



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIOS *IN VITRO* E *IN VIVO* DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO ALBENDAZOL

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. SERGIO SOTO ROMO

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAestrÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIOS *IN VITRO* E *IN VIVO* DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO ALBENDAZOL

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. SERGIO SOTO ROMO

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUÍMICA



Ciudad de México, enero 2019

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	M. EN C. JUAN MANUEL RODRÍGUEZ
VOCAL	DR. JAVIER AMBROSIO HERNÁNDEZ
VOCAL	DRA. ROSA VENTURA MARTÍNEZ
VOCAL	DRA. ILIANA E. GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
SECRETARIO	DRA. INÉS FUENTES NORIEGA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 112 DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA, EN EL CONJUNTO E DE LA FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO (UNAM) Y EN EL LABORATORIO DE NEUROPSICOFARMACOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”.

TUTORA

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

SUSTENTANTE

QFB. SERGIO SOTO ROMO

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haber sido parte fundamental en mi formación profesional y personal. Por todas las enseñanzas que me llevo de mi universidad y por las personas que me permitió conocer.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría con el número de becario 606036.

A la Dra. Helgi Jung Cook, mi tutora desde la licenciatura, por todas sus enseñanzas, su paciencia y por su apoyo en todo momento durante el tiempo que estuve trabajando en su grupo de investigación, y principalmente por la confianza brindada para la realización de este proyecto. Muchas gracias por todo doctora, siempre estaré agradecido con usted.

A la Dra. Iliana González por sus enseñanzas, su paciencia, sus aportaciones durante el desarrollo del proyecto y por el apoyo brindado en todo momento durante mi estancia en el INNN. ¡Muchas gracias!

A ICT Internacional S.A. de C.V. por su trabajo realizado para la parte clínica del proyecto, principalmente al M. en C. Juan Luis Gutiérrez y a la QFB. Brenda Evangelista, no solo por el apoyo y el tiempo brindado como parte de ICT sino también por su amistad y su apoyo incondicional. ¡Muchas gracias a ambos!

A la M. en C. Lourdes Mayet por su apoyo en todo momento, sus enseñanzas durante mi estancia en el laboratorio 112, por sus consejos y aportaciones al proyecto. Gracias maestra.

Al M. en C. José Becerril y al QFB. Williams Hernández por todo el apoyo que me brindaron en las buenas, en las malas y en las peores durante el desarrollo del proyecto, sin su ayuda no habría sido lo mismo. Gracias por su amistad y por todos los momentos compartidos.

A Diego Cruz por su apoyo en la realización de los estudios *in vitro* del presente trabajo.

A cada uno de los miembros del jurado, al M. en C. Juan Manuel, la Dra. Rosa Ventura, la Dra. Inés Fuentes, la Dra. Iliana González y al Dr. Javier Ambrosio por sus valiosos comentarios y aportaciones al presente trabajo los cuales permitieron su mejora y enriquecimiento.

A mis padres y hermanas por su apoyo incondicional, por su confianza y su cariño. Sin ustedes a mi lado no habría sido lo mismo. Los quiero mucho, gracias por estar conmigo en todo momento.

A todos mis compañeros y amigos del Laboratorio de Biofarmacia (laboratorio 112), por cada momento compartido, de todos me llevo una enseñanza muy valiosa y un muy buen recuerdo. Gracias por su granito de arena aportado al proyecto ya sea con algún consejo, observación o cualquier cosa que haya permitido la mejora de este.

A Arturo Pérez por todo el apoyo que me has brindado en los últimos años, por darme siempre ánimos y las palabras correctas para lograr que cumpla mis objetivos, por siempre creer en mí y, principalmente por todo el cariño que me has brindado. Sin ti el camino recorrido no habría sido el mismo, gracias por todos los momentos juntos.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	V
ÍNDICE DE CUADROS	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	IX
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1. Albendazol.....	2
2.1.1. Propiedades fisicoquímicas.....	2
2.1.2. Mecanismo de acción.....	3
2.1.3. Farmacocinética	3
2.1.4. Indicaciones terapéuticas y posología	4
2.1.5. Productos comerciales conteniendo albendazol	4
2.2. Estudios de disolución de albendazol	5
2.3. Estudios de farmacocinética y bioequivalencia de albendazol	5
2.4. Estudios de correlación <i>in vitro</i> – <i>in vivo</i>	6
2.4.1. Niveles de CIVIV	7
III. HIPÓTESIS	7
IV. OBJETIVOS	7
4.1. Objetivo general.....	7
4.2. Objetivos particulares	7
V. DESARROLLO EXPERIMENTAL	8
5.1. Medicamentos seleccionados	8
5.2. Etapa 1. Estudios <i>in vitro</i>	9
5.2.1. Pruebas de control de calidad.....	9
5.2.2. Estudio de perfiles de disolución	9
5.2.2.1. Preparación de soluciones	9
5.2.2.2. Validación del método analítico para perfiles de disolución	9
5.2.2.3. Estudios de perfil de disolución	10
5.3. Etapa 2. Estudio <i>in vivo</i>	11

5.3.1. Desarrollo y validación del método analítico para cuantificar ABZ y ABZSO en plasma	11
5.3.2. Validación del método analítico para cuantificar ABZ y ABZSO en plasma	12
5.3.3. Estudio de biodisponibilidad	14
5.3.3.1. Consideraciones éticas.....	15
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
6.1. Estudios <i>in vitro</i>	15
6.1.1. Pruebas de control de calidad.....	15
6.1.2. Estudio de perfiles de disolución	16
6.1.2.1. Validación con el fármaco	16
6.1.2.2. Validación con los medicamentos.....	16
6.1.2.3. Estudio de perfiles de disolución	17
6.2. Estudio <i>in vivo</i>	19
6.2.1. Método analítico para cuantificar ABZ y ABZSO en plasma.....	19
6.2.2. Método de extracción del ABZ y del AZBSO del plasma	20
6.2.3. Validación del método analítico.....	21
6.2.4. Estudio de biodisponibilidad	25
6.3. Relación <i>in vitro- in vivo</i>	26
VII. CONCLUSIONES	28
APÉNDICE I. Criterios para la selección de los voluntarios sanos.....	29
APÉNDICE II. Forma de Consentimiento Informado.....	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Parámetros farmacocinéticos promedio del ABZ y ABZSO en el estudio de BE de la India	6
Cuadro 2. Curva de calibración de ABZ en solución de HCl 0.1 N, pH 1.2.....	9
Cuadro 3. Preparación de la curva de calibración de ABZ y de ABZSO en plasma.....	12
Cuadro 4. Preparación de las MC de ABZ y de ABZSO en plasma.....	12
Cuadro 5. Resultados de la prueba de valoración de las tabletas de ABZ.....	15
Cuadro 6. Resultados de la validación con el fármaco.....	16
Cuadro 7. Resultados de la validación con los medicamentos A1, B1 y C1.....	17
Cuadro 8. Resultados de % disuelto promedio de ABZ de las tabletas conteniendo 200 mg de ABZ	19
Cuadro 9. Respuesta analítica de las muestras blanco de plasma.....	21
Cuadro 10. Resultados del efecto de matriz en plasma normal.....	22
Cuadro 11. Resultados del efecto de acarreo.....	22
Cuadro 12. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico en la cuantificación de ABZ y ABZSO.....	24
Cuadro 13. Resultados del % de recobro de ABZ, ABZSO y de CBZ.....	24
Cuadro 14. Parámetros farmacocinéticos promedio del ABZ obtenidos después de administrar 400 mg de ABZ en condiciones de ayuno.....	26
Cuadro 15. Parámetros farmacocinéticos promedio del ABZSO obtenidos después de administrar 400 mg de ABZ en condiciones de ayuno.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del albendazol (ABZ)	2
Figura 2. Principales metabolitos del ABZ.....	4
Figura 3. Desglose de actividades realizadas durante el proyecto de investigación.	8
Figura 4. Curvas de calibración de ABZ en medio de HCl 0.1 N, pH 1.2	16
Figura 5. Perfiles de disolución de las tabletas de ABZ conteniendo 200 mg.....	18
Figura 6. Espectro de masas del ABZ.....	19
Figura 7. Procedimiento para la extracción del ABZ y del ABZSO de las muestras de plasma humano.	20
Figura 8. Cromatogramas típicos de una MC alta de ABZSO (A) y de ABZ (B) en plasma.....	21
Figura 9. Curva de calibración de ABZ (A) y de ABZSO (B) en plasma.....	23
Figura 10. Perfiles de concentración plasmática en función del tiempo de ABZ (A) y de ABZSO (B) después de la administración de una dosis única de 400 mg de ABZ bajo condiciones de ayuno...	26
Figura 11. Relación entre el ABC de ABZ y el % disuelto <i>in vitro</i> a los 10, 15, 20 y 30 min.....	27
Figura 12. Relación entre el ABC (A) y la $C_{m\acute{a}x}$ (B) de ABZSO y el % disuelto de ABZ <i>in vitro</i> a los 10, 15, 20 y 30 min.....	28

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

λ	Longitud de onda	IUPAC	<i>Del inglés:</i> International Union of Pure and Applied Chemistry
μg	Microgramos	k_a	Constante de absorción
μm	Micrómetros	k_e	Constante de eliminación
μL	Microlitros	kg	Kilogramos
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius	LC-MS/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem
1/x	Ponderación 1/x	LCR	Líquido cefalorraquídeo
ABC₀₋₂₀	Área bajo la curva del tiempo cero al tiempo t	LIC	Límite inferior de cuantificación
ABC_{0-t}	Área bajo la curva del tiempo cero a infinito	Log P	Coefficiente de partición
ABZ	Albendazol	LSC	Límite superior de cuantificación
ABZSO	Sulfóxido de albendazol	m	Pendiente
ABZSO₂	Sulfona de albendazol	m²	Metro cuadrado
ATP	Adenosina trifosfato	m/z	Relación masa/carga
b	Ordenada al origen o intercepto	M	Molaridad (unidad de concentración)
BD	Biodisponibilidad	MC	Muestra control
BCS	<i>Del inglés:</i> Biopharmaceutical Classification System (Sistema de Clasificación Biofarmacéutico)	MCA	Muestra control alta
BE	Bioequivalencia	MCB	Muestra control baja
C18	Octadecilsilano (ODS1)	MCD	Muestra control diluida
C_{adicionada}	Concentración adicionada	MCM	Muestra control media
CIVIV	Correlación <i>in vivo- in vitro</i>	MeOH	Metanol
Cl_r	Depuración renal	Máx.	Máximo
C_{máx}	Concentración plasmática máxima	min	Minutos
C_{recuperada}	Concentración recuperada	Min.	Mínimo
CBZ	Carbamazepina	mm	Milímetros
CHCl₃	Cloroformo	mM	Milimolar (unidad de concentración)
CH₂Cl₂	Diclorometano	MRM	<i>Del inglés:</i> Multiple reaction monitoring
CLAR	Cromatografía de líquidos de alta resolución	ms	Milisegundos
cols.	Colaboradores	N	Normalidad (unidad de concentración)
CSG	Consejo de Salubridad General	NCC	Neurocisticercosis
CV%	Porcentaje de coeficiente de variación	ng	Nanogramos
CYP	Citocromo P450	nm	Nanómetros
DE	Desviación estándar	NOM	Norma Oficial Mexicana
Do	Número de dosis	OMS	Organización Mundial de la Salud
EI	Estándar Interno	r	Coefficiente de correlación
EMA	<i>Del inglés:</i> European Medicines Agency	rpm	Revoluciones por minuto
ERR%	Porcentaje de error relativo debido a la regresión	ST	Solución de trabajo
f₂	Factor de similitud	t_{1/2}	Tiempo de vida media de eliminación
FDA	<i>Del inglés:</i> Food And Drug Administration	t_{máx}	Tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	TMD	Tiempo medio de disolución
FM	Fase móvil	TMR	Tiempo medio de residencia
FMN	Factor de matriz normalizado	USP	<i>Del inglés:</i> United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos de América)
FMO	Flavin monooxigenasa	V/V	Porcentaje de volumen en volumen
FR	Factor respuesta	VA	Valor de aceptación
GI	Gastrointestinal	Vol.	Volumen
h	Horas		
HCl	Ácido clorhídrico		
IC	Intervalos de confianza		
IMC	Índice de masa corporal		
INNN	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco"		

I. INTRODUCCIÓN

En México el albendazol es el fármaco de elección para el tratamiento de una gran variedad de parasitosis entre las que se encuentran la ascariasis, enterobiasis, uncinariasis y tricocefalosis; también es uno de los fármacos de elección empleados para el tratamiento de la neurocisticercosis. Actualmente existe un gran número de medicamentos genéricos conteniendo este fármaco. Hasta el 2017, el “Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos” requería un estudio de perfiles de disolución para su registro, por lo que la información acerca de estudios *in vivo* de productos conteniendo este fármaco es escasa. En el mes de septiembre del 2017, la prueba se modificó a un estudio de bioequivalencia, lo cual ha causado controversias e inconformidades por el costo y el tiempo que se requiere para llevar a cabo un estudio en humanos.

La prueba de disolución *in vitro* es la prueba fisicoquímica más utilizada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica. Permite evaluar la variabilidad inter-lote e intra-lote en cuanto a características de liberación, y en algunos casos se utiliza para predecir la biodisponibilidad de los productos farmacéuticos (Emami, 2006). Se ha encontrado que, para algunos fármacos existe una relación estrecha entre la velocidad de disolución *in vitro* y la absorción *in vivo*, por lo que, el estudio de disolución puede ser un criterio suficiente para permitir la intercambiabilidad. Sin embargo, para otros fármacos, los estudios de disolución no dan una información confiable que nos permita predecir los resultados *in vivo*. Por ejemplo, Meyer y cols. en 1992 y Jung y cols. en 1997, reportaron que diferentes productos comerciales conteniendo carbamazepina, presentaron perfiles de disolución adecuados; sin embargo, no fueron bioequivalentes. Por otro lado, Tandt y cols. en 1995 llevaron a cabo un estudio con productos conteniendo teofilina, encontrando diferencias en los perfiles de disolución, pero no en el comportamiento *in vivo*.

Por lo anterior, es importante determinar si para el albendazol la prueba de perfil de disolución puede ser correlacionada con los resultados *in vivo*, por lo que, el presente trabajo aportará información acerca de la posibilidad de que la prueba de perfiles de disolución pueda o no ser utilizada como un sustituto de bioequivalencia, para evaluar la intercambiabilidad.

II. ANTECEDENTES

2.1. Albendazol

El albendazol (ABZ) es un fármaco antihelmíntico de amplio espectro, eficaz contra una amplia variedad de parásitos. Fue aprobado en 1982 para su uso en humanos bajo el nombre comercial de Zentel® (Alva y cols., 2015; Dayan, 2003). Presenta actividad contra nemátodos gastrointestinales (GI) incluidos los estados larvarios de cestodos tales como *Echinococcus granulosus* y *Taenia solium*, siendo eficaz para el tratamiento de la equinococosis, de la hidatidosis o quiste hidatídico y en la neurocisticercosis humana (NCC) (Marriner y cols., 1986). Este fármaco antiparasitario pertenece al grupo de los derivados de benzimidazol y produce acción tanto local como sistémica.

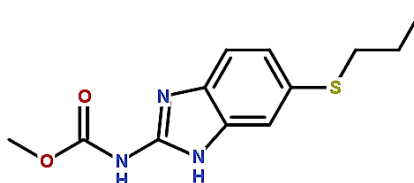


Figura 1. Estructura química del albendazol (ABZ)

2.1.1. Propiedades fisicoquímicas

- **Masa molar:** 265.34 g/mol.
- **Apariencia:** Polvo blanco o amarillo claro (Secretaría de Salud, 2014a).
- **Punto de fusión:** 208 – 210 °C.
- **pK_a's experimentales:** Presenta dos valores de pK_a, uno de 2.8 y otro de 10.26; el primero se atribuye a la protonación del nitrógeno del anillo de imidazol en posición 3 mientras que, el segundo se asocia a la pérdida del protón del grupo amino de la posición 1 (Figura 1) (Jung y cols., 1998).
- **Coefficiente de partición (log P) experimental y clogP:** 2.55 y 3.46
- **Solubilidad.** Fácilmente soluble en ácido fórmico anhidro, muy poco soluble en éter etílico y en diclorometano y casi insoluble en alcohol, muy soluble en cloroformo, dimetilsulfóxido (DMSO) y ácido acético (Jung y cols., 1998). La solubilidad en agua es de 0.010 mg/mL. Considerando la dosis de 400 mg, la cual es la máxima recomendada por la OMS (WHO, 2017b), el número de dosis (Do) es de 160. Esto implica que para disolver esa dosis de ABZ se requeriría un volumen de agua de 40 L (DDF, 2018; Kasim y cols., 2004). Como consecuencia de ello, el ABZ se clasifica como un fármaco

de baja solubilidad por lo que, el paso limitante en la absorción de este fármaco es su solubilidad (Jung y cols., 1998).

2.1.2. Mecanismo de acción

El ABZ es un antihelmíntico de amplio espectro. Produce su efecto por la inhibición de la polimerización de la tubulina, lo que resulta en la pérdida de los microtúbulos citoplasmáticos del parásito (García y cols., 2011), causa alteraciones degenerativas en el tegumento y en las células intestinales del helminto por unión al sitio sensible a la colchicina de la tubulina, inhibiendo así su polimerización y su ensamblaje en microtúbulos (Jung y cols., 2008). La pérdida de los microtúbulos citoplasmáticos produce un bloqueo en la captación de glucosa en los estados adulto y larvario del parásito, disminuyendo así las reservas de glucógeno (Frayha y cols., 1997; Sotelo y Jung, 1998).

2.1.3. Farmacocinética

2.1.3.1. Absorción. La absorción del ABZ se realiza principalmente en el estómago, debido a su alta solubilidad en HCl, y seguido por el intestino delgado, a través de un proceso no saturable de difusión pasiva (Jung y cols., 1998). En humanos, la absorción del ABZ es baja y variable, con una biodisponibilidad oral que oscila entre el 1-5% (Dollery, 1999), esto se atribuye a que sufre un extenso metabolismo de primer paso y a su baja solubilidad en agua (Jung y cols., 1998). Cuando se administra conjuntamente con alimentos con alto contenido de lípidos, la absorción se incrementa de 4.5 a 8 veces, lo cual se ve reflejado tanto en la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) como en el área bajo la curva (ABC) de su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol (ABZSO). En el caso del $t_{m\acute{a}x}$, este se retrasa y la vida media ($t_{1/2}$) se mantiene (Lange y Bircher, 1988; Mares y cols., 2005). El aumento en los niveles plasmáticos de ABZSO se atribuye a un incremento en la absorción, relacionada con una mayor solubilidad del ABZ en el tracto GI debido al efecto surfactante de las sales biliares secretadas después de ingerir los alimentos (Jung y cols., 1998).

2.1.3.2. Distribución. El ABZ se une del 89 al 92% a proteínas plasmáticas; mientras que, el ABZSO se une entre el 62 y el 67% (Jung y cols., 1998). El ABZSO se distribuye ampliamente y debido a su elevada lipofilicidad cruza la barrera hematoencefálica, alcanzando niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) de aproximadamente el 50% con relación a los niveles plasmáticos. En el LCR las concentraciones también presentan una gran variabilidad interindividual (Jung y cols., 1990).

2.1.3.3. Metabolismo. Después de la administración oral, el ABZ sufre un rápido y extenso metabolismo en el hígado y probablemente en el intestino (Jung y cols., 2008). Los dos principales metabolitos son el sulfóxido de albendazol (ABZSO) y la sulfona de albendazol (ABZSO₂), ambos son producto de la oxidación del átomo de azufre de la cadena alquílica (*Figura 2*) (Dayan, 2003). La formación del ABZSO se lleva a cabo mediante dos sistemas enzimáticos, las enzimas microsomales flavin-monooxigenasas (FMO) y el citocromo P450 (CYP3A4), siendo este último el que contribuye en mayor medida. El ABZSO sufre una segunda oxidación catalizada por el CYP1A1 dando lugar a la ABZSO₂, la cual no presenta actividad farmacológica ni tóxica (Jung y cols., 2008; Rawden y cols. 2000).

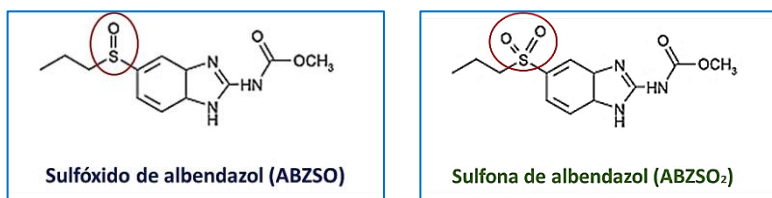


Figura 2. Principales metabolitos del ABZ.

2.1.3.4. Eliminación. Como consecuencia del extenso metabolismo del ABZ, después de administrarlo por vía oral no se detecta en la orina. Con respecto a sus metabolitos (ABZSO y ABZSO₂), la excreción urinaria es muy baja, menos del 1.0% de la dosis administrada se recupera en la orina en forma de metabolitos (Marriner y cols., 1986). La depuración renal (Cl_r) del ABZSO oscila entre 0.2 y 0.8 L/h en sujetos sanos; en pacientes con NCC es de entre 0.01 y 0.04 L/kg/h para ABZSO y de 0.25 L/h para ABZSO₂ (Lanchote y cols., 2004). La principal vía de eliminación de los metabolitos es la biliar (Dayan, 2003). La vida media de eliminación del ABZSO en pacientes con NCC oscila entre 10.0 y 15.0 h (Jung y cols., 1990). En voluntarios sanos se han reportado valores que oscilan entre las 8.0 y las 12.0 h para el ABZSO (Rigter y cols., 2004) y de aproximadamente 3.0 h para el ABZ (WHO/PQT, 2015).

2.1.4. Indicaciones terapéuticas y posología

El ABZ se encuentra en el listado del Cuadro Básico de Medicamentos del Consejo de Salubridad General (CSG), siendo sus indicaciones terapéuticas ascariasis, enterobiasis, uncinariasis y tricocefalosis (Consejo de Salubridad General, 2017).

En 1987, *Escobedo y cols.* demostraron que el ABZ es eficaz en el tratamiento de la NCC, siendo actualmente uno de los fármacos de elección para el tratamiento de esta enfermedad (Escobedo y cols., 1987). El régimen de dosificación que se utiliza para el tratamiento de la NCC es de 15 o 30 mg/kg/día, distribuidos en tres dosis al día conjuntamente con los alimentos, durante 8 días. Para algunos pacientes es suficiente con un solo curso de tratamiento mientras que otros requieren repetirlo en varias ocasiones (Jung y cols., 2008).

2.1.5. Productos comerciales conteniendo albendazol

En México, el albendazol se comercializa en presentación de suspensión oral de 20 mg/mL y en tabletas de liberación inmediata de 200 y 400 mg, bajo los nombres comerciales de Zentel® (producto innovador y de referencia), Eskazole®, Bruzol®, Vermin-Plus®, Vermisen®, Albendazol y Dazocan®; siendo estos últimos productos genéricos.

Dado al gran número de medicamentos genéricos conteniendo ABZ y a causa de las compras consolidadas del sector público, los hospitales adquieren las marcas más baratas, o las que se encuentran disponibles en ese momento, por lo que los pacientes no siempre utilizan la misma marca. Hasta el 2017, el “Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos”, publicado por el CSG, establecía que la prueba para demostrar la intercambiabilidad de productos

conteniendo ABZ, en presentación tabletas de 200 mg, era un estudio *in vitro* de perfil de disolución (prueba B); sin embargo, actualmente la prueba de intercambiabilidad es mediante un estudio de bioequivalencia (prueba C).

2.2. Estudios de disolución de albendazol

Un perfil de disolución, es una prueba *in vitro* que consiste en la determinación experimental de la cantidad de un fármaco disuelto a diferentes tiempos y en condiciones experimentales controladas, a partir de una forma farmacéutica (Secretaría de Salud, 2013). Este tipo de estudios son útiles para evaluar la consistencia entre lotes de un mismo producto y entre diferentes productos comerciales; de igual manera puede ser útil para detectar diferencias potenciales en la biodisponibilidad *in vivo* de distintos productos farmacéuticos (Hurtado y cols., 2003).

Existen pocos estudios en los cuáles se hayan comparado los perfiles de disolución de productos genéricos de ABZ en presentación tabletas. En 2003, *Hurtado y cols.* compararon el perfil de disolución de dos productos genéricos con el innovador (Zentel®), empleando el aparato 2 (paletas) y el aparato 4 (celdas de flujo continuo) referidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Las condiciones de disolución empleadas en las dos pruebas fueron: 50 rpm con 900 mL de HCl 0.1 N (aparato 2) y, HCl 0.1 N a una velocidad de flujo de 16 mL/min (aparato 4). Se encontró que, con ambos aparatos, los productos genéricos no presentaron perfiles de disolución similares al del producto de referencia. Los autores sugieren que con el aparato 4, la prueba fue más sensible y presentó una mayor capacidad discriminatória para identificar diferencias en la disolución de los productos. (Hurtado y cols., 2003). En el 2008, *Mayet y cols.* compararon los perfiles de disolución de 6 productos genéricos con el innovador (Zentel®) empleando las condiciones descritas en la FEUM (900 mL de HCl 0.1 N, aparato 2, a 50 rpm). Sus resultados mostraron que, sólo 2 productos cumplieron con el factor de similitud (f_2) con relación al producto de referencia. En ambos estudios se encontró que con las condiciones de la FEUM, el producto de referencia (Zentel®) presentó una muy rápida disolución, ya que más del 85% se disolvió en menos de 15 min (Hurtado y cols., 2003; Mayet y cols., 2008)

2.3. Estudios de farmacocinética y bioequivalencia de albendazol

Uno de los primeros estudios de farmacocinética de ABZ en voluntarios sanos fue el de *Marriner y cols.* en el cual no fue posible cuantificar al ABZ en muestras de plasma, orina, bilis y fluido cístico debido a que los niveles se encontraban por debajo de los límites de detección. Los autores encontraron que los niveles plasmáticos del ABZSO fueron muy variables. Así, al administrar una dosis de 400 mg de ABZ, los niveles máximos se encontraron entre 0.04 y 0.55 $\mu\text{g/mL}$. Esta gran variabilidad se atribuyó a diferencias interindividuales en la absorción del fármaco (Marriner y cols., 1986). Estudios en población mexicana concuerdan con lo reportado por la gran variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos (Jung y cols., 1990). Con el fin de disminuir la variabilidad atribuible al pH gástrico, *Rigter y cols.* administraron un vaso de refresco de cola (pH = 2.5) antes de la ingesta del medicamento. A pesar de ello, la variabilidad interindividual fue de 47% (Rigter y cols., 2004).

Actualmente, con técnicas analíticas más sensibles tales como la cromatografía de líquidos acoplada a un detector de masas en tándem (LC-MS/MS) es posible cuantificar al ABZ. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ reportados más recientemente para ABZ y ABZSO son de 96.4 y 635 ng/mL en población china (Chen y cols., 2004), de 57.49 y 829.95 ng/mL en población caucásica (Wojnicz y cols., 2013) y de 11.49 y 207.06 ng/mL en población de la India (Rathod y cols., 2016). Sin embargo, hasta el momento no se han reportado parámetros farmacocinéticos para el ABZ en población mexicana.

En el estudio publicado por Rathod y cols. se evaluó la bioequivalencia (BE) de un producto genérico de ABZ en presentación tabletas fabricado por una compañía de genéricos de la India, con respecto al producto de referencia de E. U., el Albenza®. El estudio se llevó a cabo en 51 sujetos sanos, en ayuno y se cuantificaron el ABZ y el ABZSO por LC-MS/MS. En el Cuadro 1 se presentan los parámetros farmacocinéticos promedio del ABZ y del ABZSO, en ella se observa la gran variabilidad interindividual. Los autores no encontraron diferencias significativas entre productos, aunque no se reportaron los intervalos de confianza.

Cuadro 1. Parámetros farmacocinéticos promedio del ABZ y ABZSO en el estudio de BE de la India

Parámetro farmacocinético	ABZ		ABZSO	
	Prueba	Referencia	Prueba	Referencia
$C_{m\acute{a}x}$ [ng/mL]	11.14 ± 5.01	11.49 ± 4.43	193.50 ± 52.87	207.06 ± 59.55
$t_{m\acute{a}x}$ [h]	1.94 ± 0.82	2.07 ± 1.60	3.18 ± 1.45	3.13 ± 2.22
$t_{1/2}$ [h]	4.53 ± 1.24	5.13 ± 1.26	15.81 ± 4.63	17.03 ± 3.34
ABC_{0-72h} [ng.h/mL]	51.97 ± 38.44	53.43 ± 36.00	3049.71 ± 1721.07	3306.32 ± 1771.49
$ABC_{0-\infty}$ [ng.h/mL]	64.68 ± 41.84	67.61 ± 39.68	3474.95 ± 1776.46	3805.68 ± 2236.19
k_e [h ⁻¹]	0.149 ± 0.026	0.137 ± 0.043	0.049 ± 0.018	0.045 ± 0.015

2.4. Estudios de correlación *in vitro* – *in vivo*

La Food and Drug Administration (FDA) define una correlación *in vitro-in vivo* (CIVIV) como un modelo matemático predictivo que describe la relación que existe entre una propiedad *in vitro* de una forma farmacéutica y una respuesta *in vivo* (FDA/CDER, 1997c). Para una forma farmacéutica de administración oral, la liberación *in vitro* generalmente se evalúa a través de la velocidad de disolución del principio activo contenido en la forma farmacéutica y puede ser utilizada como la propiedad *in vitro* mientras que, el desempeño *in vivo* se representa por el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo o por la fracción de fármaco absorbida (Sakore y Chakraborty, 2011).

El principal objetivo de establecer una CIVIV es que los datos de la disolución *in vitro* puedan utilizarse para predecir el desempeño *in vivo* de un medicamento, sirviendo como un sustituto de los estudios de biodisponibilidad *in vivo*. Estos estudios evitarían, en la medida de lo posible, estudios en voluntarios sanos, lo cual reduciría los costos y los tiempos en que un medicamento puede ser comercializado, además de presentar beneficios desde un punto de vista ético (González-García y cols., 2015).

2.4.1. Niveles de CIVIV

La FDA define cuatro niveles de correlación con base en la capacidad que tenga el modelo para predecir por completo el perfil *in vivo* de concentración plasmática en función del tiempo (FDA/CDER, 1997b; González-García y cols., 2015).

- **Nivel A.** Es el nivel de correlación más alto, representa una correlación punto por punto entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de absorción *in vivo*, esta correlación generalmente es lineal. Se considera la correlación que más información aporta para el desarrollo de nuevas formulaciones y con fines regulatorios (FDA/CDER, 1997b).
- **Nivel B.** Se basa en los principios de los momentos estadísticos, comparando un parámetro que represente la velocidad promedio de disolución *in vitro*, como el tiempo medio de disolución *in vitro* (TMD) y un parámetro que represente el comportamiento *in vivo*, como el tiempo medio de residencia (TMR). Este tipo de correlación no es útil con fines regulatorios (Modi, 2007).
- **Nivel C.** Consiste en la relación entre un solo parámetro de la disolución y un parámetro farmacocinético. La relación que se establece entre la absorción y la disolución es parcial por lo que la disolución no refleja por completo el perfil de concentración plasmática *in vivo*.
- **Nivel C múltiple.** Es una extensión de la correlación nivel C, se establece una relación entre uno o más parámetros farmacocinéticos de interés con la cantidad de fármaco disuelta a diferentes tiempos del perfil de disolución *in vitro*. Puede utilizarse como justificación de bioexención, ya que la correlación puede ser establecida a lo largo de todo el perfil de disolución, cubriendo cada una de sus etapas con uno o más parámetros farmacocinéticos (Sakore S. 2011).

Dado que a la fecha no existe información acerca de la relación que existe entre los valores *in vitro* y los parámetros *in vivo* de ABZ se llevó a cabo el siguiente trabajo.

III. HIPÓTESIS

La prueba de perfil de disolución *in vitro* será una herramienta útil y adecuada para predecir los perfiles de concentración plasmática de albendazol de productos en presentación tabletas de 200 mg.

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

- Estudiar la relación *in vitro* - *in vivo* de productos de liberación inmediata conteniendo albendazol en presentación tabletas de 200 mg.

4.2. Objetivos particulares

- Evaluar la calidad de los productos comerciales de albendazol del mercado nacional.

- Evaluar los perfiles de disolución de las tabletas conteniendo 200 mg de albendazol de acuerdo con los lineamientos establecidos en la FEUM.
- Desarrollar y validar un método analítico por cromatografía de líquidos acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para la cuantificación del albendazol y su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol, en plasma humano.
- Determinar los parámetros farmacocinéticos del albendazol y sulfóxido de albendazol de dos de los productos comerciales bajo estudio en voluntarios sanos.

V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1. Medicamentos seleccionados

Se seleccionaron los siguientes productos, un lote del medicamento de referencia: Zentel® de laboratorios Sanfer, y dos lotes de 5 medicamentos de prueba; todos en presentación tabletas de liberación inmediata conteniendo 200 mg de ABZ. Los medicamentos bajo estudio fueron: Zentel® (medicamento de referencia), Vermin Plus®, Dazocan®, Bruzol, Albendazol y Vermisen®, todos ellos con fecha de caducidad vigente, los cuales fueron adquiridos directamente en las farmacias de la Ciudad de México. Cada producto se identificó con una clave alfanumérica para diferenciar marcas y lotes; siendo A el producto de referencia y B, C, D, E y F, los productos de prueba.

El estudio se dividió en dos etapas. El estudio *in vitro* que comprendió las pruebas de control de calidad y los estudios de perfil de disolución de los productos comerciales conteniendo ABZ y, el estudio *in vivo* que incluyó el desarrollo y validación del método analítico para cuantificar ABZ y ABZSO en plasma, así como el estudio en humanos. En la *Figura 4*, se esquematizan de forma general las actividades realizadas en cada etapa del estudio.

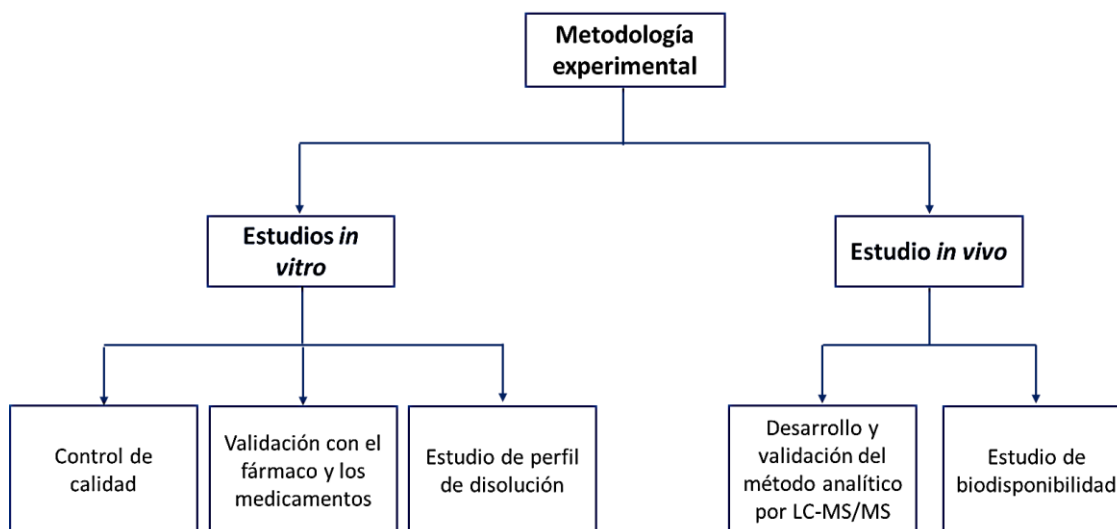


Figura 3. Desglose de actividades realizadas durante el proyecto de investigación.

5.2. Etapa 1. Estudios *in vitro*

5.2.1. Pruebas de control de calidad

Las pruebas de control de calidad: valoración, uniformidad de dosis por el método de variación de masa y prueba de disolución, se llevaron a cabo conforme a los procedimientos y especificaciones establecidas en la undécima edición de la FEUM.

5.2.2. Estudio de perfiles de disolución

5.2.2.1. Preparación de soluciones

Solución stock de ABZ en solución de HCl 0.1 N, pH 1.2. Se pesó el equivalente a 10.0 mg de ABZ (estándar de referencia secundario de albendazol de laboratorios Armstrong de México, pureza: 98.82%), se transfirió a un matraz volumétrico de 100.0 mL con 2.5 mL de DMSO, se adicionó lentamente la solución de HCl 0.1 N con agitación constante hasta llegar a la marca de aforo. La concentración de ABZ en esta solución es de 100.0 µg/mL. A partir de esta solución se preparó la curva de calibración que se presenta en el *Cuadro 2*.

Cuadro 2. Curva de calibración de ABZ en solución de HCl 0.1 N, pH 1.2

Punto de la curva de calibración	Vol. de la alícuota del stock de ABZ [µL]	Volumen final* [mL]	Concentración de ABZ [µg/mL]
C1	300	10.0	3.0
C2	800	10.0	8.0
C3	1300	10.0	13.0
C4	1800	10.0	18.0
C5	2200	10.0	22.0
C6	2600	10.0	26.0

*Las soluciones se llevaron a la marca de aforo con solución de HCl 0.1 N, pH 1.2.

5.2.2.2. Validación del método analítico para perfiles de disolución

Previo al estudio de perfiles de disolución, se validó el método analítico para la cuantificación de ABZ de acuerdo con el numeral 7 de la NOM-177-SSA1-2013, el cual indica que la validación del método debe realizarse con el fármaco puro (estándar de referencia secundario de albendazol de laboratorios Armstrong de México, pureza: 98.82%) y con cada uno de los medicamentos. Los parámetros evaluados fueron los siguientes:

- **Validación con el fármaco:** Linealidad y precisión.
- **Validación con los medicamentos:** Linealidad, exactitud, precisión, como repetibilidad y como reproducibilidad, y selectividad.

5.2.2.2.1. Validación con el fármaco

Para la validación con el fármaco se prepararon por triplicado curvas de calibración de ABZ en HCl 0.1 N, en el intervalo de trabajo de 3.0 a 26.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$. A partir de los datos de absorbancia en función de la concentración se calculó, para cada curva, la pendiente (m), la ordenada al origen (b), el coeficiente de correlación (r) y el error relativo debido a la regresión (ERR%).

Para evaluar la precisión, se calculó el factor respuesta (FR) dividiendo la respuesta analítica (absorbancia) entre la concentración correspondiente. Se calculó el promedio, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV%).

5.2.2.2.2. Validación con los medicamentos

Se prepararon por triplicado, en dos días diferentes, curvas de calibración de ABZ en HCl 0.1N, empleando como estándar el triturado de las tabletas de cada producto bajo estudio. El rango de la curva fue de 3.0 a 26.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Los parámetros evaluados fueron los siguientes:

- 1. Linealidad del método:** A partir de los valores de absorbancia con respecto a la concentración se determinó, para cada una de las curvas, la pendiente (m), la ordenada al origen (b), el coeficiente de correlación (r) y el error relativo debido a la regresión (EER%).
- 2. Exactitud:** Se calculó el % de recuperación de ABZ a cada nivel de concentración a partir de los datos de linealidad.
- 3. Precisión:**
 - a. Repetibilidad:** Se calculó el CV% del promedio de % de recuperación de ABZ a cada nivel de concentración empleando los datos de un sólo día.
 - b. Reproducibilidad:** Se calculó el CV% del promedio de % de recuperación de ABZ a cada nivel de concentración empleando los datos de los dos días de análisis.
- 4. Selectividad:** Se prepararon soluciones con el estándar secundario de ABZ y con cada medicamento bajo estudio a una concentración de 13.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en HCl 0.1 N. Se realizó un barrido en el espectrofotómetro en el rango del UV (de 190 a 390 nm).

5.2.2.3. Estudios de perfil de disolución

Para el estudio se emplearon 12 tabletas de cada producto. La prueba se realizó utilizando el aparato 2 (paletas) a 50 rpm, 900 mL de HCl 0.1 N, pH 1.2, como medio de disolución a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Se tomaron muestras de 5.0 mL a los 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 min. Las muestras se filtraron a través de un filtro de membrana Durapore® de 0.45 μm . Se tomó una alícuota de 500 μL , se diluyó con 4.5 mL del medio de disolución y se determinó la absorbancia a 291.0 nm utilizando como blanco medio de disolución. Las absorbancias fueron interpoladas en la curva de calibración preparada ese mismo día y se calculó el % disuelto de ABZ, a cada uno de los tiempos de muestreo, con respecto a la dosis de ABZ indicada en el marbete (200 mg).

5.3. Etapa 2. Estudio *in vivo*

5.3.1. Desarrollo y validación del método analítico para cuantificar ABZ y ABZSO en plasma

5.3.1.1. Preparación de las soluciones stock y estándar de ABZ. Se pesó el equivalente a 10.0 mg de ABZ (estándar analítico de albendazol de Sigma Aldrich, pureza $\geq 98.0\%$, no. de lote: MKCB9477), se transfirió a un matraz volumétrico de 10.0 mL y se llevó a la marca de aforo con MeOH. La concentración de ABZ fue de **1 000 000 ng/mL**. A partir de esta solución se prepararon soluciones de ABZ en MeOH a las concentraciones de **100 000, 10 000 y 1 000 ng/mL**.

5.3.1.2. Preparación de las soluciones stock y estándar de ABZSO. Se pesó el equivalente a 10.0 mg de ABZSO (estándar analítico de ricobendazol (sulfóxido de albendazol) de Sigma Aldrich, pureza $\geq 98.0\%$, no. de lote: BCBL2691V), se transfirió a un matraz volumétrico de 10.0 mL y se llevó a la marca de aforo con MeOH. La concentración de ABZSO fue de **1 000 000 ng/mL**. A partir de esta solución se prepararon soluciones en MeOH a las concentraciones de **100 000, 10 000 y 1 000 ng/mL**.

5.3.1.3. Preparación de las soluciones stock y estándar de carbamazepina, CBZ (estándar interno, EI). Se pesó el equivalente a 10.0 mg de CBZ (estándar analítico de carbamazepina de Sigma Aldrich, pureza $\geq 98.0\%$, no. de lote: BCBD1369V), se transfirió a un matraz volumétrico de 10.0 mL y se llevó a la marca de aforo con MeOH. La concentración de CBZ fue de **1 000 000 ng/mL**. A partir de esta solución se prepararon soluciones en MeOH a las concentraciones de **100 000 y 10 000 ng/mL**. De estas soluciones se tomaron alícuotas de 400 μL , se transfirieron a matraces volumétricos de 10.0 mL y se llevaron a la marca de aforo con MeOH. La concentración de CBZ fue de **4 000 ng/mL (solución estándar 3)** y de **400 ng/mL (solución estándar 4)**, respectivamente.

5.3.1.4. Preparación de las curvas de calibración de ABZ y de ABZSO en plasma

Matriz biológica (plasma humano)

Los paquetes de plasma fresco congelado humano, preparados con el anticoagulante CPDA (citrato, fosfato, dextrosa y adenina) y utilizados durante la validación del método analítico, fueron donados por los bancos de sangre de Médica Sur y del INNN. Se descongelaron las muestras de plasma de seis donadores distintos y se mezclaron. La mezcla se fraccionó en tubos de vidrio con tapón hermético de aproximadamente 50 mL y se almacenaron en refrigeración hasta su uso.

En el *Cuadro 3* se muestra la forma de preparación de la curva de calibración de ABZ y ABZSO en plasma, en el rango de 1.5 a 100 ng/mL para ABZ, y de 10 a 1500 ng/mL para ABZSO.

Cuadro 3. Preparación de la curva de calibración de ABZ y de ABZSO en plasma.

Punto de la curva de calibración	Concentración de ABZ/ABZSO en la ST [ng/mL]	Vol. de la ST de ABZ/ABZSO [μ L]	Vol. de plasma [μ L]	Vol. Final [μ L]	Concentración de ABZ/ABZSO en plasma [ng/mL]
C1	30 / 200	50	950	1000	1.5 / 10
C2	60 / 400	50	950	1000	3.0 / 20
C3	120 / 800	50	950	1000	6.0 / 40
C4	200 / 1600	50	950	1000	10.0 / 80
C5	400 / 3000	50	950	1000	20.0 / 150
C6	700 / 6000	50	950	1000	35.0 / 300
C7	1100 / 10000	50	950	1000	55.0 / 500
C8	1500 / 20000	50	950	1000	75.0 / 1000
C9	2000 / 30000	50	950	1000	100.0 / 1500

5.3.1.5. Preparación de las muestras control de ABZ y de ABZSO en plasma

En el *Cuadro 4* se presenta la preparación de las muestras control (MC) de ABZ y ABZSO en plasma humano a partir de soluciones de trabajo preparadas en fase móvil.

Cuadro 4. Preparación de las MC de ABZ y de ABZSO en plasma.

Muestra Control de ABZ/ABZSO	Concentración de la ST de ABZ/ABZSO [ng/mL]	Vol. de la ST de ABZ/ABZSO [μ L]	Vol. de plasma [μ L]	Vol. Final [μ L]	Concentración de ABZ/ABZSO en plasma [ng/mL]
LIC	30 / 200	50	950	1000	1.5 / 10
MCB	90 / 600	50	950	1000	4.5 / 30
MCM	1000 / 15000	50	950	1000	50 / 750
MCA	1700 / 25000	50	950	1000	85 / 1250
LSC	2000 / 30000	50	950	1000	100 / 1500
MCD	3400 / 50 000	50	950	1000	170 / 2500

**Límite inferior de cuantificación (LIC), MC baja (MCB), MC media (MCM), MC alta (MCA), límite superior de cuantificación (LSC), MC diluida (MCD).*

5.3.2. Validación del método analítico para cuantificar ABZ y ABZSO en plasma

Los parámetros que se incluyeron para la validación fueron: selectividad, efecto de acarreo, efecto de matriz, curva de calibración, límite inferior de cuantificación (LIC), precisión como repetibilidad y reproducibilidad, exactitud, recobro y estabilidad.

5.3.2.1. Selectividad. Se evaluó la no interferencia de compuestos endógenos del plasma humano en el tiempo de retención de ABZ y ABZSO empleando: plasma blanco de 6 donadores diferentes, la mezcla de plasma de los 6 donadores y de plasma hemolizado, sin la adición de los analitos ni del estándar interno (EI). También se analizaron la muestra cero y muestras de plasma adicionadas con ABZ y ABZSO a la concentración correspondiente al LIC (1.5 ng/mL de ABZ y 10.0 ng/mL de ABZSO) y con el EI. Se identificaron las señales cercanas a los tiempos de retención (t_r) de los analitos y del EI y se calculó el % de respuesta (interferencia) con respecto al LIC de cada analito.

5.3.2.2. Efecto de matriz. Se procesaron e inyectaron 12 muestras de plasma, seis con la concentración más baja (LIC) y seis con la concentración más alta (LSC) de ABZ y de ABZSO. Al mismo tiempo se inyectaron

por quintuplicado soluciones a la concentración del LIC y del LSC de ambos analitos. Se compararon las respuestas analíticas del ABZ y del ABZSO en las muestras blanco con respecto a las obtenidas en solución y se calculó el factor de matriz normalizado (FMN).

5.3.2.3. Efecto de acarreo. Se preparó una muestra blanco de plasma, 6 muestras conteniendo ABZ y ABZSO con el LIC y una muestra conteniendo ABZ y de ABZSO con el LSC. Las muestras se procesaron y se inyectaron en el siguiente orden: 1 inyección de la muestra blanco, 1 inyección de la muestra del LSC, 2 inyecciones de la muestra blanco y las 6 muestras del LIC. Para cada muestra blanco se calculó el % de respuesta (interferencia).

5.3.2.4. Curva de calibración. Se preparó por duplicado, y en dos días diferentes, la curva de calibración en plasma en el rango de 1.5 - 100 ng/mL para ABZ y de 10 - 1500 ng/mL para ABZSO. Cada curva de calibración incluyó una muestra blanca y una muestra cero. Se graficó la relación de áreas (analito/EI) en función de la concentración y se seleccionó el mejor modelo al cual se ajustaron los datos. Se determinó la pendiente (m), la ordenada al origen (b) y el coeficiente de correlación (r). Utilizando el software del equipo, se calculó la concentración recuperada a cada nivel de concentración de cada curva de calibración, y a partir de estos datos se calculó el % de desviación con respecto a la concentración adicionada de analito.

5.3.2.5. Límite inferior de cuantificación (LIC). Se estableció tomando como base los valores de $C_{\text{máx}}$ reportados por *Rathod y cols.*, al administrar una dosis de 400 mg de ABZ, que fueron de 11.0 ng/mL para ABZ y de 200.0 ng/mL para ABZSO. Las concentraciones seleccionadas como LIC fueron de 1.5 ng/mL para el ABZ y de 10.0 ng/mL para ABZSO. Se evaluó la precisión y la exactitud de acuerdo con los criterios establecidos en las pruebas de precisión y exactitud.

5.3.2.6. Precisión. La precisión del método analítico se evaluó como repetibilidad o precisión intradía y como reproducibilidad o precisión intermedia.

- **Repetibilidad.** Se prepararon por quintuplicado y se analizaron en una misma corrida muestras controles equivalentes al LIC, MCB, MCM, MCA Y MCD de ABZ y ABZSO. El mismo día se preparó una curva de calibración de ABZ y de ABZSO en plasma la cual se analizó en la misma corrida analítica. Se determinó la concentración recuperada de cada muestra, así como el valor promedio, la DE y el CV% de cada nivel.
- **Reproducibilidad (precisión intermedia).** Se prepararon y analizaron por quintuplicado, en tres días diferentes (3 corridas analíticas diferentes), las MC de ABZ y de ABZSO en plasma correspondientes al LIC, MCB, MCM y MCA. Cada día de análisis se preparó una curva de calibración de ABZ y de ABZSO en plasma, la cual se analizó en la misma corrida analítica. Se calculó la concentración recuperada de ABZ y de ABZSO de cada una de las muestras y se calculó el promedio, la DE y el CV%.

5.3.2.7. Exactitud. A partir de los datos de repetibilidad y reproducibilidad, se calculó el % de desviación con respecto a la concentración adicionada.

5.3.2.8. Recobro. Se prepararon y procesaron por sextuplicado las MCB, MCM y MCA de ABZ y de ABZSO. Las respuestas analíticas se compararon con las obtenidas con las muestras blanco reconstituidas con soluciones de ABZ y ABZSO a concentraciones equivalentes.

5.3.2.9. Estabilidad. Las pruebas realizadas para evaluar la estabilidad de ABZ y ABZSO en plasma, fueron las siguientes: estabilidad en la mesa de trabajo (corto plazo), en congelación a -70°C (largo plazo) y después de 3 ciclos de congelación y descongelación. También se evaluó la estabilidad de la muestra procesada en refrigeración y dentro del auto muestreador. Para cada condición, se prepararon por cuadruplicado dos series de las MC baja y alta de ABZ y se ABZSO en plasma. La primera serie fue procesada y analizada de manera inmediata conjuntamente con una curva de calibración de ABZ y de ABZSO en plasma preparada el mismo día. La segunda serie se sometió a la condición de prueba y una vez transcurrido el tiempo se analizó junto con una curva de calibración en plasma preparada el día del análisis.

5.3.3. Estudio de biodisponibilidad

Los medicamentos utilizados en el estudio de biodisponibilidad fueron el producto A1 (medicamento de referencia) y el producto B1 (medicamento de prueba). En el estudio participaron 14 voluntarios clínicamente sanos de la población mexicana, confirmado mediante diversos estudios clínicos, 10 mujeres y 4 hombres, sin antecedentes de hipersensibilidad o alergias al ABZ. La edad fue entre 21 y 49 años y con un índice de masa corporal (IMC) entre 19.4 y 26.7 kg/m^2 . Para la selección de los voluntarios sanos se consideraron los criterios enumerados en el APÉNDICE I.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con un diseño cruzado 2 x 2 balanceado, aleatorizado (2 periodos, 2 tratamientos y 2 secuencias). Se administraron 400 mg de albendazol con 250 mL de agua, después de un ayuno previo de 10.0 horas y con un periodo de lavado de 7 días entre los dos periodos del estudio. Se tomaron muestras sanguíneas de 10 mL, en tubos heparinizados, antes de la administración del medicamento (0.00 horas) y a los siguientes tiempos: 0.50, 0.75, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 24.00 y 48.00 horas después de la administración del tratamiento. Se separó el plasma por centrifugación a 3000 rpm y las muestras se congelaron a -70°C hasta el momento de su análisis empleando el método desarrollado.

A partir los datos de concentración plasmática en función del tiempo de ABZ y de ABZSO, se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos empleando un modelo no compartimental y utilizando el programa WinNonlin Enterprise versión 5.2 de Pharsight Corporation: $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, tiempo medio de residencia (TMR), ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ y la constante de eliminación (k_e), tanto para el producto de prueba como de referencia.

Una vez obtenidos los datos *in vitro* e *in vivo* se evaluaron las siguientes relaciones: 1) % disuelto de ABZ *in vitro* a los 10, 15, 20, 30 y 45 min y $C_{\text{máx}}$ de ABZ y de ABZSO, 2) % disuelto de ABZ *in vitro* a los 15, 20, 30 y 45 min y ABC_{0-t} de ABZ y de ABZSO.

5.3.3.1. Consideraciones éticas

Previo al inicio del estudio, los voluntarios fueron informados acerca de los objetivos, posibles riesgos y de las actividades a realizar durante el desarrollo de este, firmaron el Consentimiento Informado el cual fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación del INNN y de ICT Internacional S.A. de C.V. Los números de oficio correspondientes a las aprobaciones del protocolo clínico, emitidas por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación del INNN, fueron CEI/074/18 y DIC/130/18, respectivamente. Tanto el protocolo clínico como la forma de consentimiento informado fueron aprobados por la COFEPRIS. La forma de Consentimiento Informado empleada en el estudio se presenta en el APÉNDICE II.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Estudios *in vitro*

6.1.1. Pruebas de control de calidad

En el *Cuadro 5* se muestran los resultados de las pruebas de control de calidad con cada producto evaluado. Todos los medicamentos cumplieron con la especificación establecida en la FEUM para las pruebas de valoración y de uniformidad de dosis por el método de variación de masa. En el caso de la prueba de disolución, se encontró que los productos A1, B1, B2, C1, D1 y E1 cumplieron con el criterio farmacopéico de Q de al menos 80% a los 30 min; mientras que, los productos C2, E2, F1 y F2 no cumplieron con la especificación.

Cuadro 5. Resultados de la prueba de valoración de las tabletas de ABZ

Clave del Producto	Prueba de valoración		Uniformidad de dosis		Prueba de disolución	
	Contenido promedio [$\bar{X} \pm DE$] (n = 3)	CV%	Rango	Valor de aceptación [VA]	Promedio del % disuelto de ABZ a los 30 min (n = 12)	CV%
A1	100.4 ± 3.3%	3.3%	98.7 - 101.9%	3.02	96.9%	1.9
B1	102.3 ± 2.4%	2.3%	101.0 - 103.4%	2.71	80.0%	4.2
B2	104.4 ± 2.8%	2.7%	102.7 - 106.6%	5.85	90.2%	2.7
C1	101.6 ± 2.5%	2.4%	99.1 - 104.5%	4.59	88.3%	4.9
C2	102.6 ± 2.6%	2.6%	98.8 - 108.2%	7.60	72.2%	7.1
D1	98.8 ± 1.4%	1.4%	95.9 - 106.2%	8.73	94.9%	0.4
E1	100.4 ± 0.9%	0.9%	99.7 - 101.4%	1.42	85.6%	4.2
E2	99.4 ± 2.5%	2.5%	98.2 - 100.4%	1.59	76.1%	4.7
F1	98.83 ± 0.7%	0.7%	95.4 - 100.8%	3.89	62.4%	6.0
F2	97.8 ± 1.6%	1.7%	93.6 - 101.7%	6.00	46.9%	7.9

6.1.2. Estudio de perfiles de disolución

6.1.2.1. Validación con el fármaco

En el *Cuadro 6* y en la *Figura 4* se presentan los resultados de las pruebas de linealidad y precisión del método analítico para la cuantificación del fármaco en HCl 0.1 N, pH 1.2. En ella se puede observar que el método fue lineal y preciso para la cuantificación de ABZ.

Cuadro 6. Resultados de la validación con el fármaco

Parámetro de validación	Criterios de aceptación	No. de curva de calibración		
		1	2	3
Linealidad	$r > 0.99$	0.9997	0.9998	0.9999
	$\%ERR \leq 2\%$	1.33%	1.10%	0.71%
	IC al 95% del intercepto debe incluir al cero.	Inferior Superior	-0.011382 0.024235	-0.005165 0.024412
Precisión	El CV% debe ser menor o igual al 2%.	1.34%		

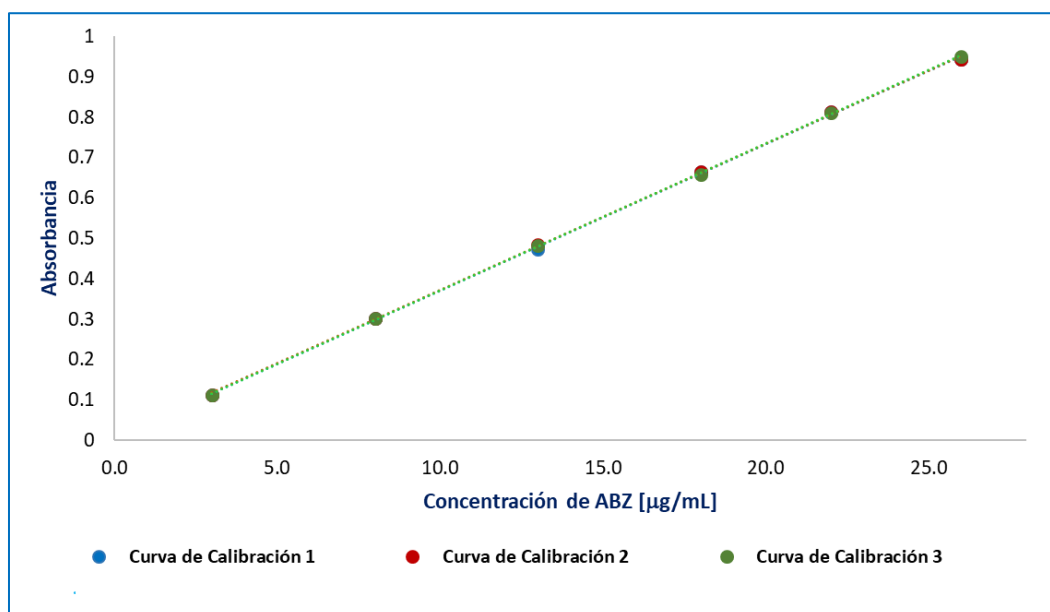


Figura 4. Curvas de calibración de ABZ en medio de HCl 0.1 N, pH 1.2.

6.1.2.2. Validación con los medicamentos

En el *Cuadro 7* se presentan los resultados representativos de la validación con los medicamentos A1, B1 y C1, en la cual se observa que el método fue lineal, preciso y exacto para la cuantificación de ABZ en los medicamentos bajo estudio, lo que demuestra su confiabilidad para ser utilizado en el estudio de perfiles de disolución. Resultados similares se obtuvieron con los medicamentos D1, E1 y F1.

Cuadro 7. Resultados de la validación con los medicamentos A1, B1 y C1

Parámetro de Validación	Criterios de Aceptación	No. de curva de calibración	Producto					
			A.1		B.1		C.1	
			Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
Linealidad	$r > 0.99$	1	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.99
		2	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.99
		3	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.99
	$\%ERR \leq 3\%$	1	0.38%	0.47%	0.62%	0.60%	0.86%	0.77%
		2	0.81%	1.11%	0.61%	0.74%	0.45%	0.65%
		3	0.51%	0.87%	0.74%	0.93%	0.39%	0.73%
Precisión	Repetibilidad (n = 3)	El CV% del porcentaje recuperado debe ser menor o igual al 3%.	0.21	0.72	0.38	1.70	2.19	0.75
			0.12	0.54	0.18	0.65	0.18	0.49
			0.46	1.21	0.25	0.49	0.57	0.47
			0.32	1.14	0.09	0.58	0.56	0.14
			0.26	0.46	0.08	0.41	0.06	0.28
			0.21	0.16	0.10	0.61	0.39	0.09
	Reproducibilidad (n = 6)	El CV% de los datos de porcentaje recuperado de dos días, debe ser menor o igual al 3%.	0.64	1.54	1.54			
			0.36	0.44	0.52			
			0.84	0.46	0.55			
			0.80	0.41	0.43			
			0.36	0.29	0.19			
			0.24	0.45	0.32			
Exactitud (n = 6)	El % de diferencia de % de recuperación de los datos de linealidad no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.	2.64	1.89	2.73	0.82	1.79	2.60	
		-1.16	-1.03	-0.93	-1.12	-0.91	-0.17	
		0.26	-0.09	0.11	0.66	0.20	-0.32	
		-0.40	0.11	-0.23	0.10	-0.06	-0.49	
		-0.02	0.20	-0.46	-0.25	-0.22	-0.34	
		0.21	-0.10	0.46	0.06	0.19	0.54	

6.1.2.3. Estudio de perfiles de disolución

En el *Cuadro 8* se presentan los resultados promedio de % disuelto de ABZ de los diferentes productos bajo estudio, así como sus respectivos CV%. En las *Figura 5* se presentan los perfiles de disolución promedio de los productos evaluados. Los resultados muestran la diferencia en el comportamiento de disolución de los productos bajo estudio. Así, el medicamento de referencia A1 presentó una disolución muy rápida ya que más del 85.0% se disolvió en los primeros 15 min. El único medicamento genérico que presentó un comportamiento similar al de la referencia fue el producto D ($f_2 = 67.25$). Ello puede deberse a que el fabricante de este producto es el mismo que el del producto de referencia (A), por lo que podríamos asumir que la formulación y el proceso de fabricación son los mismos. Los resultados obtenidos concuerdan con lo reportado en estudios previos de disolución en los que se encontró que los productos genéricos presentes en el mercado no fueron similares a la referencia utilizando las condiciones de disolución farmacopéicas (Hurtado y cols., 2003; Mayet y cols., 2008).

Al comparar los dos lotes del mismo producto utilizando el factor de similitud (f_2), los valores fueron los siguientes: B1 vs B2 ($f_2 = 45.05$), C1 vs C2 ($f_2 = 31.21$), E1 vs E2 ($f_2 = 52.71$) y F1 vs F2, ($f_2 = 41.81$), lo cual indica que solo los lotes del producto E cumplieron con el factor de similitud ($f_2 \geq 50$).

Los resultados obtenidos sugieren que si se considerara la prueba B (perfiles de disolución) como prueba para evaluar la intercambiabilidad de estos productos, ninguno de los productos genéricos evaluados, con excepción del producto D, serían intercambiables con el producto de referencia (producto A).

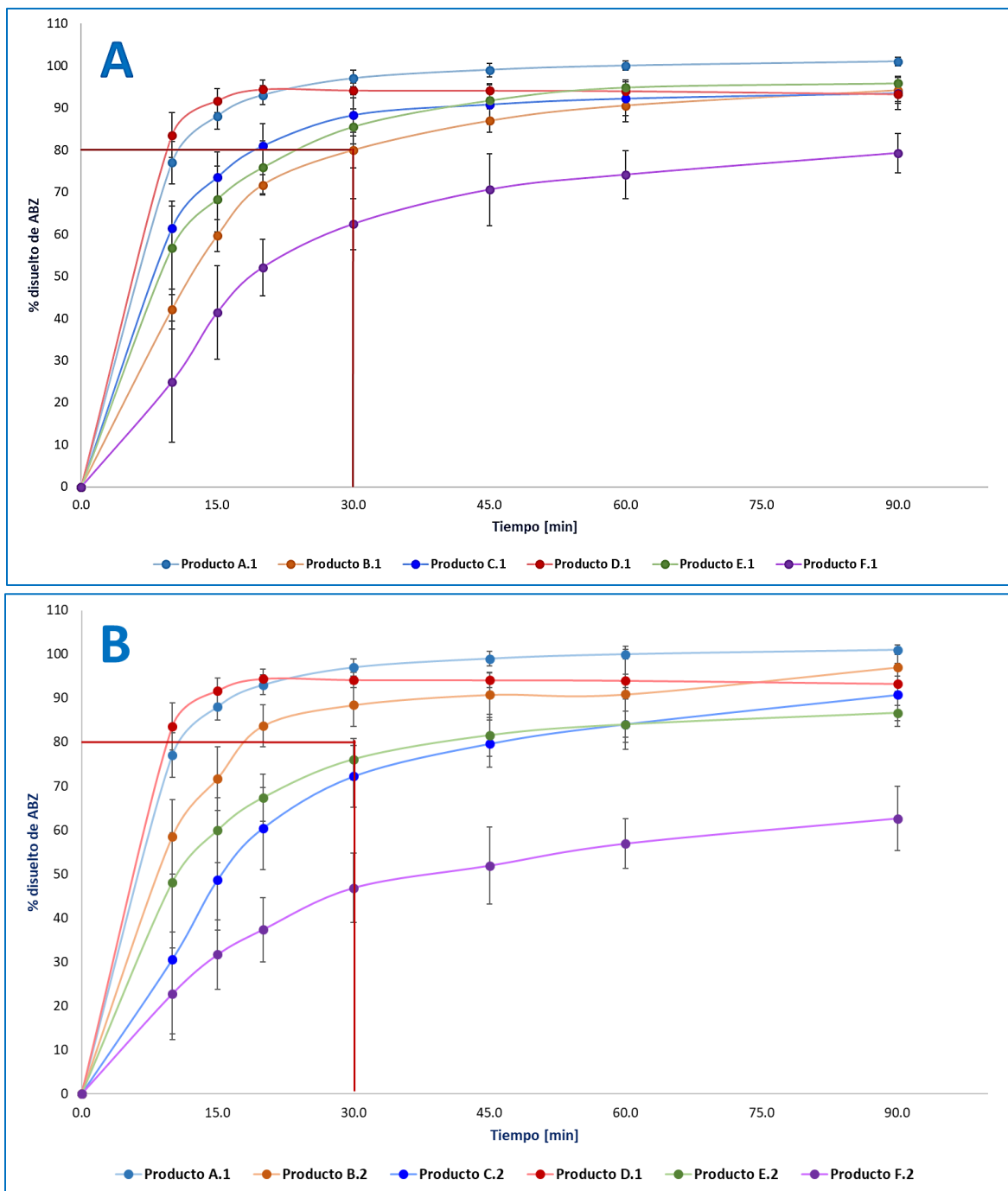


Figura 5. Perfiles de disolución de las tabletas de ABZ conteniendo 200 mg.

*5A: perfiles de disolución de los productos del lote 1; 5B: perfiles de disolución de los productos del lote 2. En ambos gráficos la línea color rojo corresponde al criterio de aceptación de la prueba de disolución farmacopéica ($Q = 80\%$ a los 30 min con una $n = 12$ tabletas).

Cuadro 8. Resultados de % disuelto promedio de ABZ de las tabletas conteniendo 200 mg de ABZ

Tiempo de muestro [min]	Producto de ABZ en presentación tabletas																			
	A1		B1		B2		C1		C2		D1		E1		E2		F1		F2	
	̄	CV%	̄	CV%	̄	CV%	̄	CV%	̄	CV%	̄	CV%	̄	CV%	̄	CV%	̄	CV%	̄	CV%
0.0	0	0	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10.0	77	5.07	42	4.74	58	8.45	61	5.30	31	16.89	84	5.35	57	11.14	48	11.36	25	14.40	23	10.41
15.0	88	3.00	60	3.75	72	7.25	73	6.01	49	11.48	92	2.87	68	7.82	60	7.36	41	11.05	32	7.89
20.0	93	2.24	72	2.44	84	4.79	81	5.30	60	9.35	94	2.20	76	6.27	67	5.40	52	6.77	37	7.34
30.0	97	1.92	80	4.20	88	4.87	88	4.88	72	7.06	94	1.73	86	4.15	76	4.73	62	6.04	47	7.93
45.0	99	1.60	87	2.79	91	5.12	91	4.73	80	5.34	94	1.71	92	2.00	82	4.76	71	8.57	52	8.80
60.0	100	1.12	91	3.87	91	10.94	92	3.96	84	5.73	94	1.52	95	1.72	84	2.95	74	5.73	57	5.67
90.0	101	1.07	94	3.15	97	3.39	93	3.80	91	7.16	93	1.79	96	1.60	87	1.73	79	4.69	63	7.28

*El valor de % disuelto de ABZ a cada tiempo de muestreo representa el promedio de 12 tabletas (n = 12).

Con base en esta información se seleccionaron para el estudio de biodisponibilidad los productos A1 (medicamento de referencia), producto de muy rápida disolución y el producto B (lote 1), producto de disolución intermedia.

6.2. Estudio *in vivo*

6.2.1. Método analítico para cuantificar ABZ y ABZSO en plasma

6.2.1.1. Condiciones de estudio. El laboratorio de Neuropsicofarmacología del INNN solamente contaba con un método analítico por LC-MS/MS para la cuantificación del ABZSO y ABZSO₂ por lo que fue necesario establecer las condiciones para la cuantificación de ABZ y ABZSO simultáneamente. Para ello se establecieron las condiciones óptimas para la ionización de los analitos. Las transiciones encontradas para el ABZ y ABZSO fueron: 266 → 234 m/z, y 282 → 240 m/z, respectivamente (Figura 6).

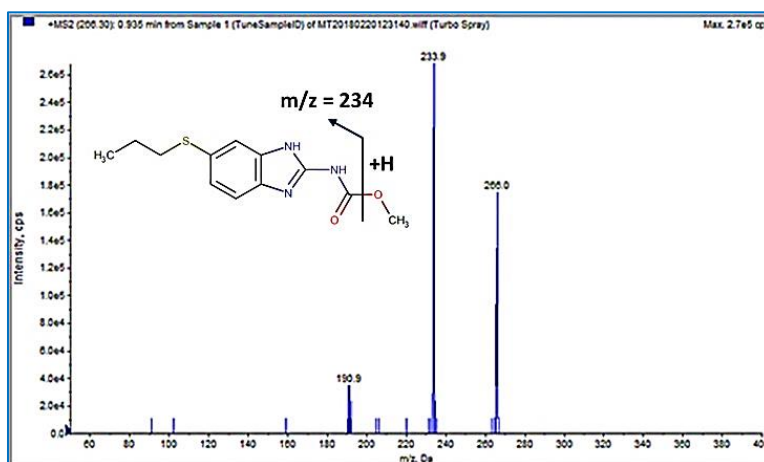


Figura 6. Espectro de masas del ABZ

Para el caso de las condiciones cromatográficas, las condiciones con las que se obtuvieron los mejores resultados fueron las siguientes:

- **Instrumento:** Cromatógrafo de líquidos Agilent 1100 series acoplado a un detector de masas ABSciex 3200 Q Trap.
- **Columna cromatográfica:** Gemini C18 de Phenomenex, de 150 mm x 4.6 mm y 5.0 μm de tamaño de partícula.
- **Precolumna:** Phenomenex C18.
- **Fase móvil:** MeOH: Ácido fórmico 20 mM (70:30, V/V).
- **Velocidad de flujo de la FM:** 0.7 mL/min.
- **Volumen de inyección de la muestra:** 10 μL .
- **Tiempo de corrida por muestra:** 5.5 min.
- **Tipo de análisis:** Análisis isocrático.
- **Temperatura de análisis:** Temperatura ambiente.
- **Temperatura del auto muestreador:** Temperatura ambiente.
- **Detección:** Modo positivo de ionización.
- **Tipo de escaneo:** Multiple Reaction Monitoring (MRM).

6.2.2. Método de extracción del ABZ y del AZBSO del plasma

En el *Figura 7* se esquematiza el procedimiento de extracción líquido-líquido utilizado:

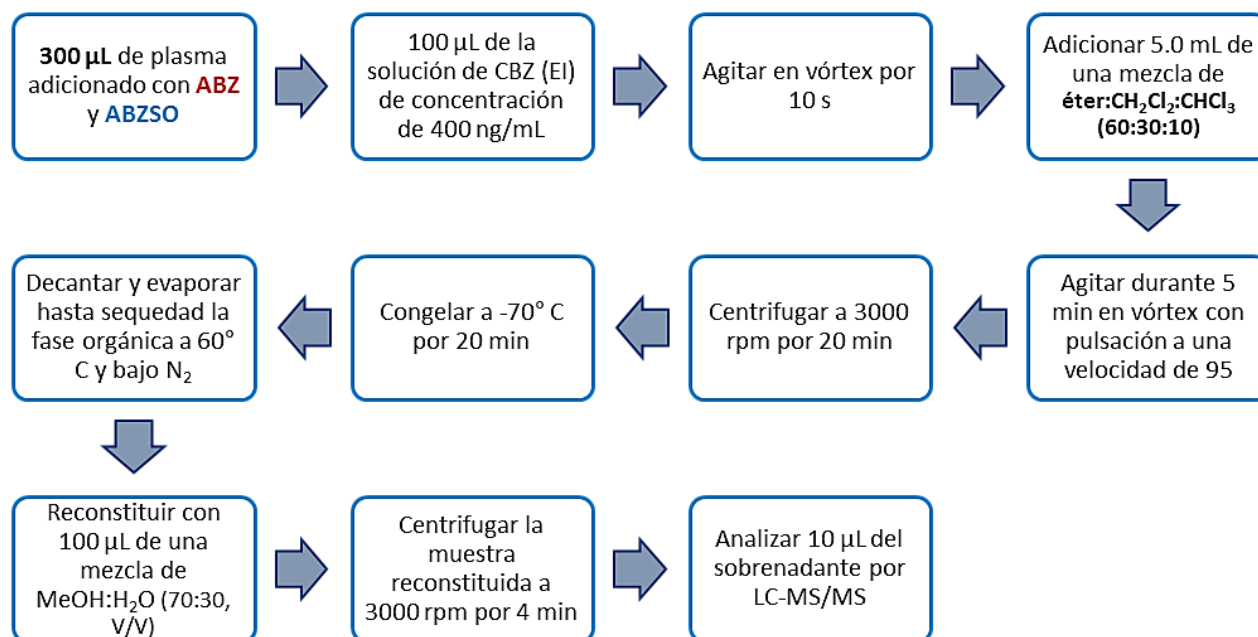


Figura 7. Procedimiento para la extracción del ABZ y del ABZSO de las muestras de plasma humano.

En la *Figura 8* se presentan los cromatogramas típicos de la MC alta de ABZ y de ABZSO en plasma, adicionadas con el EI, sometidas al proceso de extracción y analizadas por LC-MS/MS bajo las condiciones descritas en el *apartado 6.2.1.1*.

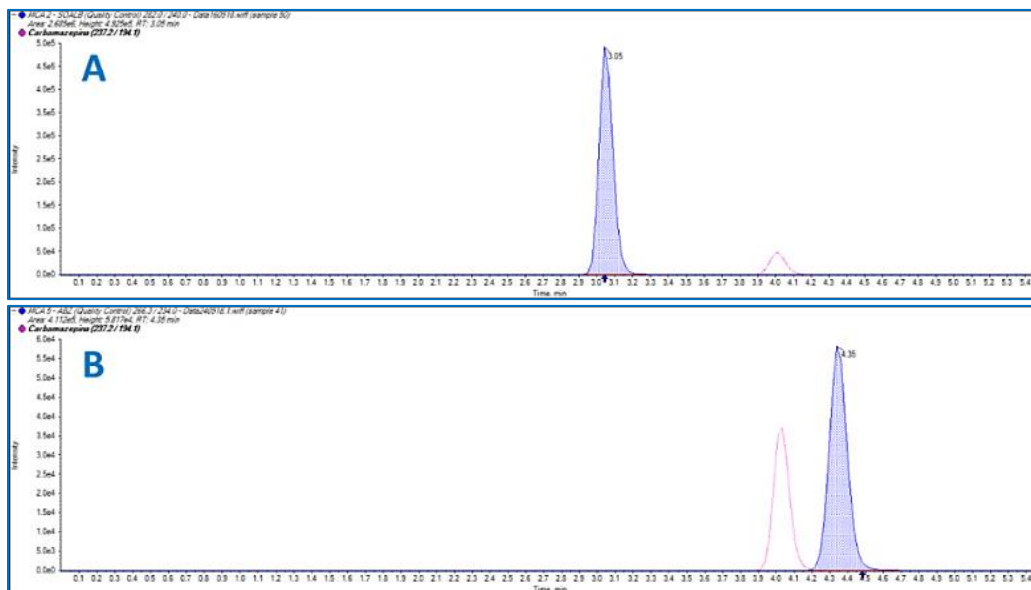


Figura 8. Cromatogramas típicos de una MC alta de ABZSO (A) y de ABZ (B) en plasma.

*A: Pico a los 3.0 min corresponde al ABZSO; B: Pico a los 4.4 min corresponde al ABZ. En ambos cromatogramas el pico presente a los 4.0 min corresponde al EI de CBZ.

6.2.3. Validación del método analítico

6.2.3.1. Selectividad. En el *Cuadro 9* se presentan los resultados del análisis de muestras blanco de plasma normal y hemolizado, en los que se puede observar que el método analítico fue selectivo para la cuantificación de ABZ y ABZSO en ambos tipos de muestras, ya que las respuestas de las interferencias cercanas a los t_r de los analitos y del EI en las muestras blanco de plasma normal y hemolizado, no fueron mayores al 20% de la respuesta del analito en el LIC ni mayores al 5% de la respuesta analítica del EI.

Cuadro 9. Respuesta analítica de las muestras blanco de plasma

Muestra blanco de plasma normal	% de respuesta con respecto a la del LIC		% de respuesta con respecto a la del EI de CBZ
	ABZ	ABZSO	
Sujeto 1	24.4%*	4.4%	0.04%
Sujeto 2	12.8%	3.6%	0.07%
Sujeto 3	13.8%	3.3%	0.01%
Sujeto 4	10.9%	4.1%	0.05%
Sujeto 5	11.3%	4.1%	0.03%
Sujeto 6	12.6%	3.5%	0.02%
Pool de plasma	17.4%	2.3%	0.02%
Blanco hemolizado	7.7%	3.1%	0.14%

*Valores que se encuentran fuera de especificación.

6.2.3.2. Efecto de matriz. En el Cuadro 10 se presentan los resultados obtenidos de la evaluación del efecto de matriz en las muestras de ABZ y de ABZSO. En ella se puede observar que el CV% del factor de matriz normalizado (FMN) a los dos niveles de concentración no fue mayor al 15%, cumpliendo con el criterio de aceptación establecido.

Cuadro 10. Resultados del efecto de matriz en plasma normal

	FMN de ABZ		FMN de ABZSO	
	Muestra del LIC	Muestra del LSC	Muestra del LIC	Muestra del LSC
Promedio (n = 6)	1.1550	0.9975	1.0412	0.9910
DE	0.1416	0.0129	0.0183	0.0146
CV%	12.26%	1.29%	1.76%	1.47%

6.3.3.3. Efecto de acarreo. En el Cuadro 11 se observa que, en todos los blancos, las señales fueron menores al 20% con respecto a la señal de ABZ y de ABZSO y menores al 5% con respecto a la respuesta del EI de CBZ demostrando que no existe un efecto de acarreo.

Cuadro 11. Resultados del efecto de acarreo

No. de inyección de la muestra blanco	% de respuesta con respecto a la del LIC		% de respuesta con respecto a la del EI de CBZ
	ABZ	ABZSO	
1	16.9	3.6	0.05
2	16.5	2.8	0.02
3	19.5	3.3	0.02

6.3.3.4. Curva de calibración. En la Figura 9 se muestra la relación respuesta-concentración después de ajustar los datos a un modelo con una ponderación $1/x$ para ambos analitos. Para cada nivel de concentración evaluado, los valores de % de desviación con respecto a la concentración adicionada fueron menores al 15% y menores al 20% para el LIC.

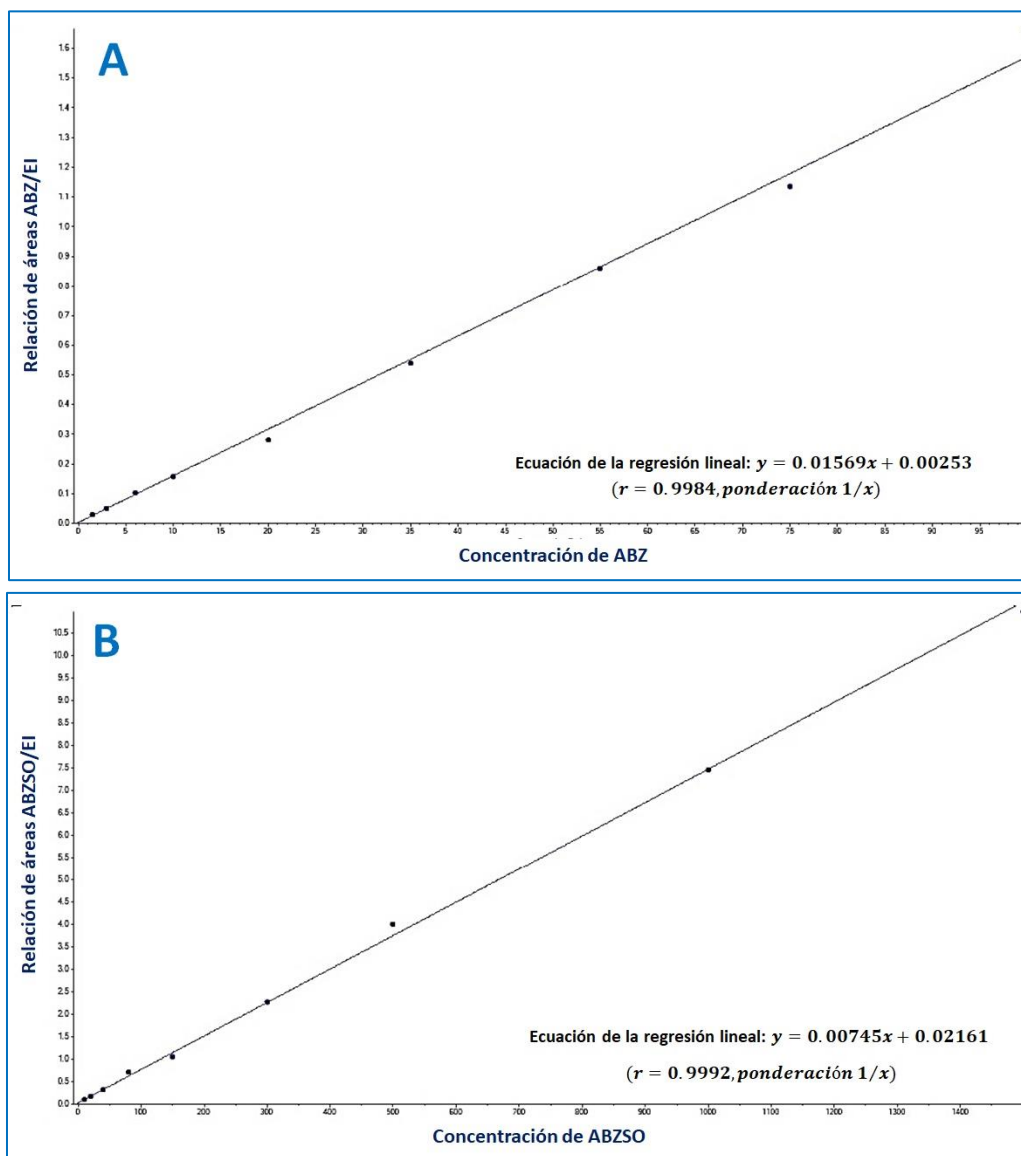


Figura 9. Curva de calibración de ABZ (A) y de ABZSO (B) en plasma.

6.3.3.5. Límite inferior de cuantificación. Los resultados mostraron que la cuantificación del LIC fue repetible y reproducible en las diferentes corridas analíticas, con un CV% del promedio no mayor al 20%. Así mismo, el promedio del % de desviación con respecto a la concentración adicionada de ABZ y de ABZSO (1.5 y 10.0 ng/mL, respectivamente) no fue mayor al 20.0%, con lo que se garantiza la exactitud de su cuantificación.

6.3.3.6. Precisión y exactitud. En el *Cuadro 12* se presentan los resultados de precisión y exactitud. Dado que los valores de CV% fueron menores al 15% y menores al 20% para el LIC, se demuestra que el método fue repetible y reproducible para la cuantificación de ABZ y ABZSO en plasma. Los resultados de exactitud muestran que el método también cumple con este parámetro ya que, para los cuatro niveles de concentración, el % de desviación promedio fue menor al 15% con respecto a la concentración nominal.

Cuadro 12. Repetibilidad, reproducibilidad y exactitud del método analítico en la cuantificación de ABZ y ABZSO

Prueba	MC de ABZ / ABZSO en plasma	LIC [1.5 / 10 ng/mL]	MCB [4.5 / 30 ng/mL]	MCM [50 / 750 ng/mL]	MCA [85 / 1250 ng/mL]	MCD [170 / 2500 ng/mL]
		C _{recuperada} de ABZ / ABZSO [ng/mL]				
Repetibilidad	Promedio (n = 5)	1.49 / 9.95	4.76 / 32.28	54.30 / 791.98	91.33 / 1241.80	83.73 / 1246.40
	DE	0.0696 / 0.1951	0.1360 / 1.2318	0.8549 / 13.5866	2.4854 / 31.6496	1.4670 / 27.7723
	CV%	4.66% / 1.96%	2.86% / 3.82%	1.57% / 1.72%	2.72% / 2.55%	1.75% / 2.23%
Reproducibilidad	Promedio (n = 15)	1.56 / 9.82	4.88 / 33.20	53.33 / 815.32	90.39 / 1268.80	
	DE	0.0945 / 0.4632	0.2020 / 1.0514	1.8826 / 31.7055	3.5736 / 51.5685	
	CV%	6.05% / 4.72%	4.14% / 3.17%	3.53% / 3.89%	3.95% / 4.06%	
% de desviación en la C _{recuperada}						
Exactitud	Promedio (n = 15)	-4.16% / 1.83%	-8.52% / -10.68%	-6.65% / -8.71%	-6.34% / -1.50%	

6.3.6.7. Recobro. Los resultados se presentan en el *Cuadro 13*. Se observa que el recobro promedio fue de aproximadamente el 80% para todos los compuestos. En el caso del ABZ se presentó una diferencia de alrededor del 10% entre el % de recobro del nivel de concentración bajo y alto; sin embargo, tomando en cuenta que el método cumplió con los requisitos de precisión y de exactitud, se considera que dicha diferencia no representa significancia en la cuantificación del ABZ.

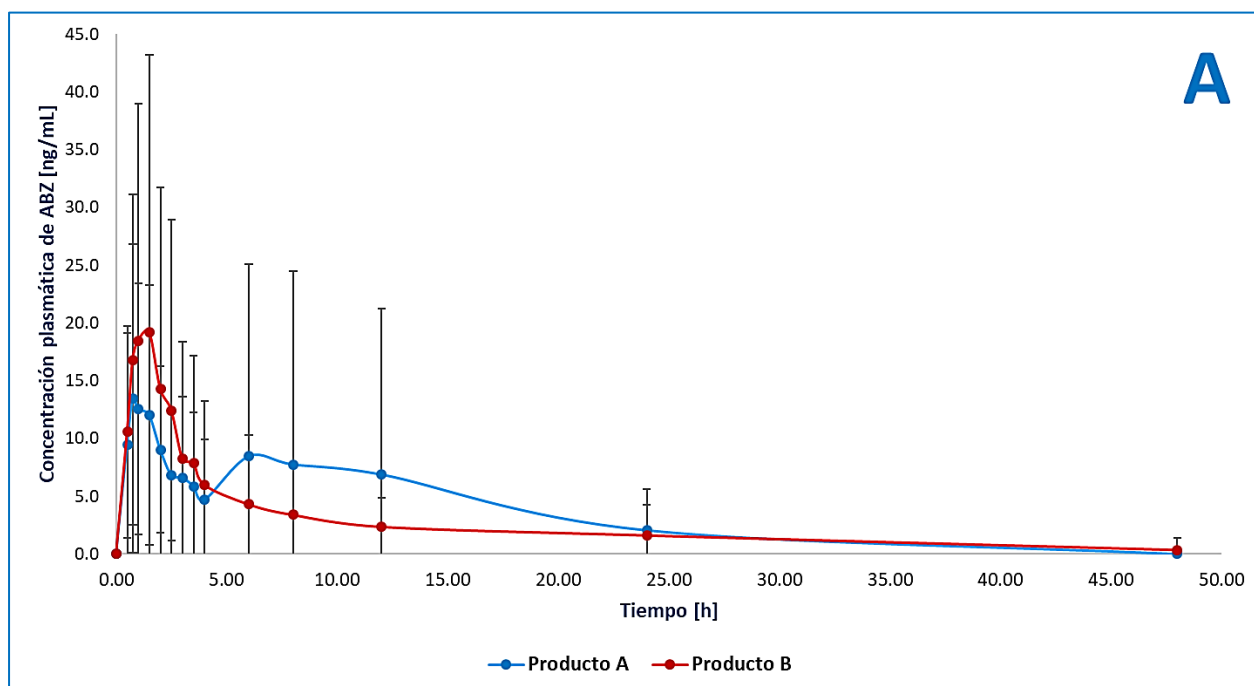
Cuadro 13. Resultados del % de recobro de ABZ, ABZSO y de CBZ

Compuesto	ABZ			ABZSO			CBZ [400 ng/mL]
	MCB [4.5 ng/mL]	MCM [50 ng/mL]	MCA [85 ng/mL]	MCB [30 ng/mL]	MCM [750 ng/mL]	MCA [1250 ng/mL]	
Promedio ± DE (n = 6)	80.8 ± 2.4%	83.8 ± 4.0%	90.7 ± 2.5%	86.5 ± 2.4%	89.9 ± 1.7%	84.1 ± 2.4%	90.8 ± 3.7%
CV%	2.9%	4.8%	2.7%	2.8%	1.9%	2.9%	4.0%
Promedio global ± DE	85.2 ± 5.2%			86.8 ± 3.2%			
CV% global	6.1%			3.7%			

6.3.6.8. Estabilidad. Los resultados de concentración recuperada promedio y de % de desviación obtenidos, en cada una de las pruebas de estabilidad, mostraron que; en todos los casos, los valores de % de desviación fueron menores al 15.0% con respecto a la concentración adicionada. Lo que demuestra que el ABZ y el ABZSO fueron estables en el plasma a temperatura ambiente, sobre la mesa de trabajo hasta por 6.0 h, en congelación a -70°C por 1 mes y después de ser sometidas a 3 ciclos de congelación y descongelación. También se demostró la estabilidad de los analitos en las muestras reconstituidas con la fase móvil y colocadas dentro del auto muestreador, a temperatura ambiente, hasta por 2.0 h y en las muestras procesadas, sin reconstituir, almacenadas en refrigeración hasta por 24 h.

6.2.4. Estudio de biodisponibilidad

En el presente estudio fue posible cuantificar tanto al ABZ como al ABZSO, después de la administración de una dosis de 400 mg de ABZ (2 tabletas de 200 mg) en ayuno. En la *Figura 10* se presentan sus respectivos perfiles de concentración plasmática en función del tiempo. Los niveles plasmáticos de ABZ fueron menos del 10% de los niveles plasmáticos alcanzados con el ABZSO, lo cual está asociado al extenso efecto de primer paso del ABZ. Como era de esperarse, se encontró una gran variabilidad en los niveles plasmáticos, tanto del fármaco como del metabolito, lo cual se ha atribuido a la baja solubilidad acuosa del ABZ, además de las posibles diferencias que pudieron existir en el pH gástrico de cada uno de los voluntarios que participaron en el estudio. Es importante mencionar que no en todos los voluntarios sanos se pudo cuantificar al ABZ después de las 6.0 h, lo cual es consistente con los valores de $t_{1/2}$ reportados en la literatura los cuales oscilan entre las 2.0 y las 3.0 h. En los *Cuadros 14 y 15* se presentan los parámetros farmacocinéticos promedio obtenidos para el ABZ y para el ABZSO tanto del producto de referencia como del producto de prueba, empleando un análisis no compartimental de los datos. En ellas se puede observar que, con excepción del ABC, los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos no presentaron grandes diferencias entre los productos. Al comparar los resultados obtenidos con los reportados en la literatura se encontró que los valores son semejantes, principalmente a los reportados por *Rathod y cols.* en el 2016, lo cual sugiere que el comportamiento en la población mexicana podría ser similar al de otras poblaciones.



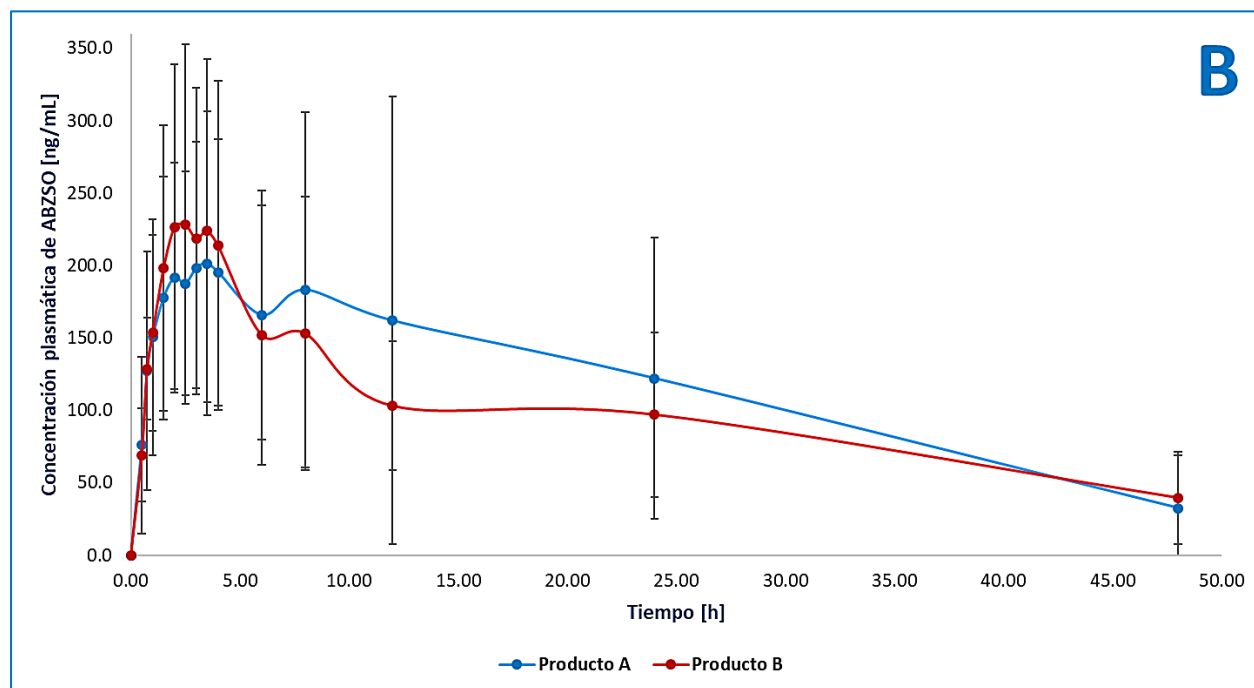


Figura 10. Perfiles de concentración plasmática en función del tiempo de ABZ (A) y de ABZSO (B) después de la administración de una dosis única de 400 mg de ABZ bajo condiciones de ayuno.

*Producto de referencia (perfil azul, A); producto de prueba (perfil rojo, B). Cada punto representa el valor promedio ($n = 8$), las barras corresponden a la DE a cada concentración plasmática.

Cuadro 14. Parámetros farmacocinéticos promedio del ABZ obtenidos después de administrar 400 mg de ABZ en condiciones de ayuno

	$C_{m\acute{a}x}$ [ng/mL]		$t_{m\acute{a}x}$ [h]		ABC_{0-t} [ng.h/mL]		$ABC_{0-\infty}$ [ng.h/mL]		$t_{1/2}$ [h]		$TMR_{0-\infty}$ [h]		TMR_{0-t} [h]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Promedio	22.85	24.12	1.69	1.19	142.73	109.95	175.74	140.48	6.91	7.48	10.94	11.51	5.52	5.69
DE	15.35	21.84	1.81	0.51	216.44	142.36	243.32	158.20	4.68	6.06	7.22	8.87	3.49	4.74
Min	3.48	6.18	0.50	0.50	12.66	7.36	15.99	9.23	1.33	0.63	2.34	1.83	1.54	1.43
Max	48.93	63.41	6.00	2.00	658.83	378.95	748.66	442.79	16.01	15.53	23.19	23.84	11.00	15.03
CV%	67.2	90.5	107.1	43.2	151.6	129.5	138.5	112.6	67.7	81.0	66.0	77.0	63.2	83.3

*Para todos los parámetros farmacocinéticos el valor promedio se obtuvo con una $n = 8$.

Cuadro 15. Parámetros farmacocinéticos promedio del ABZSO obtenidos después de administrar 400 mg de ABZ en condiciones de ayuno

	$C_{m\acute{a}x}$ [ng/mL]		$t_{m\acute{a}x}$ [h]		ABC_{0-t} [ng.h/mL]		$ABC_{0-\infty}$ [ng.h/mL]		$t_{1/2}$ [h]		$TMR_{0-\infty}$ [h]		TMR_{0-t} [h]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Promedio	287.16	256.60	4.06	2.31	5469.75	4677.01	6860.21	6110.83	18.10	21.67	26.12	30.33	15.58	16.48
DE	120.46	108.15	3.35	0.70	3811.06	2632.77	4489.29	3441.06	7.73	6.17	10.64	7.96	3.01	3.27
Min	174.30	153.30	1.00	1.50	3024.62	2316.64	3254.00	3027.35	11.76	13.73	16.36	18.80	10.21	8.83
Max	532.30	469.00	12.00	3.50	14010.82	8937.80	16380.10	11360.19	34.08	30.93	47.80	39.20	19.90	19.00
CV%	41.9	42.1	82.5	30.4	69.7	56.3	65.4	56.3	42.7	28.4	40.7	26.3	19.3	19.9

*Para todos los parámetros farmacocinéticos el valor promedio se obtuvo con una $n = 8$.

6.3. Relación *in vitro*- *in vivo*

Las Figuras 11 y 12 muestran las relaciones entre los parámetros farmacocinéticos ABC, $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ del ABZ y del ABZSO y el % disuelto de ABZ a los diferentes tiempos de muestreo. Se encontró relación entre el % disuelto de ABZ en los primeros tiempos de muestreo (10, 15, 20 y 30 min) y el ABC de ABZ, lo cual sugiere que mientras más rápido se disuelve el ABZ se alcanzarán niveles plasmáticos de ABZ más altos. Esta relación no se encontró con los valores promedio de $C_{m\acute{a}x}$, lo cual podría estar relacionada con la alta variabilidad encontrada en ambos parámetros.

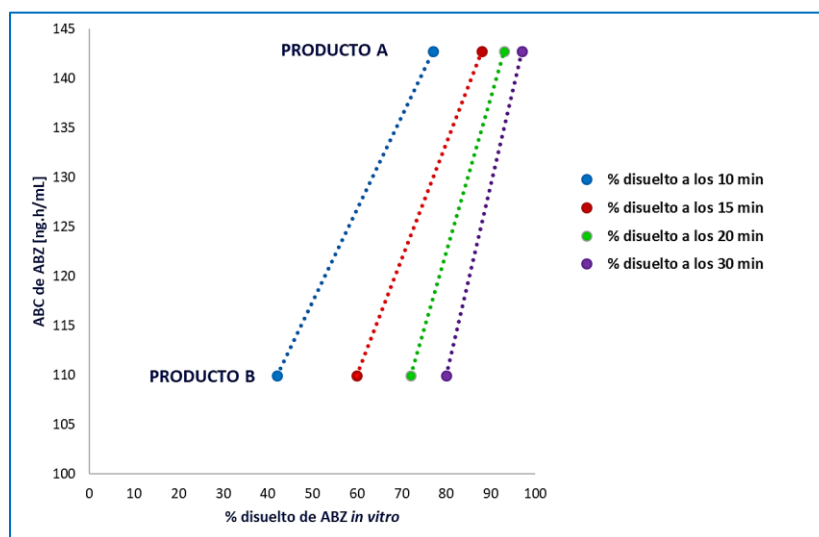
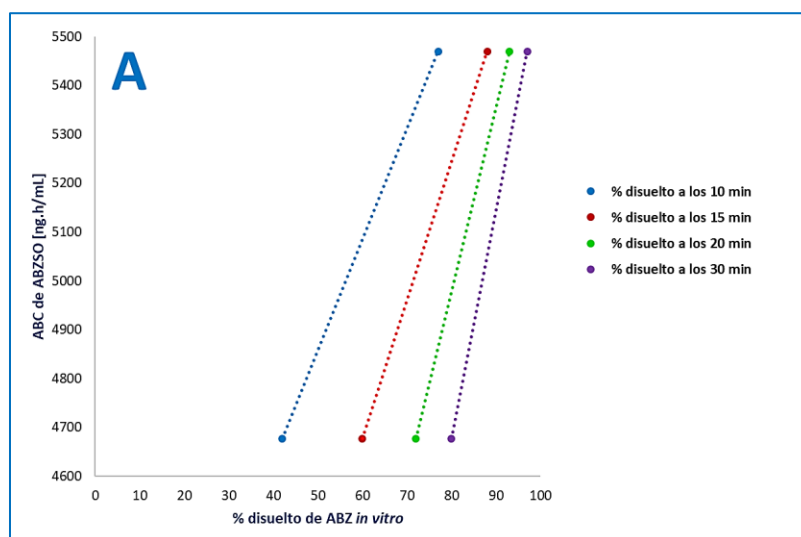


Figura 11. Relación entre el ABC de ABZ y el % disuelto *in vitro* a los 10, 15, 20 y 30 min.

En el caso del ABZSO (Figura 12) se encontró una mejor relación entre los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC y el % disuelto en los primeros tiempos de muestreo. Las mejores relaciones se encontraron entre el % disuelto de ABZ a los 10 y a los 15 min con respecto al ABC de ABZ y de ABZSO.



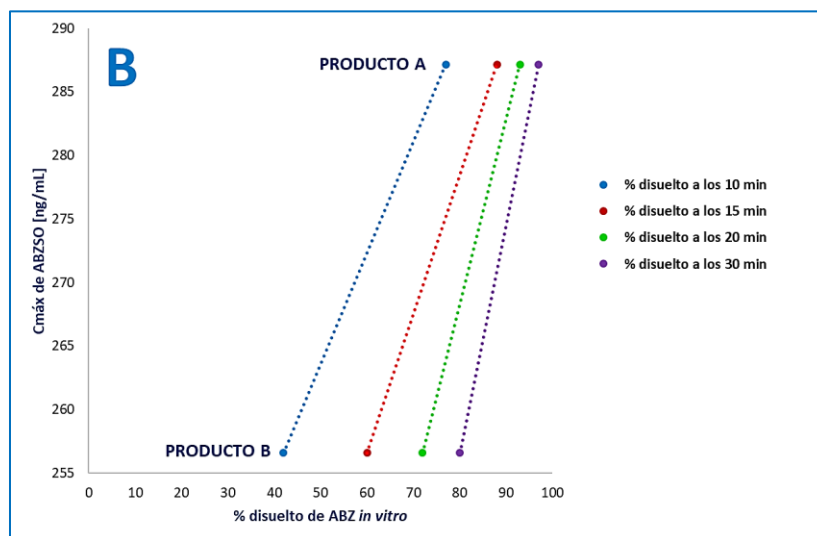


Figura 12. Relación entre el ABC (A) y la $C_{m\acute{a}x}$ (B) de ABZSO y el % disuelto de ABZ *in vitro* a los 10, 15, 20 y 30 min.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que la prueba de disolución *in vitro* puede estar relacionada con los datos *in vivo*. Sin embargo, para garantizar una correlación *in vitro* e *in vivo* sería necesario evaluar también un producto de lenta disolución.

VII. CONCLUSIONES

Los productos comerciales bajo estudio cumplieron con las pruebas de control de calidad farmacopéicas valoración y uniformidad de dosis. Los productos C2, E2, F1 y F2 no cumplieron con la prueba de disolución farmacopéica.

El método analítico por LC-MS/MS fue selectivo, lineal, preciso y exacto para la cuantificación de ABZ y de ABZSO en plasma humano en el intervalo de 1.5 a 100 ng/mL para ABZ y de 10 a 1500 ng/mL para ABZSO, con un recobro mayor al 80.0% para ambos analitos, por lo que pudo ser utilizado en el estudio de biodisponibilidad de las tabletas conteniendo albendazol. El método puede ser utilizado en futuros estudios de farmacocinética o de bioequivalencia de productos conteniendo este fármaco.

Se encontró una relación entre los datos de disolución *in vitro* y los datos *in vivo*, la cual sugiere que, a mayor velocidad de disolución de los productos, mayores serán los niveles plasmáticos de ABZ y de ABZSO.

Dada la variabilidad interindividual en los niveles de ABZ y de ABZSO se considera que la prueba C (estudio de bioequivalencia) es la más adecuada para evaluar la intercambiabilidad de los productos conteniendo este fármaco.

APÉNDICE I. Criterios para la selección de los voluntarios sanos

Criterios de inclusión: Los sujetos deben cumplir todos los siguientes criterios de inclusión para ser elegibles para participar en el estudio.

1. Sexo indistinto.
2. Edad: Entre 18 y 55 años.
3. Estado de salud: Sujetos de investigación clínicamente sanos con ausencia de anomalías clínicamente relevantes identificadas por una historia médica, exploración física, incluyendo la determinación de signos vitales, electrocardiograma de 12 derivaciones y pruebas de laboratorio (que deberán estar dentro de los valores permitidos y con vigencia correspondiente, no se aceptarán desviaciones).
4. Que no estén tomando ningún medicamento.
5. Formato de Consentimiento Informado firmado y fechado.
6. IMC entre 18.0 y 27.0 kg/m².
7. Que haya sido liberado de la base de datos del sistema de bioequivalencia de COFEPRIS.
8. Carta compromiso de no embarazo firmada (para sujetos de sexo femenino).

Criterios de exclusión: Los sujetos que presenten alguna de las siguientes circunstancias no serán incluidos en el estudio:

1. Evidencia clínica o historia de enfermedad hematológica, renal, endócrina, pulmonar, gastrointestinal, cardiovascular, hepática, psiquiátrica, neurológica o reacciones alérgicas graves.
2. Cualquier condición que pueda afectar la absorción del fármaco.
3. Prueba positiva en orina de sustancias de abuso y/o prueba de embarazo positiva.
4. Uso de productos que contengan tabaco o nicotina.
5. Fumador (no más de 1 cigarrillo al día) o que tenga dificultad para abstenerse del consumo del tabaco 72 h antes y por toda la duración del estudio.
6. Historia de consumo frecuente de alcohol en exceso, 7 bebidas por semana para sujetos de sexo femenino o 14 bebidas por semana para sujetos de sexo masculino (1 bebida = 5 onzas (150 mL) de vino o 12 onzas (360 mL) de cerveza o 1.5 onzas (45 mL) de licor fuerte) dentro de los 4 meses antes del escrutinio.
7. Consumo de alcohol antes (48 horas) y durante el estudio.
8. Consumo de alimentos o bebidas que contengan toronja y/o uva o frutas cítricas relacionadas a la toronja, así como alimentos al carbón o dieta vegetariana o chocolate o café, desde 3 días antes del inicio del estudio y hasta que la última muestra haya sido obtenida.
9. Tratamiento con el medicamento de estudio 30 días antes.
10. Historia de hipersensibilidad al medicamento de estudio o sus derivados.
11. Historia de sensibilidad a la heparina o una trombocitopenia inducida por la heparina.


12. Un electrocardiograma de reposo de 12 derivaciones que demuestre un QTc de >450 mseg en el momento del escrutinio. Si el QTc excede los 450 mseg, la prueba se deberá repetir dos veces y el promedio de las tres pruebas en relación al QTc deberá ser utilizado para determinar la elegibilidad del sujeto (con presencia de hallazgos clínicamente patológicos).
13. Estar participando en otro estudio o haber participado en otro estudio sin haber transcurrido al menos el tiempo equivalente a 7 vidas medias del medicamento administrado en el estudio anterior o sin haber transcurrido 3 meses.
14. Presencia del uso de medicamentos de prescripción o no prescripción, suplementos dietéticos, previo al estudio o suplementos herbales y métodos hormonales de contracepción (incluyendo contraceptivos orales, transdérmicos, inyectables, progesterona inyectable, implantes de progestina). *De las mujeres se espera que tomen las precauciones adecuadas para prevenir el embarazo y la exposición del feto a un agente potencialmente tóxico por toda la duración del estudio (de la visita de selección hasta el final del estudio). Las mujeres en edad fértil serán informadas que deberán tomar las medidas apropiadas para prevenir el embarazo durante el estudio como las siguientes: a) Dispuesta a mantener la abstinencia (no tener relaciones sexuales) desde 14 días antes del inicio del estudio hasta 28 días después del final del estudio o b) Estar dispuestas a usar dos métodos eficaces de control de la natalidad (condón, diafragma, capuchón cervical, la esponja vaginal, espermicidas, DIU no-hormonal, la ligadura de trompas, pareja con vasectomía). Alguna de las dos opciones a partir de 14 días antes del inicio del estudio y hasta los 28 días después de su conclusión.*
15. Donación de sangre aproximadamente 1 unidad (500 mL) en un período menor a 56 días antes de la primera sesión del estudio.
16. Incapacidad o la negativa de cumplir las indicaciones descritas en este protocolo.
17. Cualquier otra condición aguda o crónica, médica o psiquiátrica, o de laboratorio que pueda incrementar el riesgo asociado con la participación del producto a administrar o que pueda interferir con la interpretación de los resultados del estudio y a juicio del Investigador pueda comprometer la participación del sujeto en el estudio, incluyendo cualquier tipo de hospitalización reciente (1 mes).

Criterios de eliminación: Los sujetos pudieron ser retirados del estudio en cualquier momento ya sea por su petición, o por decisión del investigador principal o del médico por cuestiones de seguridad, comportamiento o por razones administrativas.

1. Por abandono antes o después de la sesión de muestreo.
2. A causa del algún evento adverso serio.
3. Falla en la administración del medicamento.
4. Por medicación concomitante durante el estudio. Si se requiere alguna medicación diferente a la especificada en el protocolo, o durante el estudio o el tiempo de lavado, la decisión de continuar o no en el estudio estará basado en:
 - a. La farmacología y la farmacocinética del medicamento consumido.

- b. Las posibles interacciones medicamentosas, por lo tanto, afectando a la comparación farmacocinética de los medicamentos del estudio.
- c. El tiempo de administración del medicamento consumido.
5. Vómito o diarrea antes o hasta 2 veces el valor medio de $t_{m\acute{a}x}$.
6. Por violación del protocolo clínico por parte de los participantes.
7. Retiro del consentimiento informado por el sujeto.
8. Embarazo durante el estudio (en sujetos de sexo femenino).

APÉNDICE II. Forma de Consentimiento Informado

 CIC <small>INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS</small> <small>Investigación, Ciencia y Tecnología</small> <small>Internacional S.A. de C.V.</small>	CONSENTIMIENTO INFORMADO	Clave: EE18001 Albendazol
		Pág. 1 de 8 Fecha de elaboración: 16-ago-2018 Versión: 1.0

***TÍTULO DEL PROYECTO**

ESTUDIO IN VITRO E IN VIVO DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO ALBENDAZOL

INVESTIGADOR PRINCIPAL:
DR. VÍCTOR MANUEL MANCERA REYES

Investigadores Participantes: MED.CIR. MARCO FLORES, MED.CIR. DANIEL GONZÁLEZ, MED.CIR. MAURICIO AVILA.

Patrocinador: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C.P. 14269
Ciudad de México., Tel. 56-06-14-07
www.inn.salud.gob.mx

Dirección de la Unidad Clínica: Investigación, Ciencia y Tecnología Internacional S.A. de C.V. (Centro de Investigación Clínica). Monserrat No.13, Col. Los Reyes Coyoacán, Del. Coyoacán, C. P. 04330, Ciudad de México.


Dirección del Comité de ética en Investigación, Comité de Investigación: Rancho el Encanto 122, Col. Sta. Cecilia, Del. Coyoacán, C.P. 04930, Ciudad de México. **(Para dudas sobre los derechos en investigación, no se darán información sobre cuestiones relacionadas a los pagos del estudio) Tel. 5522723256 Karina Mendoza.**

PERSONAS PARA COMUNICARSE
Las personas a cargo de este estudio son el investigador y el responsable clínico o coinvestigador, identificados al inicio de este documento. ****** Cuando tenga necesidad de información adicional puede llamar a los teléfonos 3095 3770, 3095 3771 Y 3863-0479 ext. 107, ext.110, durante las horas de oficina o al 04455 5102 0430 con el MED. CIR. Daniel González en horario nocturno. En estos teléfonos se atenderá todo lo relacionado con eventos adversos, compensaciones, quejas, sugerencias, etc.

INTRODUCCIÓN:
Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al Investigador sobre cualquier duda que tenga.
Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas de ICH E6 R2, además de los lineamientos emitidos por la Comisión Nacional de Bioética y a la NOM-177-SSA1-2013.
Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin de tomar una decisión informada (decisión después de recibir la información). Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.
Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con quien usted decida consultarlo para informar su decisión al Investigador. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

Nota: Los números en superíndice son números que corresponden a la lista de verificación del consentimiento de informado, utilizado por el comité de ética e investigación para su revisión.

INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA INTERNACIONAL, SA DE CV CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	MONSERAT NO. 13 COL. LOS REYES COYOACÁN, DEL. COYOACÁN, CP 04330, CIUDAD DE MÉXICO TEL (55) 3869-0478 FAX: (55) 5421-2873
---	---

 CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA INTERNACIONAL, S.A. DE C.V.	CONSENTIMIENTO INFORMADO	Clave: EE18001 Albendazol
		Pág. 2 de 8 Fecha de elaboración: 16-ago-2018 Versión: 1.0

- I. La justificación y los objetivos de la Investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la Investigación.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello exista algún perjuicio. En caso de requerir atención médica y tratamiento, no serán afectados por su decisión.
- VIII. La seguridad de que no se le identificará y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la Investigación. Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.


OBJETIVO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

¹Se le invita a participar en un estudio de ²Investigación clínica con el objetivo de determinar la cantidad del medicamento que se absorbe y pasa a la sangre y en qué tiempo se desecha, a este ³proceso se le conoce como biodisponibilidad. ⁴Se trata de un estudio para comparar un medicamento (PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUROCISTICERCOSIS (enfermedad del sistema nervioso central de origen parasitario)), conocido como "referencia" y otro conocido como de "prueba". Estos medicamentos ya han sido estudiados en cuanto a eficacia (que sirvan para lo que fueron diseñados), seguridad y algunos ya están comercializados. ⁵En ningún momento se utilizará un placebo (sustancia que simula el tratamiento o medicamento a probar pero sin contener el tratamiento o medicamento) en el estudio. ⁶Se incluirán un total de 14 Sujetos de Investigación clínicamente sanos más 0 excedentes de sexo indistinto en el estudio. Las características del(los) medicamento(s) es la siguiente:

Tipo	Medicamento	Presentación	Forma Farm.	Fabricante	Dosis	Cantidad
REFERENCIA	Urbina Zentel [®]	200 mg	Tabletas	GRIMANN, S.A. DE C.V.	400 mg	2 tabletas
	Control Albendazol					
PRUEBA	Urbina Bruzol [®]	200 mg	Tabletas	IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART, S.A.	400 mg	2 tabletas
	Control Albendazol					
		Esquema	Sesiones	No. Vol. ⁷	Sexo ⁸	Lavado (días, al menos)
		A/R / R/A	2	14 más 0	Sexo indistinto	7

INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA
INTERNACIONAL, SA DE CV
CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

MONSERRAT NO. 13 COL. LOS REYES COYOACÁN,
DEL. COYOACÁN, CP 04330, CIUDAD DE MÉXICO
TEL (55) 3869-0478 FAX: (55) 5421-2873

 CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS HOSPITAL GENERAL DE COYOACÁN SECRETARÍA DE SALUD	CONSENTIMIENTO INFORMADO	Clave: EE18001 Albendazol
		Pág. 3 de 8 Fecha de elaboración: 16-ago-2018 Versión: 1.0

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO


Todos los procedimientos médicos realizados en este estudio son ya conocidos y experimentados en el ámbito médico, sin embargo, lo que se está probando por primera vez es el efecto de la formulación (composición) del medicamento de prueba (desarrollado por el patrocinador como una alternativa para el medicamento de referencia). Por lo que para el desarrollo de este estudio se ha elaborado una propuesta experimental para determinar la Biodisponibilidad Relativa de dos formulaciones (medicamento de referencia vs medicamento de prueba) en un documento que se denomina protocolo (se está probando la formulación no el principio activo), para someterlo a revisión y autorización por el Comité de Ética e Investigación, y la autorización de la autoridad de salud la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), conforme a lo que establece la Ley General de Salud para la Investigación en Humanos a fin de poder llevarlo a cabo en Sujetos de Investigación clínicamente sanos. ¹El personal médico autorizado del Centro de Investigación Clínica (CIC), realizará un interrogatorio y una exploración física para registrar en un expediente llamado HISTORIA CLÍNICA, así como los estudios de laboratorio clínico y un electrocardiograma. Carta compromiso de no embarazo firmada (por sujetos de sexo femenino). Estos estudios tienen por objeto establecer su estado de salud, ya que es requisito de inclusión para participar en el estudio, el que se le considere clínicamente sin evidencia de enfermedad seria que afecte los objetivos del proyecto. Los estudios de laboratorio incluirán a las pruebas de seguridad tipo VDRL (prueba para sífilis), Virus Inmunodeficiencia Humana VIH (SIDA) y de hepatitis B y C, biometría hemática, química sanguínea, a partir de una muestra de su sangre y en orina, la detección de compuestos de abuso. Se realizará la prueba de embarazo en orina, a los sujetos de sexo femenino antes de la (s) sesión(es) y durante el proceso de selección.

El Internamiento se iniciará a partir de las 16:00 horas del día previo a la administración del medicamento, el personal médico le revisará de nuevo para confirmar su estado de salud, se realizará la prueba para saber si se ha consumido alcohol por el aliento con un aparato, la prueba en orina para las pruebas arriba señaladas. A las 21:15 horas recibirá una cena, y podrá iniciar su descanso a partir de las 22:00 horas y se mantendrá en ayuno hasta el inicio del estudio, en la mañana del día siguiente del Internamiento. ²Al día siguiente, se podrán iniciar las actividades a partir de las 05:00 horas para el aseo personal, ingesta de 250 mL de agua y el registro de signos vitales e instalación en el antebrazo, de un catéter endovenoso a permanencia para la obtención, primero de la muestra de sangre control (pudiendo ser una o cuatro como se indica en la tabla de muestras más abajo) y las subsecuentes muestras Internas. Pretratamiento (medicamentos administrados antes del medicamento del estudio): No hay pretratamiento. A las 08:00 horas se administrará el medicamento que en forma ³aleatoria (por azar) le asignen con base al diseño del estudio. Con 250 mL de agua (a temperatura ambiente). Siempre se verificará la cavidad oral para comprobar la deglución del medicamento, además de las manos después de la administración esta actividad lo realiza el médico. Las tomas de sangre se harán conforme a un horario ya definido, con un total de 18 muestras y un volumen final por sesión hasta 180 mL de sangre extraída (con un máximo permitido de hasta 225 mL). Estas maniobras con el catéter, pueden ser molestas y tienen el riesgo de producir dolor y/o inflamación de la vena puncionada o de favorecer una infección. La duración de estas molestias es muy variable de algunos momentos a algunos días. ⁴Para la extracción de las muestras, se empleará la técnica de instalar un catéter endovenoso y colocar un adaptador para toma múltiple. En cada toma se utilizará un tubo especial (Heparina de sodio /tapa verde) para la muestra de 10 mL de sangre. En total: 10 mL por muestra. Muestras ambulatorias: 24 y 48 h Nota: las muestras ambulatorias en caso de que se requieran, serán tomadas por punción directa. No se realizarán estudios genéticos con las muestras. El horario de obtención de las muestras será el siguiente:

No. Muestras	Tiempos de toma de muestras (horas desde la administración del medicamento)
18	(0.00), 0.50, 0.75, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 24.00 y 48.00

INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA
 INTERNACIONAL, SA DE CV
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

MONSERRAT NO. 13 COL. LOS REYES COYOACÁN,
 DEL COYOACÁN, CP 04330, CIUDAD DE MÉXICO
 TEL (55) 3889-0478 FAX: (55) 5421-2573

 <p>CIC CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO</p>	CONSENTIMIENTO INFORMADO	Clave: EE18001 Albendazol
		Pág. 4 de 8 Fecha de elaboración: 16-ago-2018 Versión: 1.0

Dicho horario de tomas de muestras es después de la administración del fármaco. En el caso de que el catéter se obstruya o sea desplazado del interior de la vena, un nuevo catéter estéril será instalado en otro sitio. Muestras especiales (en algunos casos se requiere tomar muestras extras para garantizar su seguridad): No hay muestras especiales.

Se le ofrecerán y consumirá los alimentos, las cenas se consumirán a las 21:15 horas, los desayunos a las 12:15 horas, las comidas a las 16:15 horas.

Durante este periodo le tomarán los signos vitales con el siguiente esquema:

Horario (horas después de la administración del medicamento del estudio)	03 horas
	06 horas
	12 horas

El contenido calórico de la dieta es de aproximadamente 2,500 - 3,000 kcal.

Asimismo, está informado(a) que deberá consumir en su totalidad los alimentos ofrecidos durante los dos Internamientos, mismos que se describen a continuación, así como, que el tiempo del cual dispongo para ingerirlos es de 30 minutos. A continuación se muestra el contenido de la dieta. Pudiéndose repetir alguna cena, desayuno o comida según se requiera por el protocolo. (las botellas de agua natural podrán ser de 100 mL o hasta 1000 mL)

Cena
1 Manzana (o fruta)
1 Gelatina (agua)
1 Emparedado de Jamón
1 Pan de Dulce (Bisquet)
1 Yogur
1 Botella de Agua Natural

Desayuno
1 Emparedado de Jamón
1 Pera (o Fruta)
1 Yogur
1 Botella de Agua Natural

Comida
1 Baguette de Carnes Frías
1 Gelatina de agua
1 Manzana (o Fruta)
1 Botella de Agua Natural

Desde su aceptación en el estudio y durante la(s) semana(s) de intervalo entre los internamientos, tendrá, si es necesario, asistencia médica y se mantendrá en contacto con el responsable clínico del estudio. Los lineamientos expuestos anteriormente comprenden la(s) sesión(es) del estudio. Después del estudio, cualquier molestia que se presente en el transcurso de una semana deberá comunicarse al responsable clínico del estudio.

Internamiento: AL MENOS 12 horas antes de la toma del medicamento y 12 horas después de la toma del medicamento, con un total APROXIMADO de 25 horas, ya que tanto al ingreso si se acude temprano, las horas se incrementan. O al egreso, el proceso de una revisión antes de la salida de la unidad y la firma de un documento de salida puede tardar 1 o dos horas.


El número total de sesiones son:2.

BENEFICIOS POSIBLES DE ESTA INVESTIGACIÓN

La participación de Sujetos de Investigación clínicamente sanos en este estudio no implica beneficios directos, pero permitirá en su conclusión, establecer si el producto cumple con los requisitos para su empleo en la terapéutica en nuestro medio como: PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUROCISTICERCOSIS (enfermedad del sistema nervioso central de origen parasitario). Esto implica disponer de un producto en el mercado de menor costo y con similar eficacia al medicamento de referencia, conforme a los lineamientos de política en salud del Gobierno Federal. Los sujetos podrán conocer su estado de salud general si así lo desean.

INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA
INTERNACIONAL, SA DE CV
CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

MONSERAT NO. 13 COL. LOS REYES COYOACÁN,
DEL COYOACÁN, CP 04330, CIUDAD DE MÉXICO
TEL (55) 3869-0478 FAX: (55) 5421-2873

 CIC <small>CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</small> <small>INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA</small> <small>INTERNACIONAL, SA DE CV</small>	CONSENTIMIENTO INFORMADO	Clave: EE18001 Albendazol
		Pág. 5 de 8 Fecha de elaboración: 16-ago-2018 Versión: 1.0

COMPENSACIÓN POR PARTICIPACIÓN

¹⁵Recibirá 48 horas HÁBILES, POSTERIORES al término de la(s) sesión(es) experimental(es) contemplada(s) en este proyecto, la cantidad de \$2500.00 (Dos mil quinientos pesos 00/100 M.N.) como una compensación por su participación. En ninguna forma significa una contratación, ni es empleado de ICTI. (El término del estudio, significa la última toma de la última sesión). En caso de que el estudio ya haya sido iniciado y requiera ser cancelado, la compensación será comunicada de acuerdo a las consideraciones específicas del estudio. La participación en el estudio no le implica ningún gasto adicional como voluntario.

RIESGOS POTENCIALES


¹⁶Aunque los Sujetos de Investigación clínicamente sanos se expondrán a una dosis única POR SESIÓN, conforme a las empleadas en terapéutica (en consulta médica). Con Albendazol, siempre existe el riesgo de una respuesta adversa a los medicamentos de formas leves a graves, que puede presentar cada persona. Algunos efectos indeseables, más frecuentes son: *Por uso inmediato: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, dolor de cabeza y mareos. Por uso continuo: alergias (rash cutáneo o prurito), cansancio o desvanecimiento, daño al hígado, alopecia (caída o pérdida inusual del cabello).*

^{17,18}En caso de existir la necesidad de algún tratamiento u hospitalización (que será un hospital con todo lo necesario para la atención médica) como consecuencia de la administración del medicamento o por alguno de los procedimientos del estudio, los gastos correrán a cargo del patrocinador del estudio a través del CIC, el transporte en caso necesario, será en una unidad especial para esto (ambulancia). De las mujeres se espera que tomen las precauciones adecuadas para prevenir el embarazo y la exposición del feto a un agente potencialmente tóxico por toda la duración del estudio (de la visita de selección hasta el final del estudio). Las mujeres en edad fértil serán informadas que deberán tomar las medidas apropiadas para prevenir el embarazo durante el estudio como las siguientes: a) Dispuesta a mantener la abstinencia (no tener relaciones sexuales) desde 14 días antes del inicio del estudio hasta 28 días después del final del estudio o b) Estar dispuestas a usar dos métodos eficaces de control de la natalidad (condón, diafragma, capuchón cervical, la esponja vaginal, espermicidas, DIU no-hormonal, la ligadura de trompas, pareja con vasectomía). Alguna de las dos opciones a partir de 14 días antes del inicio del estudio y hasta los 28 días después de su conclusión. ¹⁹Por los procedimientos a que serán sometidos los voluntarios, este proyecto se considera de riesgo MAYOR al mínimo, principalmente de dolor y flebitis (inflamación de la vena) o de infección por la permanencia del catéter. Por otro lado, la exposición aguda o prolongada a cualquier medicamento puede desencadenar eventos indeseables relacionados a su mecanismo de acción o a respuestas de toxicidad indirecta como reacciones de sensibilización o alergias, o bien pueden ocurrir debido a los procedimientos necesarios para la realización del estudio durante el período de observación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y RETIRO VOLUNTARIO

La decisión para participar en el estudio es absolutamente voluntaria, es decir, es libre de elegir si participa o no en el estudio. No habrá represalias o pérdida de sus beneficios asistenciales si decide no participar. Antes de tomar su decisión, la persona a cargo de la Investigación deberá darle la oportunidad de realizar cualquier pregunta que tenga respecto al estudio. No firmará este consentimiento a menos que reciba respuestas satisfactorias a todas sus inquietudes respecto al proyecto.

²⁰El confirmar su participación voluntaria en el estudio, no le obliga a mantenerse en él; de esta manera, en cualquier momento, puede revocar su consentimiento y retirarse del mismo, por lo que será conveniente que informe los motivos de su decisión al investigador titular del proyecto, quien le dará las indicaciones, así como las medidas a seguir para su seguridad y la recolección de la información pertinente.

 CIC <small>CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA INTERNACIONAL, S.A. DE CV CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</small>	CONSENTIMIENTO INFORMADO	Clave: EE18001 Albendazol
		Pág. 6 de 8 Fecha de elaboración: 16-ago-2018 Versión: 1.0

^{33,34,37,38} Por otro lado, el Investigador también puede suspender su participación en el estudio, sobre todo si es evidente que esto es para su beneficio, evitar un efecto indeseable, en tal caso, estará pendiente de recabar la información correspondiente a su baja. En estos casos, la compensación será manejada de acuerdo al reglamento interno que le será otorgada una copia. Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación y puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El Investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para tomar su decisión o podrá consultar con quien usted decida, para informar al Investigador acerca de su decisión.^{33,35,36} Usted puede rehusarse a continuar en el estudio o retrasarse de la investigación en cualquier momento, sin perjudicar su seguridad o atención en caso que sea requerida.³³

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

¹⁷ Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá ser devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con los objetivos del estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores de acuerdo al lo indicado por el laboratorio que analizará las muestras.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia);
- Es solicitado por la ley. Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.


Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La privacidad y confidencialidad de los expedientes y su contenido están protegidas por la ley (Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares, publicada el 05-Jul-2010), sin embargo, la información científica derivada de los resultados obtenidos de este estudio, puede ser publicada, con la obligación de mantener su identidad en secreto.

¹⁸ Aunque toda la información estará disponible ante cualquier autoridad regulatoria que desee verificarla.

NUEVA INFORMACIÓN QUE SE GENERE DURANTE LA INVESTIGACIÓN

Todo medicamento está en un proceso permanente de evaluación para ampliar la información de su utilidad terapéutica o de sus riesgos, tanto por experiencia clínica como por investigaciones específicas.²⁸ Si esta información se genera durante el desarrollo del proyecto en el que participo, ésta le será proporcionada de inmediato, y será de utilidad para mantener la vigencia del proyecto o la suspensión del mismo. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

 CIC <small>CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</small> <small>INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BIOMÉDICA</small> <small>INSTITUTO DE QUÍMICA</small>	CONSENTIMIENTO INFORMADO	Clave: EE18001 Albendazol
		Pág. 7 de 8
		Fecha de elaboración: 16-ago-2018 Versión: 1.0

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos. Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio. Cuando los resultados afectan directamente a la seguridad o la atención médica de los participantes se comunicarán los resultados de los estudios de Investigación a los participantes.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ha leído con cuidado este consentimiento informado, ha hecho todas las preguntas que ha considerado y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, está de acuerdo con todos los puntos:

Está de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes le han sido explicados a su entera satisfacción.

Está de acuerdo en donar de forma voluntaria sus muestras biológicas (muestra sanguínea y de orina) para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, su información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.


Está de acuerdo, en caso de ser necesario, que se le contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para su salud.

Por favor responda las siguientes preguntas

	Sí	No
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a los médicos de ICT Internacional, sus representantes, los auditores, el patrocinador, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento y se le informará oportunamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA
INTERNACIONAL, SA DE CV
CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

MONSERRAT NO. 13 COL. LOS REYES COYOACÁN,
DEL COYOACÁN, CP 04330, CIUDAD DE MÉXICO
TEL (55) 3869-0478 FAX: (55) 5421-2673

 CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA INTERNACIONAL SA DE CV	CONSENTIMIENTO INFORMADO	Clave : EE18001 Albendazol
		Pág. 8 de 8 Fecha de elaboración 16-ago-2018 Versión: 1.0

Es su decisión participar en el estudio. Su participación es voluntaria. Ha sido informado que puede negarse a participar o terminar su participación en cualquier momento del estudio sin que sufra ninguna penalidad o pérdida de beneficios. Si suspende su participación, no sufrirá ningún perjuicio en futuros estudios de investigación. Usted puede solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de su participación en el estudio. Puede obtener los resultados de sus exámenes clínicos si lo solicita. Si usted tiene preguntas sobre el estudio en la portada están los teléfonos y el contacto para hacerlo. Debe informar a los Investigadores de cualquier cambio en su estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco), o cambios en la residencia, tan pronto como sea posible. Ha leído y entendido toda la información que le han dado sobre su participación en el estudio. Ha tenido oportunidad para discutirlo y hacer preguntas, todas las preguntas han sido respondidas a su satisfacción y ha recibido una copia firmada de este consentimiento con la fecha abajo anotada. Su firma también indica que ha recibido un duplicado de este consentimiento informado y actúa como firma de recepción del documento indicado.

Nombre del: Voluntario	Firma	Fecha
		_____ Fecha (dd-mmm-aaaa)

Nombre del: TESTIGO	Firma	Fecha
Dirección	Relación	_____ Fecha (dd-mmm-aaaa)

Nombre del: TESTIGO	Firma	Fecha
Dirección	Relación	_____ Fecha (dd-mmm-aaaa)

Firma del Médico	Fecha

Fecha de aprobación
Comité de Ética en Investigación, Comité de Investigación

Si lo desea, podrá conocer el resultado del estudio consultando la página del RNEC en [http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20C%3%ADnicos/Registro%20Nacional%20de%20Ensayos%20C%3%ADnicos%20\(RNEC\)/Registro-Nacional-de-Ensayos-C%3%ADnicos-\(RNEC\).aspx](http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20C%3%ADnicos/Registro%20Nacional%20de%20Ensayos%20C%3%ADnicos%20(RNEC)/Registro-Nacional-de-Ensayos-C%3%ADnicos-(RNEC).aspx), Dar click en "Para público (Consulta de ensayos registrados), después ingresar el nombre del medicamento.



INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA
INTERNACIONAL, SA DE CV
CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

MONSERAT NO. 13 COL. LOS REYES COYOACÁN,
DEL. COYOACÁN, CP 04330, CIUDAD DE MÉXICO
TEL. (55) 3860-0478 FAX: (55) 5421-2673

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alva P, Caballero O, Cruzado P, Ganoza M, Castillo E, Paredes A. (2015). Comparación de perfiles de disolución de albendazol en tabletas 200 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú. *Revista Farmaciencia*, 03(1), 19–24.
2. Chen X, Zhao L, Xu H, Zhong D. (2004). Simultaneous determination of albendazole and its major active metabolite in human plasma using a sensitive and specific liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35(4), 829–836. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.02.022>.
3. Consejo de Salubridad General. (2017). Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Retrieved from http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5513536&fecha=16/02/2018.
4. Dayan, A. D. (2003). Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Tropica*, 86(2–3), 141–159.
5. DDF. (2018). BCS Database Albendazole. Obtenido de <http://www.ddfint.net/results.cfm>.
6. Dollery, C.T. (1999). Albendazole. In: Therapeutic Drugs, Volume 1, second edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. A51-A53.
1. Emami, J. (2006). In vitro-In vivo correlation: From Theory to Applications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*: 9(2), 169–189.
2. Escobedo F, Penagos P, Rodriguez J, Sotelo J. (1987). Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Archives of Internal Medicine*, 147(4), 738–741.
3. FDA/CDER. (1997a). *Guidance for Industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, evaluation, and application of in vitro- in vivo correlations*. United States. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070239.pdf>
4. FDA/CDER. (1997b). *Guidance for Industry. SUPAC-MR: Modified release solid oral dosage forms; Scale-up and post approval changes: chemistry, manufacturing, and controls; in vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation*. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070640.pdf>
5. Frayha GJ, Smyth JD, Gobert JG, Savel J. (1997). The mechanisms of action of antiprotozoal and anthelmintic drugs in man. *General Pharmacology*, 28(2), 273–299.
6. Garcia HH, Lescano AG, Lanchote VL, Pretell E J, Gonzales I, Bustos JA, Takayanagui OM, Bonato P, Horton J, Saavedra H, Gonzalez AE, Gilman RH. (2011). Pharmacokinetics of combined treatment with praziquantel and albendazole in neurocysticercosis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 72(1), 77-84.
7. González-García I, Mangas-Sanjuán V, Merino-Sanjuán M, Bermejo M. (2015). In vitro-in vivo correlations: General concepts, methodologies and regulatory applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(12), 1935–1947.
8. Hurtado y de la Peña M, Vargas Alvarado Y, Domínguez-Ramírez AM, Cortés Arroyo AR. (2003). Comparison of dissolution profiles for albendazole tablets using USP apparatus 2 and apparatus 4. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29(7), 777–784.
9. Jung H., Cárdenas G., Sciotto E., Fleury A. (2008). Medical Treatment for Neurocysticercosis: Drugs, Indications and Perspectives. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8(5), 424–433.
10. Jung H, Hurtado M, Sanchez M, Medina MT, Sotelo J. (1990). Plasma and CSF Levels of Albendazole and Praziquantel in Patients with Neurocysticercosis. *Clinical Neuropharmacology*, 13(6), 559–564.
11. Jung H, , Medina L, García L, Fuentes I, Moreno-Esparza R. (1998). Absorption Studies of Albendazole and Some Physicochemical Properties of the Drug and Its Metabolite Albendazole Sulphoxide. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50(1), 43–48.
12. Jung H., Milán, R.C., Girard, M.E., León, F., Montoya, M.A. (1997). Bioequivalence study of carbamazepine tablets: in vitro/in vivo correlation. *International Journal of Pharmaceutics*, 152(1), 37-44.
13. Kasim M, Whitehouse M, Ramachandran Ch, Bermejo M, Lenernas H, Hussain A, Junginger H, Stavchansky S, Mida K, Sha V, Amidon G. (2015). Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Molecular Pharmaceutics*, 1(1), 85–96.
14. Lanchote VL, Takayanagui OM, Mateus FH. (2004). Enantioselective renal excretion of albendazole metabolites in patients with neurocysticercosis. *Chirality*, 16(8), 520–525.

15. Lange, H., & Bircher, J. (1988). Increased systemic availability of albendazole when taken with a fatty meal. *Eur J Clin Pharmacol*, 34(3), 315–317. <https://doi.org/10.1007/BF00540964>.
16. Mares SS, Jung CH, López AT, González-Esquivel DF. (2005). Influence of a Mexican diet on the bioavailability of albendazole. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 97(2), 122–124.
17. Marriner SE, Morris DL, Dickson B, Bogan JA. (1986). Pharmacokinetics of albendazole in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 30, 705–708.
18. Mayet L, Jung-Cook H, Mendoza O, Rodríguez JM. (2008). Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. *Rev Mex Cienc Farm.*, 39(4), 4–8.
19. Meyer, M.C., Straughn, A.B., Jarvi, E.J., Wood, G.C., Pelsor, F.R. & Shah, V.P. (1992). The bioequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharmaceutical Research*, 9(12), 1612-6.
20. Modi, N. B. (2007). In Vitro-In Vivo Correlation. In D. Murthy Chilukuri, G. Sunkara, & D. Young (Eds.), *Pharmaceutical Product Development. In Vitro- In vivo Correlation. Volume 165* (pp. 107–123).
21. Rathod DM, Patel KR, Mistri HN, Jangid AG, Shrivastav PS, Sanyal M. (2016). Liquid chromatography – tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of albendazole and albendazole sulfoxide in human plasma for bioequivalence studies. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(4), 226–234.
22. Rawden HC, Kokwaro GO, Ward SA, Edwards G. (2000) Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol*, 49(4):313-22.
23. Rigger IM, Schipper HG, Koopmans RP, et al (2004). Relative bioavailability of three newly developed albendazole formulations: a randomized crossover study with healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(3):1051-4.
24. Sakore S, Chakraborty B. (2011). In vitro-in vivo correlation (IVIVC): A strategic tool in drug development. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 8(4), 1–12.
25. Secretaría de Salud. (2013). *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. 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 de intercambiabilidad.* http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013
26. Secretaría de Salud. (2014a). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Volumen I y II.* (Undécima Edición).
27. Sotelo, J., Jung, H. (1998). Pharmacokinetic optimisation of the treatment of Neurocysticercosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 34(6), 503–515.
28. Tandt, L. A. G. L., Stubbs C., Kanfer, I. (1995). *Level A in vitro/in vivo correlations: A quality control tool or bioequivalence predictor for extended-release solid oral dosage forms.* *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 (8), 889-904.
29. WHO/PQT. (2015). *Notes on the design of bioequivalence study: Albendazole.* World Health Organization, Prequalification team. Guidance document. https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/6%20BE%20albendazole_Sept2015.pdf
30. WHO. (2017). WHO Model List of Essential Medicines (20th List). Obtenido de http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.
31. Wojnicz A., Cabaleiro-Ocampo T., Román-Martínez M., Ochoa-Mazarro D., Abad-Santos F., Ruiz-Nuño A. (2013). A simple assay for the simultaneous determination of human plasma albendazole and albendazole sulfoxide levels by high performance liquid chromatography in tandem mass spectrometry with solid-phase extraction. *Clinica Chimica Acta*, 426, 58–63.