante Al 12%

Tiempo (min)	% Q
10	96.77
20	96.86
30	96.76
40	96.78
50	96.58
60	97.41

**PERFIL DE DISOLUCION QUE PRESENTAN LAS TABLETAS OBTENIDAS EMPLEANDO SOLUCION
AGLUTINANTE AL 12%**



4. Resultados de Cuarta Etapa

da	0.466
dc	0.5825
% C	20
Velocidad de Flujo (mg/seg)	36.11
Angulo de Reposo	8.66
% Q 30 min	99.86
Valoración (mg ABZ/Tableta)	193.02
Tiempo de Desintegración (min.)	2.53
% Friabilidad	0.87

VI. OBSERVACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

- El Albendazol tiene la característica de ser un polvo color blanco, el cual presenta un ángulo de reposo de $43^{\circ} 03'$, ésto nos indica que tiene un flujo pésimo, confirmándose al obtener el valor de %C igual a 45.9% el cual es indicador de un flujo muy malo. Presenta una distribución de tamaño de partícula cargada a la izquierda y por la malla #40 atraviesa una mayor cantidad del polvo.
- Como se puede observar en la tabla 1 el ABZ sufre degradación química en medio alcalino, presentando dos manchas al revelar la placa , una de las manchas corresponde a la referencia de ABZ y la otra que no se puede identificar por falta de estándares. El ABZ no sufre degradación en medio ácido y en presencia de agua , pero cambia sus características físicas en presencia de agua y luz cambiando de color blanco a un color grisáceo.

- El ABZ presenta compatibilidad con los excipientes propuestos para la formulación, como se puede observar en las tablas 2, 3 y 4 al realizar la cromatoplaaca correspondiente se visualiza una sola mancha para todos los casos, dicha mancha presenta un valor de r_f correspondiente al estándar de ABZ.
- Se determinó la concentración optima de Agente Tensoactivo la cual fue la empleada al 1% presentando un % Q de 76.82 ya que por debajo de esta concentración la disolución disminuye debido a que la concentración no es la ideal para aumentar la disolución del ABZ, por arriba de la concentración del 1 %, el valor de la disolución comienza a disminuir esto se debe quizá a que se alcanza la concentración micelar crítica impidiéndose de esta manera la interacción entre el Agua y el ABZ.
- En la etapa #2 se proponen dos formulaciones II y III, la primera presenta un % C de 31.28 y la segunda % C de 38 lo cual nos indica que el flujo de los polvos es muy pobre en ambas formulaciones, lo cual trae como consecuencia la obtención de

tabletas con gran variación en el peso y de dureza, y puede traer problemas también en la máquina al comprimir. Sin embargo la formulación II presenta un valor de % Q menor al de la formulación III, siendo % Q=76 y % Q=88.9 respectivamente, presentando el último un valor aceptable para nuestros intereses.

- La formulación III presenta un valor de % Q mayor que II debido al empleo en la formulación de un excipiente muy soluble en agua el cual ayuda a que se humecte de una manera mas rápida el ABZ. Se realizó un perfil de disolución empleando las tabletas obtenidas por la formulación III y se puede observar que la disolución del ABZ va en incremento conforme avanza el tiempo obteniéndose un valor de % Q superior a 80 a los 30 min. y a los 60 min presenta un valor de % Q=90.85, siendo esto indicativo de que se está logrando incorporar el Agente Tensoactivo a la superficie de las partículas de ABZ además de indicarnos que no se está llegando a la concentración micelar crítica.

- En la etapa #3 se propone una formulación para tabletas de 500 mg con un contenido de 200 mg de ABZ. En esta formulación se elimina el diluyente #1 y se incorpora a la formulación el diluyente #2 el cual tiene la característica de ser muy soluble en agua. Para mejorar las propiedades reológicas de la mezcla de polvo, incrementar la solubilidad del ABZ se inclina por el empleo de una solución aglutinante, para esto se realiza una matriz en donde se propone utilizar la solución aglutinante preparada a una concentración del 10 % y 12 %, en ambos casos el granulado presenta buenas propiedades reológicas y un valor de % Q aceptable para nuestros intereses, sin embargo las tabletas que se obtuvieron empleando la solución aglutinante al 10 % presentan un valor de % F mayor a 1 y las obtenidas empleando la solución aglutinante preparada al 12% presentan un valor de %F menor al 1. Durante el proceso de manufactura, se realizó un perfil de disolución para tabletas obtenidas, empleando la solución aglutinante al 12 % y se observa que a los 10 min presenta un valor de % Q correspondiente a 96.77 indicándonos que la prueba de disolución esta siendo aprobada con un valor

superior al indicado antes del tiempo esperado, esto es debido quizás a que durante el procedimiento de manufactura se incorpora el 50 % de desintegrante intragranular y la proporción restante se incorpora extragranularmente y de esta manera se logra una rápida desintegración de la tableta. Además podemos considerar que al granular la mezcla de polvos en donde va incluido el Agente Tensoactivo este último entra en solución y es incorporado a las partículas de ABZ cubriéndole una mayor área de su partícula.

- En la etapa #4 se logra la optimización de la formulación propuesta en la etapa #3 , en donde se logran obtener tabletas de 350 mg con un contenido de 200 mg de ABZ, la cual presenta un % C de 20 el cual nos indica que presenta un flujo regular, además de presentar un ángulo de reposo con un valor de 8.66 grados siendo indicativo de un flujo excelente, El valor de la valoración es de 193.02 mgABZ/tableta el cual cae dentro de los límites, las tabletas obtenidas presentan un valor de friabilidad menor al 1% y su tiempo de desintegración es de 3 min 30 seg.

La variable de respuesta más importante para el desarrollo de la formulación presenta un valor de % Q del 99.85 a los 30 min cumpliendo de esta manera con las especificaciones requeridas.

VII CONCLUSIONES

- El Agente Tensoactivo no se logra incorporar a las partículas de ABZ realizando un mezclado simple
- Se incorporar el Agente Tensoactivo al ABZ al ser micronizados juntos.
- Se obtiene un mejor resultado de % Q al micronizar el ABZ, el Agente tensoactivo y un excipiente muy soluble en agua
- El Agente Tensoactivo tiene un mejor efecto al ser incorporado a la formulación en solución que al ser empleado en forma de seca.
- El Agente Tensoactivo disminuye las interacciones F-F y W-W incrementando las interacciones de F-W.

- Se logró obtener tabletas de ABZ que cumplen con las especificaciones requeridas.
- Es importante conocer los factores que causan un fenómeno para poder entender y plantear el verdadero problema y así atacarlo de fondo.
- Es importante establecer una metodología de trabajo para cubrir el objetivo en el menor tiempo posible (optimización de tiempo).
- La investigación bibliográfica aporta mucho y da bases al iniciar el diseño de la parte experimental.
- Es importante establecer parámetros de respuesta y establecer la forma de evaluarlos.
- El trabajo del químico de formulaciones es muy importante ya que este debe de trabajar responsablemente pensando en el beneficio o aportaciones tanto a sus compañeros de trabajo

como el impacto que pueda tener en la salud y bienestar de los consumidores.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Budavari Susan. Editor **The Merck Index** 11th Ed Merck and Co Inc, Rahway. N.J, USA (5455), 1986.

- 2.- Reynolds James E.F. Editor **Martindale The Extra Pharmacopea** 30th Ed. The Pharmaceutical Press London UK;1993.

- 3.- Castillo R. **Estudio sobre la síntesis de Albendazol** Revista de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 23 No.6, Febrero-Marzo 1993.

- 4.- Hilton Jame e and Summers MP. **The effect of wetting agents on the dissolution of indomethacin solid dispersion system** International journal of pharnaceutics, 31 (1986) 157-164.

5.- Jung H, C. Espinosa y O. Abundis, **Desarrollo de un método para estudios de disolución intrínseca** Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas Vol 20/No5 Diciembre-Enero 1990.

6.- Heng W S Paul, Wan S.C Lucy and Ang. S.H Teresa **Rules of surfactant on Drug Release from Tablets** .Drug Develop and industrial Pharmacy, 16 (6), 951-962 (1990).

7.- Anil K, Singla and Torun Vijan. **Dissolution of sulphamethoxazole from polyethylenglicols and polyvinilpirrolidone solid dispersions** Drug Development and Industrial Pharmacy, 16(5) 875-882 (1990).

8.- Roos. M.N. **The Molecular Natura of Benzimidazole Resistance in Helminths** Parasitology Today, vol , No.4, 1990.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

9.- Waller. P.J. **Resistance in Nematode Parasites of livestock to the Benzimidazole Anthelmintics** Parasitology Today, vol 6, No4, 1990.

10.- Cambell W.C. **Benzimidazoles Veterinary Uses** Parasitology Today, vol 6. No.4, 1990.

11.- Cook. GC **Use of Benzimidazole Chemotherapy in Human Helminthiases: Indications and Efficacy** Parasitology Today, vol 6, No 4, 1990.

12.- Markus John R and O'Ranger John. **Animal Drugs. Regulatory Analytical Methods: Journal of AOAC International** vol. 75, No.6 1992.

13.- Del Estal J.L., Alvarez A. I., Villaverde C. and Prieto J.G. **Comparative effects of anionics, natural bile acid surfactants**

and mixed micelles on the intestinal absorption of anthelmintic albendazole. International Journal of Pharmaceutics, 91 (1993) 105-109.

14. Markus. Jonh **Method. Liquid Chromatographic/fluorescence Quantitative Determination of Albendazole Residues in Cattle liver.** Journal of AOAC International vol. 75, No 6, 1992.

15.- Weerasinghe. Chandralal A **Aquatic Photodegradation of ABZ and its major Metabolites I** J. Agric Food Chem, 1992, 40, 1413-1418.

16.- Weerasinghe Chandralal A. **Aquatic Photodegradation of ABZ and its major Metabolites II** J. Agric Food Chem, 1992, 40, 1419-1421.

17.- Gallier P., Alvinerie M. **Simultaneous Pharmacokinetic Modeling of a Drug and Two Metabolites: Application to ABZ in Sheep**

18.- Townsend L.B. and Wise. D. S. **The Synthesis and Chemistry of Contain Anthelmintic Benzimidazoles** Parasitology Today, vol 6, No 4, 1990.

19.- Lacey. E. **Mode of action of Benzimidaizoles.** Parasitology Today, vol.6, No.4, 1990.

20.- Villafuerte-Robles. L. **Compactibility of the microcrystalline cellulose102-Calcium phosphate Dihydrate System.** J. Pharm. Belg; 1996, 51, 1, 19-22.

21.- Medina Q;C-Villafuerte R; L. **Efecto de tensoactivos sobre la velocidad de disolución y compactabilidad de tabletas de**

tolbutamida. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas; Vol.
21, No. 6, Febrero-Marzo 1991.

22.- Yalkowsky H. S. **Techniques of Solubillzation of Drug.** Edit
the Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan.

En ese momento solo tenía ganas de correr . . .