



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**ESTUDIO IN VITRO E IN VIVO DE FORMULACIONES CONTENIENDO ALBENDAZOL- β -
CICLODEXTRINAS Y PROMOTORES DE LA ABSORCIÓN**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. MARIA DOLORES CENTEOTL CASTILLO MONTIEL



TUTOR: DRA. HELGI JUNG COOK

AÑO: 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Quiero expresar mi agradecimiento

A mi Directora de Tesis, Dra. Helgi Jung Cook por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo.

A mis Padres: Luciano y Margarita por su cariño, comprensión y por brindarme un hogar cálido y enseñarme que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr objetivos.

A mis hermanos: Ahui, Erandi, Tania y Emiliano por su apoyo incondicional y por enseñarme a enfrentar los obstáculos con alegría.

A mis tías por acompañarme en todos los momentos importantes.

A todos aquellos que me apoyaron durante el transcurso de esta etapa.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la oportunidad de estudiar.

A la Facultad de Química y al Laboratorio de Biofarmacia.

Este trabajo se desarrollo en el Edificio E de la Facultad de Química laboratorio 112 y en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, laboratorio de Neuropsicofarmacología.

ÍNDICE GENERAL

	Página
Índice de tablas	I
Índice de figuras	II
RESUMEN	III
INTRODUCCIÓN	1
1. ANTECEDENTES	2
1.1 Epidemiología de las enfermedades parasitarias	2
1.2 Neurocisticercosis	2
1.2.1 Tratamiento de la neurocisticercosis	4
1.2.2 Albendazol	5
1.2.2.1 Mecanismo de acción	6
1.2.2.2 Propiedades farmacocinéticas y biodisponibilidad	7
1.2.3 Formulaciones con albendazol	9
1.3 Ciclodextrinas	9
1.3.1 Descubrimiento de ciclodextrinas	9
1.3.2 Características generales de CDs	10
1.3.3 Nomenclatura de ciclodextrinas	11
1.3.4 Propiedades fisicoquímicas de ciclodextrinas	12
1.3.5 Solubilidad de CDs	13
1.3.6 Aplicaciones de CDs	13
1.3.7 Complejos de inclusión con CDs	14
1.3.8 Efecto de polímero hidrosoluble al complejo (fármaco-CD)	15
2. OBJETIVOS	16
3. PARTE EXPERIMENTAL	17
3.1 Formulaciones estudiadas	17
3.2 Estudios de Disolución en las formulaciones conteniendo Albendazol	17
3.2.1 Reactivos y equipo	17
3.2.2 Estudios de disolución	18
3.2.2.1 Preparación del medio de disolución	18
3.2.2.2 Preparación de solución estándar	18
3.2.2.3 Preparación de la curva de calibración	18
3.2.2.4 Validación del método analítico para cuantificar Albendazol	19
3.2.2.5 Estudio de perfiles de disolución	21
3.2.2.6 Procedimiento para determinar el mejor modelo de ajuste de los perfiles de disolución	22
3.3 Estudios de biodisponibilidad de las diferentes formulaciones conteniendo ABZ	23
3.3.1 Reactivos, material y equipo	23
3.3.2 Preparación de soluciones	24
3.3.2.1 Preparación de ácido fórmico	24
3.3.2.2 Preparación de la solución de extracción éter/diclorometano/cloroformo (60:30:10; v/v)	24

3.3.2.3 Preparación de soluciones stock	24
3.3.2.4 Preparación de las soluciones estándar	25
3.3.2.5 Preparación de soluciones de trabajo	25
3.3.3 Método Analítico	27
3.3.3.1 Validación del método analítico	28
3.3.4 Estudios de biodisponibilidad de los complejos conteniendo Albendazol	30
3.3.4.1 Estudio de farmacocinética en conejos.	30
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS	
4.1 Estudio de perfiles de disolución	34
4.1.1 Disolución de formulaciones ternarias	36
4.1.1.1. Cinética de disolución de las formulaciones	
4.2 Estudios de biodisponibilidad de las formulaciones	40
4.2.1 Validación del método analítico	40
4.2.1.1 Linealidad	40
4.2.1.2 Precisión (repetibilidad y reproducibilidad)	43
4.2.1.3 Exactitud del método	45
4.2.2 Análisis farmacocinético de ABZSO	44
5. CONCLUSIONES	54
6. BIBLIOGRAFIA	55
7. APENDICE	60
7.1 A. Concentraciones plasmáticas en ng/mL del ABZSO a los diferentes tiempos de muestreo encontrados en conejos del grupo 1. Con administración de Zentel.	60
7.2 B. Concentraciones plasmáticas en ng/mL del ABZSO a los diferentes tiempos de muestreo encontrados en conejos del grupo 1. Con administración de ABZ-βCD+5%PVP	60
7.3 C. Concentraciones plasmáticas en ng/mL del ABZSO a los diferentes tiempos de muestreo encontrados en conejos del grupo 2. Con administración de Zentel.	61
7.4 D. Concentraciones plasmáticas en ng/mL del ABZSO a los diferentes tiempos de muestreo encontrados en conejos del grupo 2. Con administración de ABZ-βCD+5%PEC	61

INTRODUCCIÓN

La Neurocisticercosis (NCC) se presenta cuando la forma larvaria de la *Taenia Solium*, se localiza en el sistema nervioso central. Esta enfermedad es prevalente en la mayoría de los países en vías de desarrollo.

Estudios epidemiológicos en México muestran una alta incidencia de NCC en ciertas regiones del país. Presentando también una tasa alta de mortalidad y morbilidad en pacientes.^{1,2,3}

El fármaco de elección para el tratamiento de la neurocisticercosis es el Albendazol (ABZ), sin embargo, este fármaco presenta baja solubilidad en fluidos gastrointestinales, lo cual da lugar a una baja biodisponibilidad, por lo que para mejorar su solubilidad se han elaborado una serie de formulaciones, entre ellas: se ha formulado el ABZ en suspensiones, en las cuales se manipula el pH, de tal manera que una cantidad de albendazol permanezca estable en el lugar de su absorción aumentando su biodisponibilidad.⁴ Recientemente se ha probado la viabilidad de formular nanosuspensiones de Albendazol donde se favorezca una mejor dispersión acuosa.⁵ Así mismo se han utilizado microesferas como sistemas acarreadores que aumentan la cantidad del fármaco en el sitio de absorción.⁶

Las formulaciones con ciclodextrinas (CDs) se han usado para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas, debido a la capacidad de formar complejos de inclusión, mejorando en muchas ocasiones las propiedades fisicoquímicas de moléculas de interés farmacológico, entre ellas el ABZ.

En el presente trabajo se evaluó la disolución y biodisponibilidad de formulaciones de ABZ con β -ciclodextrina (1:1) más un polímero hidrosoluble (5%PVP y/o 5%PEC), y con ello determinar si la solubilidad del ABZ se incrementa y se favorece la biodisponibilidad del fármaco.

1. ANTECEDENTES

1.1 . Epidemiología de las enfermedades parasitarias

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades parasitarias representan un problema de salud pública. Se estima que de la población mundial actual de 6,739 millones de personas, más de la mitad está parasitada, de las cuales, cerca de 450 millones se enferma como resultado de estas infecciones.⁷

Entre las infecciones más comunes en el mundo Figuran la ascariosis, la uncinariosis y la trichuriasis. Aunque la mortalidad ocasionada por estas infecciones es relativamente baja, las complicaciones no son raras y frecuentemente requieren atención hospitalaria. En México, las parasitosis han sido la quinta causa de consulta en el Instituto Mexicano del Seguro Social, y la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud reporta dentro de las 20 principales causas de morbilidad general a cuatro diferentes tipos de helmintiosis.⁸

A nivel sistémico, las principales enfermedades parasitarias son: fasciolosis, triquinelosis, esquistosomosis, hidatidosis y neurocisticercosis.

1.2. Neurocisticercosis

La neurocisticercosis (NCC) es la infección parasitaria más común del sistema nervioso central y es causada por la larva del cestodo: *Taenia solium*, principalmente adquirida por la ingesta de alimentos contaminados.^{9,10}

1. ANTECEDENTES

En México, estudios epidemiológicos realizados en medio rural (Estados de Morelos y Puebla) mostraron una prevalencia superior al 9% tomando como criterio diagnóstico los resultados de tomografías computarizadas.^{1,2} Así mismo, estudios de prevalencia hospitalaria mostraron que entre 1995 y 2001, en el Instituto Nacional de Neurología de México, la neurocisticercosis fue la novena causa de mortalidad hospitalaria y la quinta causa de morbilidad hospitalaria.^{3,11,12}

Estos datos muestran que a pesar de los adelantos realizados en las últimas 3 décadas, tanto a nivel diagnóstico, del tratamiento y de la prevención, la morbimortalidad sigue siendo alta.^{1,2}

Uno de los factores probablemente involucrado en la persistencia de la endemia es la gran heterogeneidad que caracteriza la NCC y que dificulta su diagnóstico. Más del 50% de los casos son aparentemente asintomáticos, y en los pacientes sintomáticos se presenta una gran variabilidad de síntomas, desde simple cefalea hasta cuadros severos con hipertensión intracerebral.^{10,13}

Los síntomas de la cisticercosis son causados por el efecto de masa o por el bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo, pero la mayoría de los síntomas de la neurocisticercosis están directamente asociados al proceso de inflamación. Clínicamente, son manifestaciones relacionadas con las diferencias individuales en el número, tamaño y topografía de las lesiones. Las crisis epilépticas representan la principal manifestación de la neurocisticercosis.^{13,14}

1. ANTECEDENTES

1.2.1. Tratamiento de la neurocisticercosis

El tratamiento de la neurocisticercosis radica básicamente en 2 fármacos el Prazicuantel y el Albendazol. Por su bajo costo, mayor permeabilidad hacia la barrera hematoencefálica y no interacción con corticoesteroides, el Albendazol es el fármaco de elección (15 a 30 mg/kg/día durante 8 días), quedando como alternativa secundaria el prazicuantel.^{14,15}

Así mismo, estudios comparativos han demostrado una mejor efectividad clínica del Albendazol en relación al prazicuantel. Este fármaco muestra un mayor porcentaje de destrucción de quistes parenquimatosos y subaracnoideos.^{15,16}

A pesar de lo anteriormente mencionado, estudios realizados en nuestro país han demostrado que la eficacia del tratamiento con albendazol es variable (80%). Para aumentar la eficacia del tratamiento en algunos casos se ha modificado el régimen terapéutico empleando dosis más elevadas (30 mg/kg/día), o se someten a ciclos repetidos del tratamiento, pero aún así existen casos en los que se presenta una pobre respuesta al tratamiento.¹⁷

Estas diferencias pueden estar relacionadas con la baja solubilidad de Albendazol, lo cual da lugar a una biodisponibilidad baja y altamente variable.¹⁸

1.2.2. Albendazol

El Albendazol es un antihelmíntico de amplio espectro. Pertenece al grupo de los bencimidazoles (BZD). Su interés para la medicina humana inicia en 1979, y en 1987 se demostró su efectividad en el tratamiento de la NCC.¹⁹

El Albendazol ($C_{12}H_{15}N_3O_2S$): *N*-[5-(Propiltio)-1*H*-benzimidazol-2-il] carbamato de metilo (ABZ). (Figura 1), es un polvo blanco, inodoro de masa molecular de 265.34 g/mol.

Es una base débil con un $pK_a = 7.5$.^{15,20}

Es soluble en dimetilsulfóxido (DMSO), ácidos fuertes y bases fuertes. Es ligeramente soluble en metanol, cloroformo, acetato de etilo y acetonitrilo. El ABZ es prácticamente insoluble en el agua.

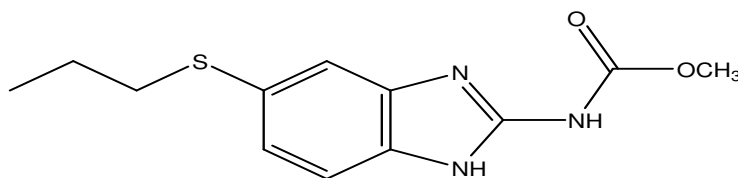


Figura 1. Estructura química del Albendazol.

1.2.2.1. Mecanismo de acción

El ABZ, así como el sulfóxido de albendazol (ABZSO) y otros derivados de benzimidazoles actúan sobre los parásitos a través de dos mecanismos: Inhibiendo el metabolismo energético del parásito e inhibiendo la polimerización de la tubulina.²¹

- Inhibición del Metabolismo energético

Estudios han demostrado que el ABZ inhibe el metabolismo energético gracias a su capacidad de actuar sobre los sistemas enzimáticos tales como fumarato reductasa, malato deshidrogenasa, succinato deshidrogenasa. Esta interferencia provoca una disminución en la disponibilidad de la energía necesaria para el funcionamiento normal de los órganos vitales de los parásitos, lo cual conduce a un agotamiento de sus fuentes energéticas provocando la muerte.²²

- Inhibición de la polimerización de la tubulina

Los benzimidazoles presentan afinidad por la β tubulina de las células de los parásitos causando alteraciones degenerativas, mediante la inhibición de la polimerización de la tubulina evitando así la formación de microtúbulos evitando la mitosis. Tal inhibición puede producir una desaparición de los microtúbulos citoplasmáticos de los parásitos, causando una interrupción en el transporte de sustancias alimenticias.

1. ANTECEDENTES

Debido a su mecanismo de acción también presentan afinidad por la tubulina de los mamíferos, aunque la afinidad por esta tubulina es menor que la del parásito. Por su mecanismo de acción, que implica una perturbación de la estructura y de la función microtubular durante la división mitótica, puede esperarse un desarrollo de anormalidades embrionarias y fetales cuando se administra a hembras gestantes, ya que en estas fases existe gran cantidad de divisiones mitóticas y migraciones celulares en las que interviene la tubulina como factor principal.^{21,22,23}

1.2.2.2. Propiedades farmacocinéticas y biodisponibilidad

Debido a las características básicas del ABZ, en el estómago se encuentra mayoritariamente en forma ionizada, y por lo tanto es incapaz de atravesar las membranas biológicas, por lo tanto su absorción se da principalmente en el intestino delgado.²⁴

Se ha encontrado que después de su administración por vía oral, el fármaco se absorbe pobremente mediante difusión pasiva, y se cree que ello se debe a su baja solubilidad acuosa. Asimismo, se ha demostrado que la solubilidad es el paso limitante en la absorción del fármaco.¹⁵

Una vez absorbido, el ABZ se metaboliza extensa y rápidamente en el hígado a sulfóxido de albendazol (ABZSO) y posteriormente a sulfona de albendazol (ABZSO₂) Figura 2. Debido a este extenso metabolismo, el ABZ no se detecta en plasma.²⁴

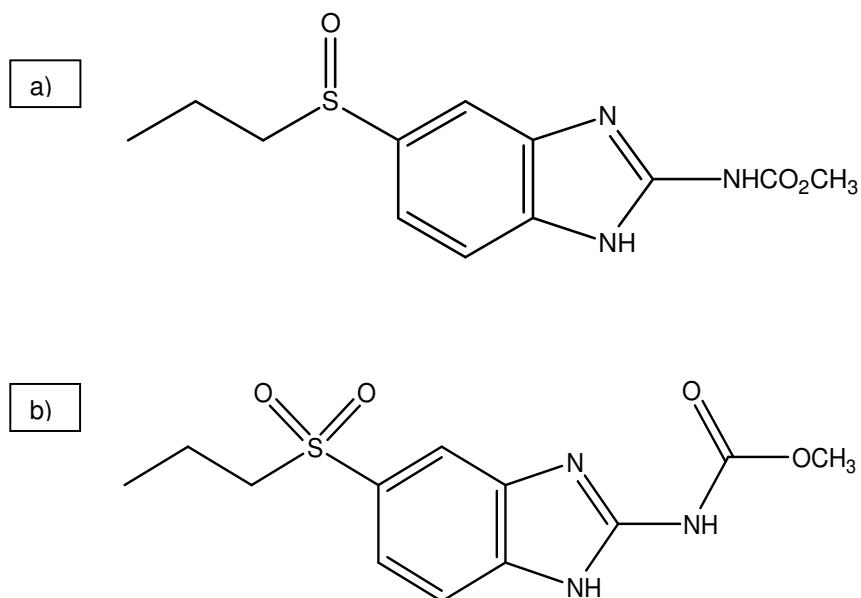


Figura 2. Metabolitos del ABZ: (a) Sulfóxido de albendazol (ABZSO), (b) Sulfona de albendazol (ABZSO₂).

Estudios en humanos han demostrado que la formación de ABZSO está mediada a través de dos sistemas: la flavin monooxigenasa (FMO) y el citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4, el cual contribuye en mayor medida a la formación de este metabolito.¹⁵

EL ABZSO se une en un 62-67% a proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es alto, alcanzando tejidos bien irrigados. La vida media de ABZSO, en el hombre, es de 8-12 h. Su eliminación se lleva cabo en gran parte como metabolitos en la bilis.¹⁸

1.2.3. Formulaciones con albeldazol

El ABZ presenta características de baja solubilidad en medio acuoso, lo cual da lugar a una variación en la biodisponibilidad. Para resolver el problema se han empleado diferentes estrategias, entre ellas el ajuste del pH, síntesis de profármacos, liofilización, uso de tensoactivos, sistemas coloidales y formación de complejos.^{25,26} El ABZ se ha formulado utilizando microesferas como sistemas acarreadores que aumentan la cantidad de fármaco disuelto en el sitio de absorción.⁶

Las ciclodextrinas (CDs), por sus propiedades fisicoquímicas y su capacidad para formar complejos de inclusión que les permiten incrementar la solubilidad acuosa, estabilidad y biodisponibilidad de fármacos poco solubles, también han sido empleadas para elaborar nuevas formulaciones con ABZ.^{27,28}

1.3. Ciclodextrinas

1.3.1. Descubrimiento de ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son frecuentemente consideradas como un nuevo grupo de excipientes farmacéuticos, sin embargo, éstas fueron descubiertas hace más de 100 años.²⁸

1. ANTECEDENTES

La primera patente registrada fue por Freudenberg y colaboradores, quienes identificaron su estructura química y su capacidad para formar complejos en los años 50s.^{27,28}

Sin embargo, fue hasta 1970 cuando se comercializó la primera formulación con ciclodextrina en Japón.²⁹

Actualmente es bien conocido que las ciclodextrinas (CD) son una familia de oligosacáridos cíclicos de glucosa, que resultan de la degradación enzimática del almidón, catalizada por la ciclomaltodextrina glucanotransferasa.^{29,30}

1.3.2. Características generales de CDs

Las CDs están formadas por unidades de D-glucosa unidas mediante enlaces α -1,4-, de modo que forman un hueco a manera de receptáculo en donde se pueden albergar una gran cantidad de moléculas.³¹

Debido a la falta de rotación entre los enlaces que unen las unidades de glucopiranosas, presentan una estructura de cono truncado con un orificio hidrofóbico en el centro y una superficie externa hidrofílica debido a los grupos hidroxilo, mientras que la cavidad central de la molécula de CD está constituida por hidrógenos de los grupos metilo y metileno, así como por oxígenos tipo éter, esto proporciona a la cavidad características de una matriz hidrofóbica en solución acuosa, adecuada para albergar una molécula poco polar, Figura 3.^{29,32,33}

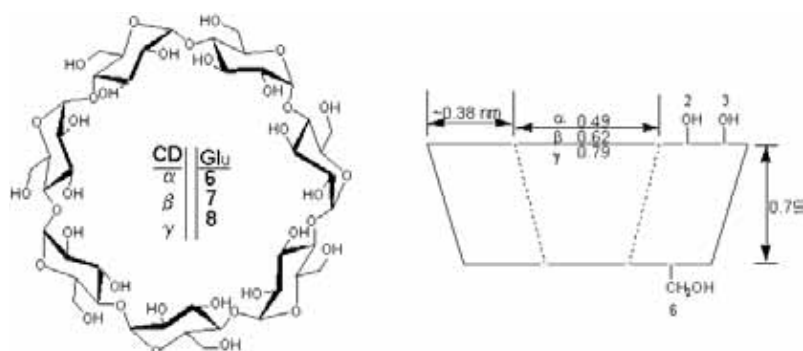


Figura 3. Estructura general de una β-CD.

El metabolismo de las ciclodextrinas naturales sigue la misma ruta de los carbohidratos, siendo los metabolitos primarios de su degradación la glucosa y maltooligosacaridos los que posteriormente son absorbidos. La α-CD y β-CD son resistentes a la degradación ácida estomacal, así como a las enzimas de la saliva, siendo absorbidas desde la parte superior del intestino delgado, mientras que γ-CD es digerida en la parte superior del tracto gastrointestinal por enzimas pancreáticas.³⁴

1.3.3. Nomenclatura de ciclodextrinas

Según el número de unidades de glucosa que forman la ciclodextrina, éstas se nombran con una letra griega diferente, comúnmente llamadas CDs naturales.^{28,35}

α-CD: constituida por 6 moléculas de glucosa

β-CD: constituida por 7 moléculas de glucosa

γ-CD: constituida por 8 moléculas de glucosa

δ-CD: constituida por 9 moléculas de glucosa.

1. ANTECEDENTES

También existen derivados de β -CD a los que se les atribuye una mayor solubilidad en agua, mayor estabilidad y mejores propiedades fisicoquímicas de las CDs de las cuales provienen, algunos ejemplos de estos derivados son.³⁶

HP- β CD Hidroxipropil β -ciclodextrina

HE- β CD Hidroxietyl β -ciclodextrina

1.3.4. Propiedades fisicoquímicas de ciclodextrinas

El tamaño de las CD es muy importante, ya que han sido estudiadas como moléculas acarreadoras; por ejemplo, la cavidad de las α -CD es muy pequeña por lo que es insuficiente para la inclusión de fármacos, las δ -CD forman complejos muy débiles sin en cambio, la β -CD tiene una cavidad de tamaño adecuado que favorece la formación de complejos con una amplia gama de compuestos.²⁹ Algunas otras características de las ciclodextrinas naturales se muestran en la Tabla 1.²⁸

Tabla 1. Características de las principales CDs^{28,29}

Característica	α -CD	β -CD	γ -CD
Diámetro de la cavidad Å	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Masa Molecular (g/mol)	972	1135	1297
Solubilidad (g/100mL)	14.5	1.85	23.2
Número de Glucosas	6	7	8

1.3.5. Solubilidad de CDs

La solubilidad de las CDs se debe a los grupos (OH) presentes en las unidades de glucopiranosas que forman la ciclodextrina, los cuales pueden interactuar con el agua formando enlaces de hidrógeno, sin embargo, estos mismos grupos (OH) son propensos a enlazarse con otro grupo de (OH) adyacente formando un cinturón de enlaces de hidrógeno intramolecular, este tipo de interacciones las puede presentar la β -CD, lo que hace que éstas sean menos solubles que las otras ciclodextrinas naturales.^{28,29,36}

En suma, las CDs proporcionan una cavidad lipofílica con el tamaño adecuado para formar complejos con una gran variedad de moléculas y fármacos. La formación de los complejos se da mediante uniones no-covalentes como fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrofóbicas, estas fuerzas también son responsables de la estabilidad del complejo.^{33,28}

1.3.6. Aplicaciones de CDs

Las CDs son utilizadas en la industria alimenticia, cosmética y otras pero su mayor aplicación es en el área farmacéutica como promotores de la solubilidad de fármacos, por la formación dinámica, no covalente de complejos de inclusión.²⁸

1.3.7. Complejos de inclusión con CDs

La formación del complejo de inclusión se da mediante la unión entre una molécula huésped y una molécula anfitriona, en donde la molécula huésped es el fármaco y la molécula anfitrión es la CD, la molécula huésped es susceptible de incluirse por su tamaño y polaridad en una molécula anfitriona.^{28,33}

Existen varias técnicas para la elaboración de complejos con CDs: En Fase Líquida se encuentran la co-precipitación, mezcla de disolventes, mientras que en Fase Sólida se han elaborado por liofilización, molienda, fusión de huésped, Mezcla física y amasado.²⁹

La formación del complejo es un proceso dinámico, por lo tanto, el huésped continuamente se asocia y disocia del anfitrión en medio acuoso. Los complejos de CDs con ABZ son de estequiometría definida, observándose una asociación uno a uno entre el huésped y el anfitrión.^{29,36}

Existen varios factores que pueden afectar la formación del complejo inclusión (fármaco-CD) de tal manera que aumente la solubilidad del fármaco o al contrario que disminuya como: el tipo de CD, el tamaño de la cavidad, el método de preparación, la adición de otros aditivos.^{30,36}

Se puede incrementar la formación del complejo con el fármaco adicionando polímeros u otros agentes reológicos. Estos polímeros en soluciones acuosas con las ciclodextrinas aumentan la solubilidad de las CDs y su estabilidad.^{29,37}

1.3.8. Efecto del polímero hidrosoluble al complejo (fármaco-CD)

La eficiencia de complejación en algunos casos no es muy alta, por ejemplo, se ha reportado que el polietilenglicol reduce la formación del complejo con β -ciclodextrina.^{xx}

En estudios recientes se reporta que la adición en pequeñas cantidades de polímeros hidrosolubles incrementa la solubilidad de la CD por un efecto aparente en la constante de estabilidad del complejo, favoreciendo así la absorción y biodisponibilidad de fármacos poco solubles, sin competir por la cavidad de la ciclodextrina.³⁷

2. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la biodisponibilidad de formulaciones ternarias conteniendo ABZ, β -ciclodextrinas y un polímero hidrosoluble con respecto a Zentel.

Objetivos Específicos

1. Evaluar el perfil de disolución de las formulaciones de ABZ conteniendo β -CD + un polímero hidrosoluble.
2. Realizar estudios *in vivo* de las nuevas formulaciones de ABZ, utilizando el conejo como modelo animal.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Formulaciones estudiadas

Las formulaciones utilizadas fueron las siguientes:

- Suspensión de ABZ de 400 mg/10 mL (GlaxoSmithKline México Lote: 33011487). “Zentel ”
- Albendazol- β -ciclodextrina (1:1 amasado) +5% de Polivinilpirrolidona p/p: ABZ- β CD-5%PVP (1:1, + 5%PVP) amasado. Formulado en el laboratorio de la Dra. María José Bernard por el M. en C. César Rivas.
- Albendazol- β ciclodextrina (1:1 amasado)+5% de Pectina p/p DE31 USP: ABZ- β CD-5%PEC (1,1, +5%PEC) amasado. Formulado en el laboratorio de la Dra. María José Bernard por el M. en C. César Rivas.

3.2. Estudios de Disolución en las formulaciones conteniendo ABZ

3.2.1. Reactivos y equipos

- Disolutor Vankel, Modelo UK700-8.
- Espectrofotómetro Shimadzu, Modelo UV-16011.
- Filtros de membrana 0.45 μ m HV. Millipore.
- Balanza analítica Sartorius A210P.
- Ácido clorhídrico concentrado- JT Baker- Lote E37C30, 37% pureza.
- Dimétil Sulfóxido (DMSO). Merck. Lote 9269003.
- Albendazol sustancia de referencia. Glaxo-Smithkline. Lote: F030.

3.2.2. Estudio de disolución

Para evaluar la disolución, las formulaciones: ABZ- β CD+5%PVP y ABZ- β CD+5%PEC se comprimió el amasado para obtener tabletas conteniendo una cantidad equivalente a 200 mg de ABZ. El equipo utilizado fue una prensa Carver, modelo 4350. El cual se encuentra en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química UNAM. La fuerza de compresión fue de 1 tonelada métrica.

3.2.2.1. Preparación del medio de disolución

- Solución de HCl 0.1N: Medir 8.31mL de HCl concentrado y aforar a 1L.

3.2.2.2. Preparación de solución estándar

- Solución estándar de ABZ (stock): Solución estándar de albendazol conteniendo 200 μ g/mL. Pesar 20 mg de ABZ estándar y disolverlos en 0.5 mL de DMSO y aforar a 100mL con HCL 0.1N. Sonicar por 10 min.

3.2.2.3. Preparación de la curva de calibración

En la Tabla 2 se presenta la preparación de curva de calibración de ABZ en HCL 0.1N en el rango de concentración de 2 a 20 μ g/mL.

3. PARTE EXPERIMENTAL

Tabla 2. Preparación de soluciones de trabajo para curva de calibración

Concentración	Alíquota de Sol. Stock (mL)	Aforo (mL) con HCl 0.1N	Concentración final $\mu\text{g/L}$
1	1	100	2
2	2	100	4
3	3	100	6
4	2	50	8
5	0.5	10	10
6	2	25	16
7	1	10	20

3.2.2.4. Validación del método analítico para cuantificar ABZ

➤ Linealidad

Para comprobar la tendencia lineal del sistema se prepararon tres curvas de calibración de ABZ en HCl 0.1N.

A partir de las absorbancias obtenidas para cada una de las curvas, se determinaron los siguientes parámetros: Pendiente (m), ordenada origen (b) y el coeficiente de correlación por mínimos cuadrados; también se determinó la desviación estándar de la regresión (S y/x) y el error relativo debido a la regresión (ERDR).

3. PARTE EXPERIMENTAL

El criterio de aceptación para linealidad es que la regresión debe ser mayor o igual que 0.99 y el error relativo debido a la regresión no debe ser mayor del 2%.

➤ Precisión

A partir de los datos de absorbancia de las curvas preparadas para determinar linealidad del sistema se calculó el factor de respuesta. Con ello se determinó el coeficiente de variación para cada concentración.

Criterio de aceptación: el coeficiente de variación del factor respuesta no debe ser mayor del 2%.

➤ Exactitud

Se evaluó calculando el porcentaje de desviación estándar absoluta (DEA%) para cada una de las concentraciones de la curva, mediante la siguiente ecuación

$$\text{DEA \%} = \frac{\text{Concentración nominal} - \text{concentración experimental}}{\text{Concentración nominal}} * 100$$

Criterio de Aceptación: El valor de desviación estándar absoluta debe ser menor al 3%.³⁸

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.2.2.5. Estudio de perfiles de disolución

- El estudio de perfil de disolución se llevó a cabo empleando el aparato 2 de la USP (paletas), a una velocidad de agitación de 50 rpm. El medio de disolución fue 900 mL de HCl 0.1N a 37 °C.
- Las tabletas se colocaron en los vasos del disolutor de manera secuencial con un tiempo de 40 seg entre ellas. Se tomaron muestras de 2 mL sin reposición de medio a los 10, 20, 30, 45, 60, 90 min, las cuales se filtraron mediante un filtro de membrana de 0.45 µm. En el caso de la suspensión, de ésta se tomó la cantidad necesaria que contuviera 200 mg de ABZ y se depositó en el fondo del vaso.
- Las muestras se diluyeron y analizaron utilizando un método espectrofotométrico a 291 nm utilizando como blanco HCl 0.1N, Los resultados se interpolaron en una curva de calibración preparada el mismo día.
- A partir de esta información se determinó el porcentaje de ABZ disuelto a cada tiempo de muestreo, así como el porcentaje disuelto promedio, coeficiente de variación (CV) y desviación estándar (DE).

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.2.2.6. Procedimiento para determinar el mejor modelo de ajuste de los perfiles de disolución.

Una vez obtenidos los perfiles de disolución, los datos se ajustaron a los siguientes modelos

Tabla 3. Modelos de disolución

Modelo	Ecuación
Orden Cero	$\%Q = k_0 \cdot t$
Primer Orden	$\%Q = 100(1 - e^{-kt})$
Higuchi	$\%Q = k \cdot t^{0.5}$
Weibull	$\%Q = 100[1 - e^{-(t-t_0)/\beta)^{\alpha}}$

$\%Q$ = porcentaje de fármaco disuelto t = tiempo

A cada modelo se le determinó:

- 1) Coeficiente de correlación
- 2) Los valores de cuadrado medio de los residuales.
- 3) En aquellos casos en los que el modelo de más complejidad proporcionó una suma de cuadrados más pequeña, se contrastó con el criterio de Akaike y con F de Fisher (F).
- 4) Criterio de aceptación: El mejor modelo será aquel cuyo valor de Akaike sea el menor. El valor de F calculada deberá ser mayor que la F de Tablas a un valor de probabilidad de 0.05%.

3.3. Estudio de biodisponibilidad de las diferentes formulaciones conteniendo ABZ

3.3.1. Reactivos, material y equipo

- Agua HPLC.
- Diclometano, Mallinckrodt HPLC, Lote 4879KVBB.
- Éter, J. T. Baker, Lote 9240-03.
- Cloroformo, J. T. Baker, Lote 9180-03.
- Metanol, Mallinckrodt HPLC, Lote 3041-10.
- Dimetilsulfóxido (DMSO), Merck, Lote 9269003.
- Ácido Fórmico, Fluka, Lote 06440.
- ABZSO estándar. Hecho por la M. en C. Alicia Hernández Campos.
- Centrifuga Beckman, TJ-6.
- Desionizador Milli Q, Millipore, P15052.
- Sonicador.
- Ultracongelador Revco, Kendro, ULT1786-3-A39.
- Vortex Multipulse, Glas-Col, 099A VB4.
- Cromatógrafo de Líquidos Finnigan Surveyor acoplado a un Espectrométero de Masas Finnigan LCQ Advantage Max.
- Columna C18, Phenomenex, Gemini 100× 4.6 mm i.d., 5µm.
- Pre-Columna C18, Phenomenex, 4× 30 mm i.d.
- Balanza Analítica, Sartorius, CP225D.
- Micropipetas. BIOHT PROLINE de 100-1000 µL y 20-200 µL
- Cateter, Terumo, 24G× ¾” .
- Cánula de Alimentación para Neonato.
- Tubos heparinizados.
- Tubos eppendorf de 2 mL.
- Material de Curación.

3.3.2. Preparación de Soluciones

3.3.2.1. Preparación de ácido fórmico 20 mM

En un matraz aforado de 500 mL colocar agua HPLC y adicionar 385 μ L de ácido fórmico y llevar al aforo.

3.3.2.2. Preparación de la solución de extracción. éter/diclorometano/cloroformo (60:30:10; v/v)

En una probeta de 500 mL medir 300 mL de éter, adicionar 150 mL de diclorometano y 50 mL de cloroformo.

3.3.2.3. Preparación de Soluciones Stock

- Solución stock de sulfóxido de Albendazol: Solución de sulfóxido de Albendazol (ABZSO) conteniendo 1 mg/mL. Pesar 10 mg de ABZSO y disolverlos en 2 mL de DMSO y 1 mL de cloroformo; aforar a 10 mL con metanol. Sonicar por 30 min.
- Solución stock de mebendazol: Preparar una solución de mebendazol (MBZ) de 500 μ g/mL. Pesar 5 mg de MBZ y disolverlos en 2 mL de DMSO y 1 mL de cloroformo; aforar a 10 mL de metanol. Sonicar por 30 min.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.3.2.4. Preparación de las soluciones estándar

Soluciones estándar de ABZSO

- Solución estándar 1 de ABZSO (100 µg/mL): De la solución stock de ABZ, tomar 1 mL y aforar a 10 mL con la mezcla 70:30 metanol/agua adicionada con un 5% de cloroformo (V/V) (Mezcla de Disolución, MD).
- Solución estándar 2 de ABZSO (10 µg/mL): de la solución estándar 1 tomar 1 mL y aforar a 10 mL con MD.
- Solución estándar 3 de ABZSO (1 µg/mL): de la solución estándar 2 tomar 1 mL y aforar a 10 mL con MD.

Soluciones estándar de mebendazol (MBZ)

- Solución estándar 1 de MBZ (10 µg/mL): tomar 200 µL de la solución stock de MBZ y aforar a 10 mL con metanol.
- Solución estándar 2 de MBZ (2.5 µg/mL): tomar 2.5 mL de la solución estándar 1 y aforar a 10 mL con metanol.
- Solución estándar 3 de MBZ (0.4 µg/mL): tomar 800 µL de la solución estándar 1 y aforar a 20 mL con metanol.

3.3.2.5. Preparación de soluciones de trabajo

En la Tabla 4 se presenta la preparación de las soluciones para la curva de calibración de ABZSO en plasma de conejo, mientras que en la Tabla 5 se presenta la preparación de los puntos control de ABZSO en plasma de conejo.

3. PARTE EXPERIMENTAL

Tabla 4. Preparación de las soluciones de trabajo de la curva de calibración en plasma

Conc.	Solución Utilizada de ABZSO (µg/mL)	Alícuota µL	Volumen de MD µL	Conc. Parcial µg/mL	Alícuota µL	Volumen de PLASMA µL	Conc. Final µg/mL
C1	Std 3 (1)	500	500	0.50	100	900	0.050
C2	Std 2 (10)	125	875	1.25	100	900	0.125
C3	Std 2 (10)	250	750	2.50	100	900	0.250
C4	Std 2 (10)	500	500	5.00	100	900	0.500
C5	Std 1 (100)	75	925	7.50	100	900	0.750
C6	Std 1 (100)	150	850	15.00	100	900	1.500
C7	Std 1 (100)	300	700	30.00	100	900	3.000
C8	Std 1 (100)	500	500	50.00	100	900	5.000

Conc.: Concentración.

MD: Mezcla de disolución (70:30 metanol/agua adicionada con un 5% de cloroformo (V/V))

Tabla 5. Preparación de las soluciones de trabajo de los puntos control (Puntos control PC) en plasma

PC En Plasma	Solución utilizada de ABZSO	Alícuota µL	Volumen de MD µL	Conc. Parcial µg/mL	Alícuota µL	Volumen de PLASMA µL	Conc. final µg/mL
PCB	Std 1	750	250	0.75	100	900	0.075
PCM	Std 2	800	200	8.00	100	900	0.800
PCA	Std 3	400	600	40.00	100	900	4.000

MD: Mezcla de disolución (70:30 metanol/agua adicionada con un 5% de cloroformo (V/V)).

3.3.3. Método Analítico

El método analítico utilizado para la cuantificación de ABZSO en plasma fue por cromatografía de líquidos masas/masas, previamente desarrollado, el cual se describe a continuación:

- En tubos de rosca de 10 mL colocar 200 μ L de las muestras.
- Añadir (100 μ L de Estándar Interno MBZ; 400 ng/mL).
- Agitar 10 segundos.
- Adicionar 4.5 mL de éter/diclorometano/cloroformo, 60:30:10 v/v.
- Agitar 5 minutos en vórtex.
- Centrifugar por 30 min a 3000 rpm.
- Decantar la fase orgánica.
- Evaporar bajo corriente de nitrógeno por 40 min en baño María a 65 °C.
- Reconstituir con 160 μ L de una solución de metanol: agua 70:30 (v/v).
- Inyectar 20 μ L al sistema, empleando las siguientes condiciones:
 - Fase Móvil: Metanol : Agua plus con 20 mM Ácido Fórmico (70:30 (v/v))
 - Velocidad de flujo a 0.7 mL/min.
 - Columna cromatográfica: Phenomenex C18 5 μ m (100×4.6 mm)
 - Precolumna: Phenomenex C18 de 4×3 mm.
 - Tiempo de corrida: 5.5 minutos.
 - Temperatura del horno de la columna: 48 °C.
 - Temperatura de automuestreador: 3 °C.

Condiciones de ionización:

- Fuente de ionización: Electro spray en modo positivo (ES+)
- Tipo de Monitoreo: Selected reaction monitoring
- ABZSO: Ión precursor 282 m/z, Ión producto 240 m/z
- Mebendazol: Ión precursor 296 m/z, Ión producto 294 m/z

3.3.3.1. Validación del método analítico

Considerando que el método analítico ya se encontraba disponible en el laboratorio, en el presente trabajo se llevó a cabo una validación parcial. Los parámetros a evaluar fueron: linealidad, precisión y exactitud.³⁹

La metodología a seguir fue la siguiente:

➤ Linealidad:

Para comprobar la tendencia lineal del sistema se prepararon tres curvas de calibración de ABZSO en plasma de conejo en el intervalo de 0.05 a 5.0 µg/mL. Los datos de respuesta vs concentración se ajustaron al mejor modelo. Se calculó la pendiente, el intercepto y el coeficiente de correlación de cada una de ellas.

Se estableció el modelo al cual se ajustan los datos utilizando como criterio la suma de cuadrados residuales. Se calculó el coeficiente de variación porcentual (%CV) y el porcentaje de desviación estandar absoluta (% DEA) a cada nivel.

3. PARTE EXPERIMENTAL

El criterio de aceptación: El modelo elegido es aquel cuya suma de cuadrados residuales sea el más pequeño con respecto a los otros modelos probados y que su coeficiente de correlación sea $r^2 \geq 0.98$; también, que la desviación estándar absoluta en cada nivel de concentración menor o igual que el 15 % excepto para el valor más bajo, que puede ser hasta del 20%.^{38,39}

➤ Precisión: Repetibilidad

Se analizaron en un mismo día, y por quintuplicado, los puntos control alto, medio y bajo ($\mu\text{g/mL}$) y se extrapolaron en una curva de calibración preparada el mismo día de análisis.

Se determinó la cantidad recuperada promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación. El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 15%.

Precisión: Reproducibilidad

Analizar por quintuplicado durante 3 días diferentes los puntos control ($\mu\text{g/mL}$). Cada día de estudio preparar y analizar una curva calibración.

Determinar la cantidad recuperada promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación el coeficiente de variación no debe ser mayor que el 15%.

3. PARTE EXPERIMENTAL

➤ Exactitud

Se evaluó a partir de los datos de tres curvas de calibración, se calculó el porcentaje de desviación estándar absoluta para cada concentración utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{DEA \%} = \frac{\text{Concentración nominal} - \text{concentración experimental}}{\text{Concentración nominal}} * 100$$

Criterio de aceptación: El valor de desviación estándar absoluta debe ser menor al 15% y de 20% para el punto más bajo de la curva de calibración.³⁹

3.3.4. Estudio de biodisponibilidad de los complejos conteniendo ABZ

3.3.4.1. Estudio de farmacocinética en Conejos

- El estudio se llevó a cabo en 12 conejos machos de Nueva Zelanda, de 2.5 a 3.5 kg de peso.
- Los conejos se dividieron en 2 grupos de 6 conejos cada uno. En el primer período se les administró a los 2 grupos Zentel suspensión a una dosis de 12.5 mg/kg. En el segundo período al grupo 1: ABZ-βCD+5%PVP y al grupo 2: ABZ-βCD+5%PEC. Estas formulaciones se dispersaron en agua y se administró una dosis equivalente a 12.5 mg/kg de Albendazol. (Tabla 6)

3. PARTE EXPERIMENTAL

- La administración fue por vía Oral utilizando una sonda de alimentación.
- Se tomaron muestras sanguíneas de 1mL a los siguientes tiempos: Blanco (tiempo 0), 20 min, 40 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 3.5 h, 5 h, 8 h, 12 h y 24 h. Las muestras se tomaron en la vena marginal del conejo utilizando un catéter 24G× 3/4" y tubos heparinizados.
- Las muestras se centrifugaron a 3500 rpm durante 15 min para separar el plasma, el cual se almacenó a -70°C sin conservadores en tubos Eppendorf de 2 mL hasta el momento de su análisis, utilizando el método previamente re-validado.
- Entre la administración del primer periodo y la administración del segundo periodo se dejó un tiempo de lavado de 15 días.
- En la Figura 3 se esquematiza el procedimiento empleado para el estudio de biodisponibilidad.
- Para obtener la concentración a cada tiempo de muestreo, los valores de respuesta se interpolaron en una curva de calibración.
- Para determinar los parámetros farmacocinéticos se utilizó el programa Win Non Lin versión 4.0.
- Para determinar si existían diferencias significativas entre las formulaciones y el Zentel, se utilizó un análisis de varianza de una vía.

3. PARTE EXPERIMENTAL

Tabla 6. Estudio de biodisponibilidad. Diseño de experimento utilizado

Formulación de Prueba	# de conejo	Tratamiento en el primer periodo	Tratamiento en el segundo periodo
Grupo 1	3	A	B
	4	A	B
	5	A	B
	9	A	B
	10	A	B
	11	A	B
Grupo 2	6	A	C
	7	A	C
	17	A	C
	18	A	C
	21	A	C
	12	A	C

A: Zentel; B: ABZ- β CD-5%PVP; C: ABZ- β CD-5%PEC

3. PARTE EXPERIMENTAL

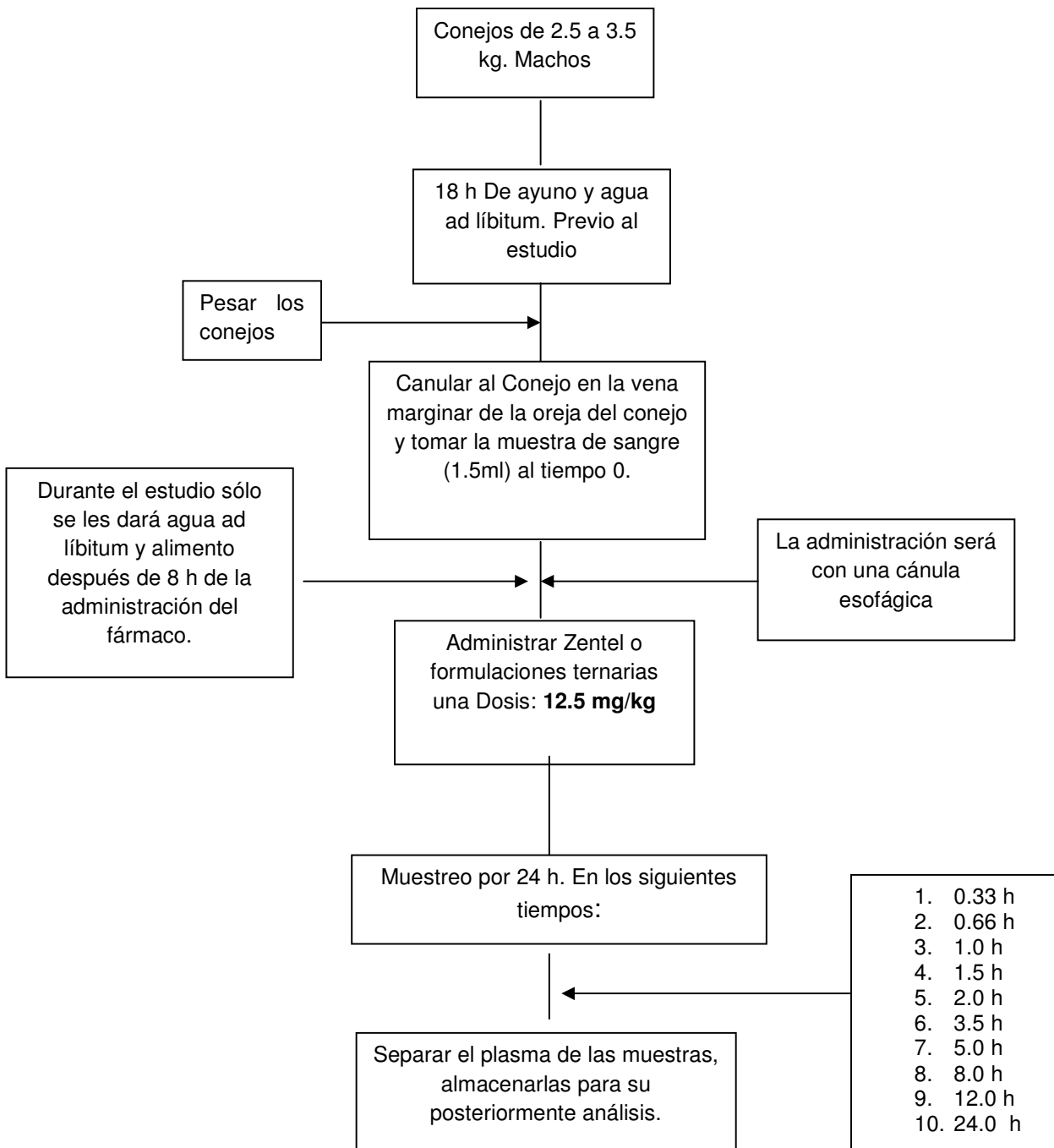


Figura 4. Estudio de farmacocinética del Albendazol en conejo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Estudio de perfiles de disolución

En la Tabla 7 se presentan los resultados de linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación de Albendazol en el medio de disolución. Se puede observar que en las 3 curvas el valor de coeficiente de correlación es mayor a 0.99. Así mismo, el error relativo debido a la regresión es de 0.8654%, lo cual documenta la linealidad del método en el rango de 2-20 µg/mL.

Al evaluar el coeficiente de variación del factor respuesta se encontró que en todos los casos el valor fue menor al 2%, por lo que el método cumple con los criterios marcados en la NOM-177-SSA-1998.

Tabla 7. Resultados de linealidad y precisión.

Linealidad	ABS				Precisión	
	Concentración(µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE
2	0.076	0.075	0.075	0.075600	0.000577	0.7664
4	0.149	0.150	0.149	0.149333	0.000577	0.3866
6	0.226	0.225	0.226	0.225667	0.000577	0.2558
8	0.297	0.296	0.296	0.296333	0.000577	0.1948
10	0.373	0.372	0.372	0.372333	0.000577	0.1551
16	0.589	0.588	0.588	0.588333	0.000577	0.0981
20	0.729	0.728	0.729	0.728667	0.000577	0.0792
r²=	0.99986	0.99988	0.99988	0.99988		
m=	0.0363311	0.0362736	0.036329	0.036311		
b=	0.0058784	0.005777	0.005369	0.005675		
ERDR (%)	0.865388					

ABS:absorbancia.
ERDR: Error relativo debido a la regresión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 8 se presentan los resultados para determinar la exactitud del método, para cuantificar Albendazol en el medio de disolución. Se puede observar que %DEA en todos los puntos de la curva es menor al 3 %, por lo que se cumple el criterio establecido.

Tabla 8. Resultados de exactitud del método espectrofotométrico para la cuantificación del Albendazol en el medio de disolución.

Exactitud							
Conc. Nominal	Concentración experimental (µg/mL)						
(µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	DE	C.V.	%DEA
2	1.960	1.942	1.944	1.949	0.0096	0.494	2.616
4	3.939	3.975	3.953	3.956	0.0184	0.466	1.092
6	6.058	6.043	6.073	6.058	0.0147	0.243	0.974
8	8.013	8.000	7.999	8.004	0.0072	0.090	0.057
10	10.104	10.096	10.091	10.097	0.0066	0.065	0.976
16	16.050	16.050	16.037	16.046	0.0074	0.046	0.288
20	19.903	19.910	19.918	19.910	0.0075	0.038	0.445
						Promedio=	0.921

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1.1. Disolución de formulaciones ternarias.

En la Tabla 9 se presentan los resultados de porcentaje disuelto de Albendazol de las diferentes formulaciones evaluadas. La gráfica correspondiente se presenta en la Figura 5. En ella se puede observar que la velocidad de disolución de las formulaciones fue menor que la del producto de referencia. Ello puede deberse a que las formulaciones bajo estudio se comprimieron directamente sin la adición de excipientes, mientras que el Zentel, al ser un producto comercial, contiene una serie de excipientes que pueden mejorar su disolución.

Tabla 9. Valores promedio de cantidad disuelta (Di) de ABZ de las formulaciones

	% Di de Formulaciones (DE)		
Tiempo min.	Suspensión. Zentel	ABZ-β-CD+5% PVP	ABZ-β-CD+5%PEC
0	0	0	0
10	79.12 (±3.4)	18.90(±3.29)	10.80(±0.61)
15	89.70(± 3.2)	25.39(±4.50)	14.84(±0.64)
20	92.49(±3.17)	32.50(±6.53)	18.43(±0.84)
30	93.23(±2.68)	44.66(±3.32)	23.35(±1.28)
45	92.43(±3.65)	56.78(±10.2)	29.48(±2.34)
60	92.90(±4.01)	66.43(±11.2)	35.95(±1.73)
90	91.62(±4.77)	78.55(±12.1)	44.73(±2.54)
TMD (min)	9.04958333	30.08652011	N/C

TMD: Tiempo medio de disolución (63.3% disuelto)

DE: Desviación estándar.

N/C: No calculado

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

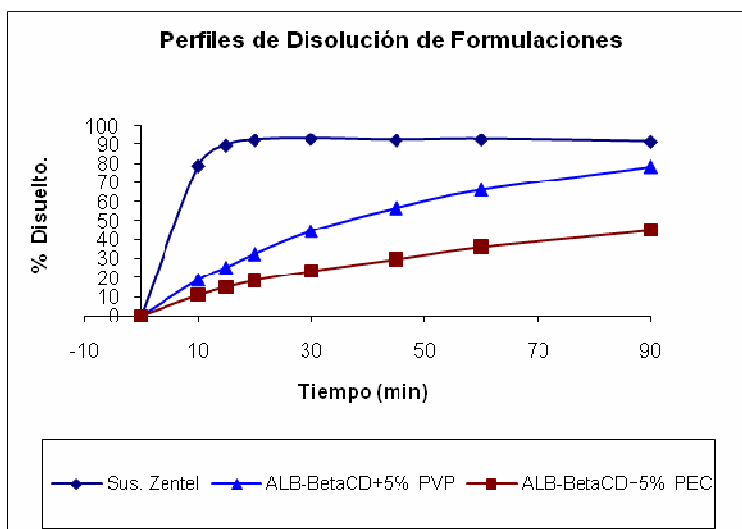


Figura 5. Perfiles de disolución de los productos conteniendo ciclodextrina y Zentel (n=6).

4.1.1.1. Cinética de disolución de las formulaciones

En los resultados obtenidos al aproximar los datos a los 4 modelos cinéticos de disolución (modelo de orden cero, modelo de primer orden, modelo de Higuchi y función de Weibull), presentados en la Tabla 10, se puede observar que la suma de cuadrados residuales son menores y los coeficiente de correlación son mayores en los modelos de 1° orden y Weibull.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 10. Modelos Cinéticos de las disoluciones

Formulación	Ajuste de Modelos							
	Orden Cero		Primer Orden		Higuchi		Weibull	
	r ² (%)	SC	r ² (%)	SC	r ² (%)	SC	r ² (%)	SC
Zentel suspensión	42.36	13055	98.47	2.3113	53.40	4054.8	64.01	54.59
Tab de ABZ-βCD+5%PEC	90.51	83.36	97.58	21.24	89.94	88.43	96.69	29.69
Tab. de ABZ-βCD+5%PVP	87.96	353.38	97.60	70.42	89.70	302.36	97.62	69.93

SD: suma de cuadrados del residual

r²: Coeficiente de correlación

En la Tabla 11 se presentan los valores del criterio de Akaike (AIC) calculados para comparar el modelo de 1° orden y Weibull de cada formulación, el valor de F calculada contrastada con una F de Tablas = 6.2561 ($\alpha = 0.05$) como criterio de decisión. En todos los casos, el mejor modelo de disolución fue el de primer orden. Al calcular la constante de disolución aparente (K), se encontró que es mayor en Zentel lo que indica una disolución más rápida.

Diferencias significativas se observaron en las disoluciones de ABZ ($P < 0.05$). El perfil de disolución de la formulación ternaria ABZ-βCD+5%PVP muestra un incremento en la disolución del ABZ comparado con la formulación ternaria que contiene pectina, esto podría ser relacionado a que la formulación que contiene PVP favorece la formación del complejo y por lo tanto refleja una mayor disolución debida al polímero hidrosoluble.⁴⁴

En el caso de la disolución de la formulación con el compuesto ternario conteniendo pectina, este polímero hidrosoluble tiene características de formar geles.^{40,41,42} por tanto presenta la menor disolución de los compuestos ternarios probados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudios semejantes *in vitro* para formulaciones que contienen ambroxol o paracetamol con pectina DE31 mostraron que a un pH=1.2 se presenta una mayor gelificación de la formulación por tanto una menor disolución en comparación con la disolución a pH=3, y como nuestra disolución tiene un pH de 1.2 suponemos que se presenta una gelificación en la disolución.^{42,43}

La inclusión de pectina en el complejo ABZ- β CD influye en la velocidad de disolución, podría ser debido al alto grado de esterificación (DE) de la pectina usada en el complejo. La pectina de alto grado de esterificación muestra la formación de áreas hidrofóbicas y por tanto reducen la solubilidad.⁴³

Tabla 11. Modelo cinético de disolución de formulaciones

Formulación	Akaike		F cal	Modelo	K
	AIC 1er	AIC Wei.			
Suspensión Zentel	9.865	33.999	-3.8306	Orden 1°	0.19119
Tab. de ABZ- β CD-5%PEC	25.39	29.736	-1.1384	Orden 1°	0.01065
Tab. de ABZ- β CD-5%PVP	33.78	35.732	0.02803	Orden 1°	0.01245

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2. Estudio de biodisponibilidad de las formulaciones

4.2.1. Validación del método analítico

4.2.1.1. Linealidad

La elección del mejor modelo para ajustar los datos de respuesta vs concentración se basó en el ajuste que presentara la menor suma de cuadrados residuales. Como se observa en la Tabla 12, el modelo matemático log X vs log A (exponencial) fue el más adecuado.

Tabla 12. Suma de cuadrados residuales para cada uno de los modelos

Modelo matemático	ABZSO
Log X vs log A (exponencial)	0.00459
X vs Respuesta (lineal)	3.6747
X vs A (lineal)	2.39034
X vs log A (logarítmica)	0.70555

X: concentración $\mu\text{g/mL}$; Respuesta: áreas; A: relación de áreas analito y estándar interno

En la Figura 6 se muestran las curvas de calibración en plasma para el ABZSO. Al utilizar el modelo en cada nivel de concentración de la curva de calibración del analito se cumplió con el criterio de aceptación. Lo que nos indica que el método es lineal en un rango de 0.05 a 5.0 $\mu\text{g/mL}$.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 13 se presentan, los valores de pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de correlación de cada una de las curvas de calibración. Los valores de coeficientes de correlación para cada una de las curvas fueron superiores a 0.98, además el %CV no excede el 15% en cada uno de los puntos de la curva lo que indica que el método es lineal en el rango de concentraciones estudiado.

Tabla 13. Curvas de calibración en plasma para determinar Linealidad.

Curva	Pendiente (b)	Intercepto (log A)	r ²	r
1	0.8834	0.6003	0.9989	0.9994
2	0.9258	0.5902	0.9981	0.9991
3	0.9002	0.6454	0.9974	0.9989

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

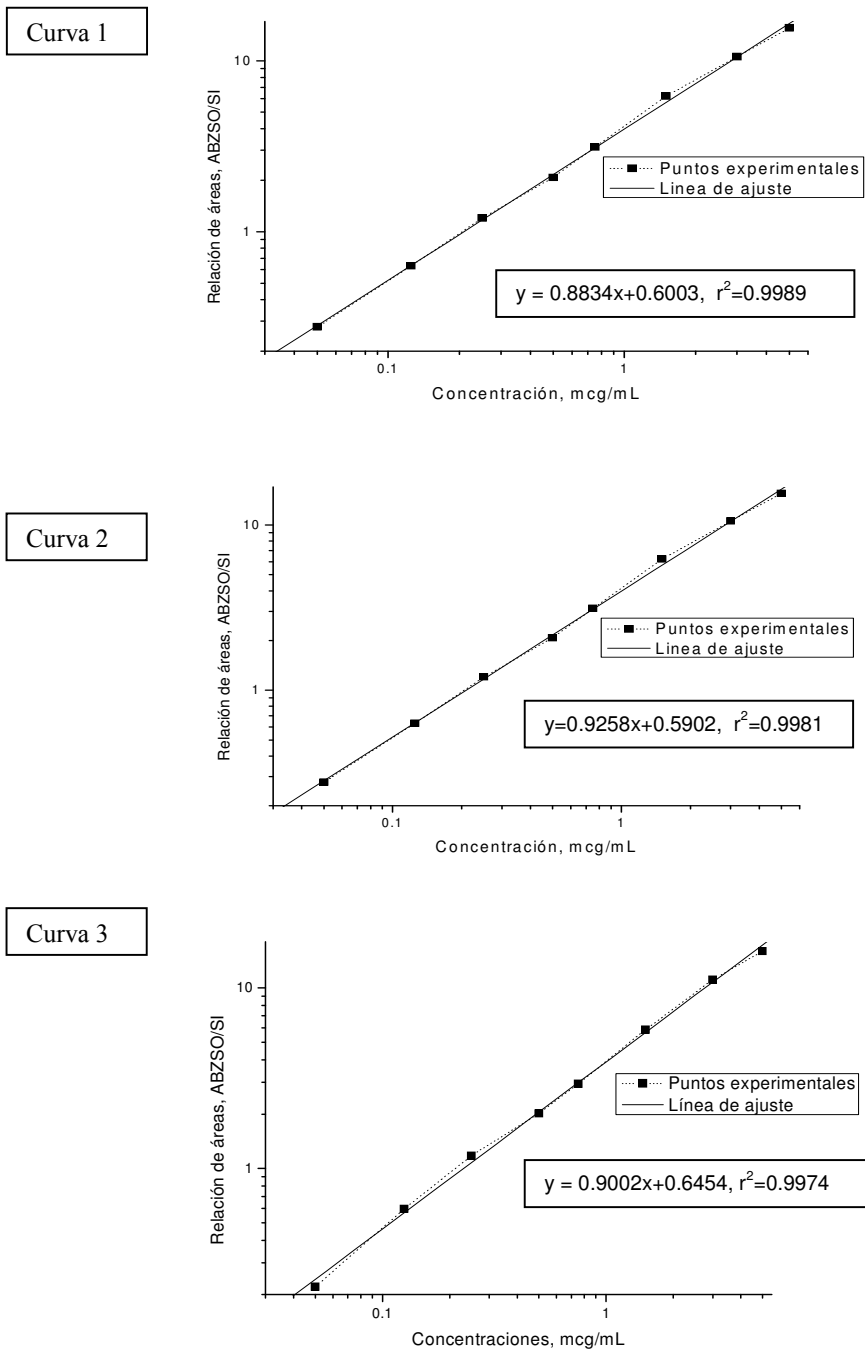


Figura 6. Análisis de linealidad con el modelo de mejor ajuste. $y = \log$ relación de áreas, $x = \log$ de la concentración, SI: estándar interno, ABZSO: sulfóxido de ABZ.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2.1.2. Precisión (repetibilidad y reproducibilidad)

En las Tablas 14 y 15 se presentan los datos de repetibilidad y reproducibilidad respectivamente. En éstas se puede observar que los coeficientes de variación para cada nivel de concentración, no exceden el 15% lo que indica que existe poca variabilidad en los resultados obtenidos al aplicar el método repetidas veces.

Tabla 14. Repetibilidad del método analítico

Concentración nominal µg/mL	Concentración recuperada µg/mL					Promedio	DE	CV%
	1	2	3	4	5			
0.075	0.0723	0.0829	0.0855	0.0854	0.0786	0.0809	0.0055	6.8049
0.800	0.6800	753.65	841.66	850.49	730.59	0.7713	0.0733	9.0592
4.000	3.7961	3.8261	3.4501	3.8525	3.7455	3.7340	0.1636	4.3823

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 15. Reproducibilidad del método analítico

		PCB (0.075 µg/mL)	PCM (0.80 µg/mL)	PCA (4.00 µg/mL)
Día	No. Replica	Concentración recuperada	Concentración recuperada	Concentración recuperada
1	1	0.0591	0.7340	3.0250
	2	0.0652	0.6819	3.1825
	3	0.0648	0.9956	4.2690
	4	0.0669	0.9711	2.9834
2	1	0.0767	0.8234	3.0057
	2	0.0724	1.1415	2.9352
	3	0.0891	0.8369	3.4227
	4	0.0821	0.8736	3.4386
3	1	0.0713	0.9141	3.3841
	2	0.0670	0.7780	3.3234
	3	0.0677	0.8932	3.6675
	4	0.0828	0.7807	3.0588
	Promedio	0.0721	0.8687	3.3080
	DE	0.0089	0.1264	0.3793
	%CV	12.3069	14.5526	11.4670

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2.1.3. Exactitud del método

Al utilizar el modelo en cada nivel de concentración de la curva de calibración para el ABZSO se cumplió con el criterio de aceptación la DEA no mayor a 15% y para la concentración mas baja, menor al 20%. Los datos se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Evaluación de la exactitud de las curvas de calibración

Concentración nominal $\mu\text{g/mL}$	Réplica 1 Concentración experimental	Réplica 2 Concentración experimental	Réplica 3 Concentración experimental	Réplica 1 % DEA	Réplica 2 % DEA	Réplica 3 % DEA	Promedio
0.050	0.0451	0.0488	0.0448	9.800	2.459	11.607	7.955
0.125	0.1099	0.1220	0.1288	12.080	2.459	2.950	3.863
0.25	0.2496	0.2400	0.2747	0.160	4.167	8.992	1.555
0.50	0.6680	0.5421	0.4995	33.600	7.766	0.100	13.755
0.75	0.7907	0.8262	0.7747	5.427	9.223	3.188	5.946
1.50	1.5355	1.5120	1.5392	2.367	0.794	2.547	1.902
3.00	2.8322	3.1170	3.0665	5.593	3.754	2.169	0.110
5.00	4.3541	4.5435	4.5499	12.918	10.047	9.893	10.953

4.2.2. Análisis farmacocinético de ABZSO

En la Tabla 17 y 18 se muestra los resultados de concentraciones plasmáticas de sulfóxido y en la Figura 7 y 8 se presenta el perfil con el promedio de las concentraciones plasmáticas vs tiempo por grupo respectivamente. En ellas se puede observar que las formulaciones ternarias presentan igual perfil que el Zentel; sin embargo, la variabilidad es menor con las formulaciones ternarias.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla17. Valores promedio de la concentración plasmática de ABZSO después de la administración de una dosis de 12.5 mg/kg de Zentel y el complejo Albendazol ABZ-βCD+5%PVP.

Tiempo (h)	Con la administración de suspensión Zentel			Con la administración de formulación ABZ-βCD+5%PVP		
	Conc. Promedio µg/mL	DE	%CV	Conc. Promedio µg/mL	DE	%CV
0	0	0	0	0	0	0
0.33	0.694	1.331	191.690	0.562	0.429	76.354
0.66	0.906	1.279	141.182	1.044	0.680	65.180
1.0	1.638	1.375	83.922	1.766	0.765	43.335
1.5	2.188	1.210	55.309	2.160	0.570	26.403
2.0	2.980	1.148	38.520	2.426	0.512	21.115
3.5	3.498	0.959	27.426	3.337	0.331	9.931
5.0	3.271	0.769	23.512	3.236	0.343	10.610
8.0	2.768	0.729	26.351	2.995	0.676	22.567
12.0	1.945	0.628	32.274	1.799	0.222	12.330
24.0	0.317	0.362	114.135	0.284	0.118	41.568

Conc. Promedio: Concentración promedio plasmática.
 DE: Desviación estándar
 %CV: % coeficiente de variación

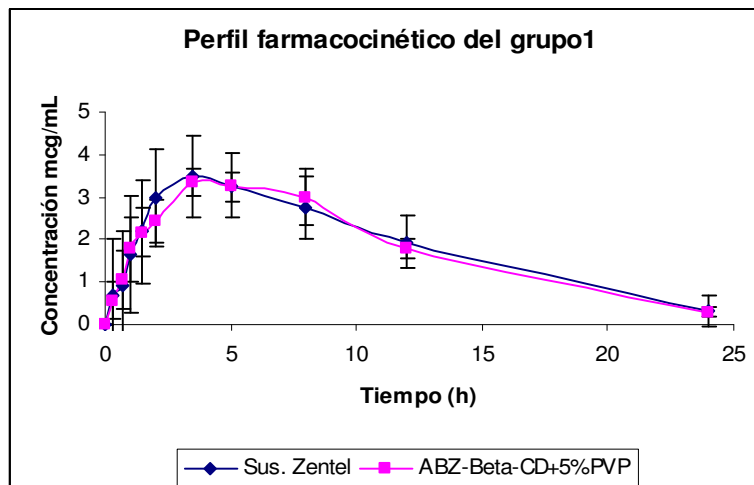


Figura 7. Valores promedio de la concentración plasmática de ABZSO al administrar una dosis de 12.5 mg/kg de Zentel y el complejo ABZ-βCD+5%PVP.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 18. Valores promedio de la concentración plasmática de ABZSO después de la administración de una dosis de 12.5 mg/kg de Zentel y el complejo Albendazol ABZ-βCD+5%PEC

Tiempo (h)	Con la administración de suspensión Zentel			Con la administración de formulación ABZ-βCD+5%PEC		
	Conc. Promedio µg/mL	DE	%CV	Conc. Promedio µg/mL	DE	%CV
0	0	0	0	0	0	0
0.33	1.364	1.379	101.093	1.098	0.805	73.341
0.66	2.278	1.654	72.583	2.141	0.870	40.664
1.0	2.705	1.800	66.538	2.645	1.121	42.381
1.5	3.540	2.002	56.558	3.532	1.234	34.935
2.0	4.212	2.352	55.834	3.884	0.822	21.159
3.5	4.022	1.555	38.668	4.429	1.217	27.486
5.0	3.359	1.371	40.811	3.297	0.502	15.236
8.0	2.802	1.142	40.743	2.886	0.594	20.580
12.0	2.087	0.927	44.430	2.046	0.544	26.566
24.0	0.322	0.342	106.063	0.604	0.714	118.220

[] Promedio: Concentración promedio plasmática ng/mL.
 DE: Desviación estándar.
 %CV: % coeficiente de variación.

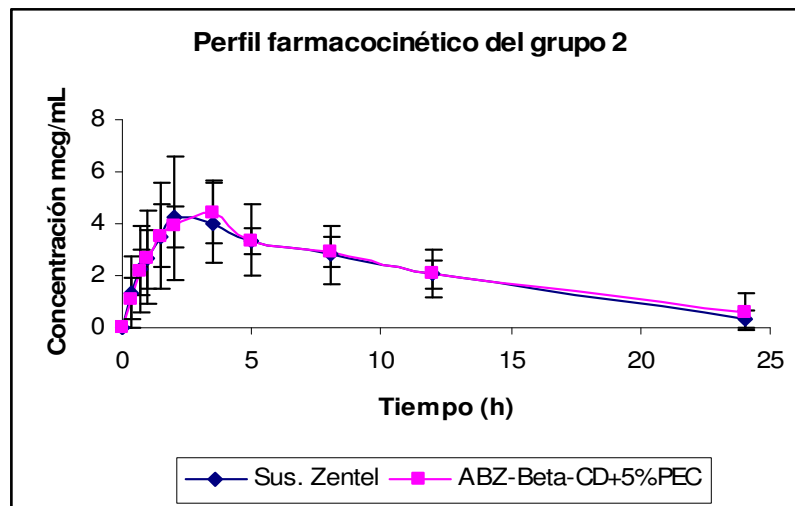


Figura 8. Valores promedio de la concentración plasmática de ABZSO al administrar una dosis de 12.5 mg/kg de Zentel y el complejo ABZ-βCD+5% PEC.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para obtener los parámetros farmacocinéticos se utilizaron los datos individuales de concentración plasmática vs tiempo y se analizaron utilizando un modelo no compartimental (MNC); este modelo ofrece la ventaja de no requerir una función matemática que describa la farmacocinética del fármaco, ni de la introducción de parámetros iniciales para su modelaje.

En las Tablas 19 y 20 se muestran los parámetros farmacocinéticos de los grupos 1 y 2 respectivamente. Los datos muestran un coeficiente de variación mayor en el Zentel comparado con la formulación ternaria en ambos grupos y en casi todos los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 19. Valores promedio de los parámetros farmacocinéticos del sulfóxido después de la administración oral de 12.5 mg/kg en los conejos del grupo 1

Parámetro	Suspensión Zentel			ABZ-βCD+5%PVP		
	Promedio	DE	CV	Promedio	DE	CV
$t_{1/2}$ (h)	4.68	1.84	39.28	4.71	1.07	22.83
Tmax (h)	3.75	0.61	16.33	4.75	1.75	36.91
Cmax (μg/mL)	3.62	0.85	23.54	3.55	0.51	14.46
AUC 0-t (hμg/mL ⁻¹)	45.02	14.92	33.13	43.63	1.68	3.86
AUC 0-inf (hμg/mL ⁻¹)	47.96	19.36	40.37	45.71	2.00	4.37
MRT 0-t (h)	8.19	0.469	5.72	8.22	0.52	6.43

DE desviación estándar

%CV coeficiente de variación porcentual

$T_{1/2}$ tiempo de vida media

Tmax (h) tiempo en que alcanza la concentración plasmática máxima.

Cmax (μg/mL) concentración plasmática máxima.

AUC 0-t (hμg/mL⁻¹) área bajo la curva de 0 al tiempo t

AUC 0-inf (hμg/mL⁻¹) área bajo la curva de 0 a infinito (inf)

MRT 0-t (h) tiempo medio de residencia de 0 a t

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 20. Valores promedio de los parámetros farmacocinéticos del sulfóxido obtenidos después de la administración oral de 12.5 mg/kg en los conejos del grupo 2

Parámetro	Suspensión Zentel			ABZ-βCD-5%PEC		
	Promedio	DE	CV %	Promedio	DE	CV %
$t_{1/2}$ (h)	5.27	3.32	63.06	6.04	2.98	49.46
Tmax (h)	2.33	0.93	39.89	2.91	0.91	31.45
Cmax (μg/mL)	4.53	2.08	45.92	4.62	1.02	21.94
AUC 0-t (hμg/mL ⁻¹)	46.39	19.60	42.24	47.18	9.74	20.65
AUC 0-inf (hμg/mL ⁻¹)	55.96	30.49	54.48	57.33	20.36	35.51
MRT 0-t (h)	7.31	0.99	13.64	7.49	0.99	13.30

DE desviación estándar.

%CV coeficiente de variación porcentual.

$t_{1/2}$ tiempo de vida media.

Tmax (h) tiempo en que alcanza la concentración plasmática máxima.

Cmax (μg/mL) concentración plasmática máxima.

AUC 0-t (hμg/mL⁻¹) área bajo la curva de 0 al tiempo t.

AUC 0-inf (hμg/mL⁻¹) área bajo la curva de 0 a infinito (inf).

MRT 0-t (h) tiempo medio de residencia de 0 a t.

Para determinar si existe diferencia significativa de los parámetros farmacocinéticos entre las formulaciones y Zentel de cada grupo se realizó un análisis de varianza de una vía con $\alpha=0.05$ el valor de F tab para todas las comparaciones fue de 6.61. Los resultados que se presentan en las Tablas 21 y 22 muestran estadísticamente que no existe diferencia significativa en biodisponibilidad del Albendazol en este modelo animal.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sin embargo el AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ obtenidas con la administración con Zentel del grupo 1 y 2, presentaron un %CV de mayor en comparación con la administración de la formulaciones ternarias, esto nos lleva a decir que el complejo ABZ β -Ciclodextrina + el polímero hidrosoluble disminuyen la variación del Albendazol.

Al comparar los resultados con los obtenidos en otras especies, se ha encontrado que en rata la $t_{1/2}$ es de 6.4 h, mientras que en humano oscila entre 8 y 12 h, lo cual indica una eliminación del fármaco mas rápida en conejo al igual que en borrego ($t_{1/2} = 4-6h$) que en la rata y humano.⁴⁶

Los valores de C_{max} encontrados en el presente estudio después de la administración de Zentel se encontraron entre 3 y 4 $\mu g/mL$ los cuales son proporcionales a Kalaisevan y colaboradores (2007) quienes administraron 50 mg/kg de zentel a conejos y encontraron valores de C_{max} de 13.5 $\mu g/mL$. Al hacer una relación entre la dosis administrada en ambos estudios se observa que los valores encontrados en el presente trabajo son proporcionales a los reportados.

Al analizar los resultados de TMR se encontró que este es menor que el obtenido en borregos (13 h) y semejante al de rata las diferencias obtenidas son debidas a la disposición del fármaco entre especies.⁴⁶

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 21. Análisis de una vía para los parámetros farmacocinéticos del grupo 1

Parámetro evaluado	Formulación	Media de Parámetro	F cal	Diferencia significativa
t _{1/2} (h)	Zentel Sus.	4.68	0	NO
	ABZ-βCD-5%PVP	4.71		
T _{max} (h)	Zentel Sus.	3.75	1.74	NO
	ABZ-βCD-5%PVP	4.75		
C _{max} (μg/mL)	Zentel Sus.	3.62	0.03	NO
	ABZ-βCD-5%PVP	3.55		
AUC 0-t (hμgmL ⁻¹)	Zentel Sus.	45.02	0.05	NO
	ABZ-βCD-5%PVP	43.63		
AUC 0-inf (hμgmL ⁻¹)	Zentel Sus.	47.96	0.08	NO
	ABZ-βCD-5%PVP	45.72		
MRT 0-t (h)	Zentel Sus.	8.19	0.01	NO
	ABZ-βCD-5%PVP	8.22		

t_{1/2} tiempo de vida media

T_{max} (h) tiempo en que alcanza la concentración plasmática máxima.

C_{max} (μg/mL) concentración plasmática máxima.

AUC 0-t (hμgmL⁻¹) área bajo la curva de 0 al tiempo t

AUC 0-inf (hμgmL⁻¹) área bajo la curva de 0 a infinito (inf)

MRT 0-t (h) tiempo medio de residencia de 0 a t

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 22. Análisis de una vía para los parámetros farmacocinéticos del grupo 2

Parámetro evaluado	Formulación	Media de Parámetro	F cal	Diferencia significativa
$t_{1/2}$ (h)	Zentel Sus.	5.27	0.17	NO
	ABZ- β CD-5%PEC	6.04		
Tmax (h)	Zentel Sus.	2.33	1.2	NO
	ABZ- β CD-5%PEC	2.91		
Cmax (ng/mL)	Zentel Sus.	4.53	0.01	NO
	ABZ- β CD-5%PEC	4.62		
AUC 0-t ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Zentel Sus.	46.40	0.1	NO
	ABZ- β CD-5%PEC	47.18		
AUC 0-inf ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Zentel Sus.	55.97	0.01	NO
	ABZ- β CD-5%PEC	57.33		
MRT 0-t (h)	Zentel Sus.	7.31	0.09	NO
	ABZ- β CD-5%PEC	7.49		

$t_{1/2}$ tiempo de vida media

Tmax (h) tiempo en que alcanza la concentración plasmática máxima.

Cmax (ng/mL) concentración plasmática máxima.

AUC 0-t ($\text{h} \cdot \text{ng/mL}$) área bajo la curva de 0 al tiempo t

AUC 0-inf ($\text{h} \cdot \text{ng/mL}$) área bajo la curva de 0 a infinito (inf)

MRT 0-t (h) tiempo medio de residencia de 0 a t

En el análisis de varianza tanto para el grupo 1 como el 2, ningún parámetro farmacocinético presentó diferencia significativa, por lo que presentan muy semejante biodisponibilidad entre el Zentel y las formulaciones ABZ- β CD-5%PVP, ABZ- β CD-5%PEC.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Existen reportes en la literatura que demuestran que las β -CDs aumentan la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Los resultados del presente trabajo no concuerdan con lo anterior. Ello puede deberse a:

- 1) La β -ciclodextrina es la menos soluble de la tres ciclodextrinas naturales.
- 2) La proporción del PVP utilizada fue de 5% sin embargo Loftson y colaboradores (1998) mostraron que la solubilidad de beta ciclodextrina se ve disminuida cuando el porcentaje de PVP adicionado es mayor al 1%.³⁷
- 3) Se ha encontrado que la pectina de alto grado de esterificación da lugar a la formación de áreas hidrofobicas que se pueden expandir de tal manera que reducen la solubilidad y por ende la biodisponibilidad.
- 4) A la fecha se cuenta con poca información en relación al tracto gastrointestinal del modelo animal utilizado en el estudio.

Dado que estos son los primeros estudios de ABZ en este tipo de formulación sería conveniente llevar a cabo estudios en otras especies animales para corroborar los resultados.

5. CONCLUSIONES

- Las formulaciones ternarias presentaron una disolución menor al Zentel, en el siguiente orden: Zentel > ABZ- β -ciclodextrina+5%PVP > ABZ- β -ciclodextrina+5%PEC.
- Los estudios in vivo demostraron que en el modelo animal estudiado, la biodisponibilidad del Albendazol no incrementó al formularla en complejos ternarios conteniendo beta ciclodextrina; sin embargo, la variabilidad interindividual disminuyó.
- No se encontró relación entre la disolución y la biodisponibilidad del Albendazol.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Fleury A, Gomez T, Alvarez I, Meza D, Huerta M, Chavarria A, Carrillo-Mezo RA, Lloyd C, Dessein A, Preux PM, Dumas M, Larralde C, Sciutto E, Fragoso G. (2003) High prevalence of calcified silent neurocysticercosis in a rural village of México. *Neuroepidemiology*. 22:139-145.
2. Fleury A., Morales J, Bobes RJ, Dumas M., Yanez O, Pina J Carrillo-Mezo R, Martinez JJ, Fragoso G, Dessein A., Larralde C; Sciutto E. (2006) An epidemiological study of familial neurocysticercosis in an endemic Mexican community. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 100:551-558.
3. Jimenez-Marcial M. E., Velasquez-Perez L. (2004) Morbidity at the Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, 1995-2001 *Gaceta Médica de México*, 140:155-162.
4. Torrado, S., Torrado, S., Cardorniga, R. (1996) Formulation parameters of Albendazole solution. *International Journal of Pharmaceutics*. 140:45-50.
5. Yamasani, R., Mittapalli, K., Shashank, A. (2008) Formulation of nanosuspension of Albendazole for oral administration. *Current Nanoscience*. 4(1): 53-54.
6. Jain, Sunil., Rai, G., Saraf, D., Agrawal, G. (2004) The preparation and evaluation of Albendazole microspheres for colonic delivery. *Pharmaceutical Technology*. 66-70.
7. WHO-World Health Organization. *The World Health Report*, 2008.
8. <http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/B0A06032-2C94-4F89-83A1-548D08EA7201/0/Com341.pdf>. 06/08/2008.
9. Flisser, A., Madrazo, I., Delgado, H. (1997) Cisticercosis Humana. 1ª edición. El Manual Moderno. México. 61-64.
10. Garcia H., Gonzales E., Evans A. (2003). *Taenia solium* Cisticercosis. *The Lancet*. 362: 547-556.

6. BIBLIOGRAFIA

11. Velasquez-Perez L., Jimenez-Marcial M. E. (2004) Hospital mortality at the Manuel Velasco Suarez National Institute of Neurology and Neurosurgery, 1995-2001. *Gaceta Médica de México*. 140:289-294.
12. Sáenz, B., Ruiz, M., Jimenez, E., Hernandez, J., Susastegui, R., Larralde, C., Sciutto, E., Fleury, A. (2006) Neurocysticercosis: clinical, radiologic and inflammatory differences between children and adults. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 25:801-803.
13. White, A (2000) Neurocysticercosis. *Neurol*. 29:456-466
14. Sotelo, J., Jung H., (1998) Pharmacokinetic optimization of the treatment of neurocysticercosis. *Clinical Pharmacokinetics*. 34(6):503-515.
15. Jung H., Cardenas G., Sciutto E. And Fleury (2008) A. Medical Treatment for Neurocysticercosis: Drugs, Indications and Perspectives. *Current Topics in Medical Chemistry* 8:1-9.
16. Sotelo, J., Escobedo, F., Penagos, P. (1996) Albendazole vs praziquantel for therapy of neurocysticercosis. A controlled trial. *Archives of neurology*. 45:532-534.
17. Gongora, F., Soto, J., Gonzalez, D., Jung, H., Marquez C., et al. (2006). Albendazole trial at 15 or 30 mg/kg/day for subarachnoid and intraventricular cysticercosis. *Neurology*. 66:436-438.
18. Jung, H., Medina, L., García, L., Fuentes, I., Moreno, 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.
19. Escobedo, F., Penagos, P., Rodriguez, J., Sotelo, J. (1987) Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Archives of Internal Medicine*. 147:738-741.
20. FEUM. (2000) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Tomo. 1. 7ª edición, SSA, 628-629.

21. Lacey, E. (1990) Mode of action of Benzimidazoles. *Parasitology Today*. 6(4):112-115.
22. Bettercourt Preto, S.C.(2001) Caracterización farmacológica del Albendazol Sulfóxido y sus Enantiomeros en Ovejas y Ratas. Análisis del Metabolismo Rumial. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. España 3-10.
23. Mckellar, Q., Jackson F. (2004) Veterinary antihelmintics: old and new. *Trends in parasitology* 20:456-461.
24. Katzung, B. G., (1998) Farmacología Básica y Clínica. 6ta. Edición. El manual moderno. México- 981-985.
25. Hite, M., Turner, S., and Feederici C., (2003) Part: 1 Oral Delivery of Poorly Soluble Drugs. *PMPS Summer*.38-40.
26. Rigter, I., Schipper, H., Koopmans, R., Van Kan, H., Frijlink, H., Et. Al (2004). Relative Bioavailability of Three Newly Developed Albendazole Formulations: a Randomized Crossover Study with Healthy Volunteers. *American Society for Microbiology*. 48;1051:1054.
27. Loftsson, T., Duchêne, D.,(2007) Cyclodextrin and their pharmaceutical application. *International Journal of Pharmaceutics*. 329:1-11.
28. Challa, R., Ahuja, A., Ali J., Khar R.(2005) Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review. *AAPS PharmSciTech*. 6(2): 329-357.
29. Loftsson, T., Brewster M.(1996) Pharmaceutical application of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 85:1017-1023 .
30. Mosher, G., Thompson, D O. (2006) Complexation and Cyclodextrins. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 531-558.
31. Shimpi, S., Chauhan B., Shimpi, P. (2005) Cyclodextrins: Application in different routes of drug administration. *Acta Pharmaceutica*. 55: 139-156.
32. Loftsson, T., Jarho P., Másson, M., Järvinene. T (2005) Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2(2):335-351.

33. Mosher, G., Thompson, D O. (2006) Complexation and Cyclodextrins. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 531-558.
34. Menon, K. I., (2002) Assessment of the antiprotozoal activity of some tubulin inhibitors following cyclodextrin complexation. Tesis Doctoral.
35. <http://www.monografias.com/trabajos46/receptores-moleculares/receptores-moleculares2.shtml> 07/09/2008.
36. Castillo, J., Palomo, J., Garcia, J., Lastres, J., Bolas, F., Torrado, J. (1999) Preparation of Albendazole β -cyclodextrin complexes. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 25(12):1241-1248.
37. Loftsson, T., Frioriksdottir, H. (1998) The effect of water soluble polymers on the aqueous solubility and complexing abilities of β -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*. 163:115-121.
38. NOM-177-SSA-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.
39. Food and Drug Administration (FDA). (2001) Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation.
40. Mwambete, K., Torrado S., Cuesta C., Ponce.(2004) The effect of solubilization on the oral bioavailability of three benzimidazole carbamate drugs. *International Journal of Pharmaceuticas*. 272:9-36.
41. Kalaiselvan, R., Mohanta, G., Madhusudan, S., Manan, P., Manavalan R. (2007) Enhancement of bioavailability and anthelmintic efficacy of albendazole by solid dispersion and cyclodextrin techniques. *Pharmazie*. 62; 604-607.
42. Thakur B., Singh, S., Handa, A.,(1997) Chemistry and uses of pectin—a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 37(1): 47-48.

6. BIBLIOGRAFIA

43. Itoh, K., Hirayama, T., Takahashi, A., Kubo, W., Miyazaki, S., Et. al. (2007) In situ gelling pectin formulation for oral drug delivery at high gastric pH. *International Journal of Pharmaceutics*. 335:90-96.
44. Iton, K., Kubo, W., Fujiwara, M., Hirayama, T., Miyazaki, S., Et. al. (2006) The influence of variation of gastric pH on the gelation and release characteristics of in situ gelling pectin formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. 312:37-42.
45. Lui, L., Fishman, M., Kost, J., Hicks, K. (2003) Pectin-based system for colo-specific drug delivery via oral route. *Biomaterials*. 24:3333-3343.
46. Merino, G., Molina, A., García, J., Pulido, M., Prieto, J., Alvarez, A., (2003) Intestinal elimination of albendazole suloxide: pharmacokinetic effects of inhibitors. *International journal of pharmaceutics*. 263:123-132.

7. APÉNDICE

7.1 Apéndice A. Concentraciones plasmáticas en ng/mL del ABZSO a los diferentes tiempos de muestreo encontrados en conejos del Grupo1. Con la administración de Zentel.

Tiempo (horas)	Conejos						Promedio	DE	%CV
	9	10	21	3	4	5			
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.33	11.82	105.08	232.18	P	3069.60	51.86	694.11	1330.53	191.69
0.67	36.96	612.57	370.57	380.85	3484.98	550.35	906.04	1279.17	141.18
1.0	1174.24	1178.61	758.97	920.59	4408.18	1388.25	1638.14	1374.75	83.92
1.5	2289.42	2334.92	1251.80	1203.29	4445.77	1600.89	2187.68	1209.98	55.31
2.0	2869.69	2809.73	3255.38	1408.68	4942.68	2593.22	2979.90	1147.85	38.52
3.5	3604.96	2974.87	2543.02	2978.72	5264.24	3621.46	3497.88	959.33	27.43
5.0	3248.56	2351.01	3292.62	2657.27	4565.30	3514.14	3271.48	769.20	23.51
8.0	2646.55	1828.18	2645.58	2330.93	3926.86	3229.41	2767.92	729.37	26.35
12.0	1909.24	1149.95	1790.48	1486.97	2841.03	2493.37	1945.17	627.79	32.27
24.0	162.30	98.81	256.01	131.89	1047.78	206.90	317.28	362.13	114.14

P: muestra perdida

7.2 Apéndice B. Concentraciones plasmáticas en ng/mL del ABZSO a los diferentes tiempos de muestreo encontrados en conejos del Grupo1. Con la administración de ABZ-βCD+5%PVP.

Tiempo (horas)	Conejos						Promedio	DE	%CV
	9	10	21	3	4	5			
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.33	82.19	897.52	459.36	1124.73	719.31	87.47	561.76	428.93	76.354
0.67	587.10	1791.74	1285.68	636.69	1791.39	170.16	1043.79	680.35	65.18
1.0	1371.05	2365.32	1505.26	2577.53	2228.02	551.62	1766.47	765.49	43.335
1.5	2133.95	2847.51	2486.64	1721.82	2475.76	1291.76	2159.57	570.19	26.403
2.0	2877.04	2864.36	2687.76	1981.28	2517.59	1625.23	2425.54	512.16	21.115
3.5	3459.39	3300.59	3682.10	3328.55	3527.54	2722.72	3336.82	331.39	9.9314
5.0	2952.55	3248.33	3590.89	3657.15	3178.40	2786.39	3235.62	343.30	10.61
8.0	4352.79	2795.27	2496.74	2832.28	2722.85	2768.44	2994.73	675.81	22.567
12.0	1532.99	2017.17	1703.84	1729.16	1692.02	2118.81	1799.00	221.82	12.33
24.0	212.39	262.84	451.35	126.62	261.53	387.27	283.67	117.91	41.568

7. APÉNDICE

Apéndice C. Concentraciones plasmáticas en ng/mL del ABZSO a los diferentes tiempos de muestreo encontrados en conejos del Grupo 2. Con la administración de Zentel.

Tiempo (horas)	Conejos						PROM	DE	%CV
	6	7	8	12	18	19			
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.33	2854.83	22.38	321.09	3.09	2452.00	2529.52	1363.82	1378.73	101.09
0.67	3393.44	495.64	1303.56	633.04	3612.62	4231.06	2278.23	1653.61	72.583
1.0	3707.39	941.00	1111.01	1399.57	3781.83	5288.65	2704.91	1799.79	66.538
1.5	3962.39	1296.99	2662.70	1834.21	4885.78	6596.14	3539.70	2002.00	56.558
2.0	3942.11	1810.92	3253.20	2179.58	7650.83	6433.56	4211.70	2351.55	55.834
3.5	3340.96	3125.52	3057.13	2600.19	5909.99	6097.72	4021.92	1555.19	38.668
5.0	2956.83	2477.04	2654.03	2009.14	4498.36	5558.85	3359.04	1370.85	40.811
8.0	2428.64	1886.76	2094.14	2099.80	3477.54	4823.87	2801.79	1141.53	40.743
12.0	1915.67	1031.81	1481.20	1677.51	2980.11	3438.11	2087.40	927.43	44.43
24.0	244.37	83.23	122.82	98.45	972.55	411.90	322.22	341.76	106.06

Apéndice D. Concentraciones plasmáticas en ng/mL del ABZSO a los diferentes tiempos de muestreo encontrados en conejos del Grupo 2. Con la administración de ABZ-βCD+5%PEC.

Tiempo (horas)	Conejos						PROM	DE	%CV
	6	7	8	12	18	19			
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.33	17.66	255.94	1302.47	1194.24	1916.70	1901.08	1098.02	805.29	73.3406
0.67	914.57	1330.19	2819.63	2066.05	2596.25	3117.67	2140.73	870.50	40.6637
1.0	1249.87	1378.01	3748.87	2532.18	3251.71	3708.66	2644.89	1120.93	42.3809
1.5	2082.15	2271.15	4724.34	3145.17	3970.43	5001.32	3532.43	1234.04	34.9345
2.0	3677.22	2654.88	4987.45	3386.08	4382.44	4213.69	3883.63	821.72	21.1587
3.5	2750.08	3097.23	5685.67	4902.51	5381.08	4755.56	4428.69	1217.28	27.4863
5.0	2696.19	2617.17	3590.70	3495.26	3655.28	3726.46	3296.84	502.30	15.2357
8.0	2262.29	2184.89	3251.09	2771.83	3706.19	3139.43	2885.95	593.94	20.5804
12.0	1933.55	1432.41	2553.35	1879.73	2842.50	1635.16	2046.12	543.58	26.5663
24.0	241.39	197.72	839.64	93.64	1959.83	291.26	603.91	713.95	118.22