



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Posgrado en Ciencias Químicas
Facultad de Química

Desarrollo de una prueba de disolución para productos conteniendo
Albendazol en presentación de suspensión

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
Q.F.B MARA SÁNCHEZ MONTES

TUTOR DE TESIS:
DRA. HELGI HELENE JUNG COOK FACULTAD DE QUÍMICA

Ciudad Universitaria, Cd.Mx , enero 2021



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

**Desarrollo de una prueba de disolución para productos conteniendo
Albendazol en presentación de suspensión**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. MARA SÁNCHEZ MONTES

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK
DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUÍMICA



Ciudad de México, enero 2021

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por otorgarme el privilegio de realizar estudios de Posgrado y pertenecer a su comunidad.

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** por otorgarme el apoyo de beca con número de CVU:848792 y facilitar mi estancia en el programa.

Al **Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-UNAM)** por su apoyo durante la realización del presente proyecto.

Al **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM** por brindarme el apoyo, información y atenciones necesarias durante la Maestría.

A mi tutora la **Dra. Helgi Jung Cook**, por todo su apoyo, amabilidad, atención, paciencia y enseñanzas durante el proyecto.

A los integrantes del jurado, **Dra. Raquel López Arellano, Dra. Blanca Estela Rivero Cruz, Dra. Iliana Elvira González Hernández, Dra. Yareli Rojas Aguirre y M. en C. Juan Manuel Rodríguez**, por su amabilidad, disposición y guía durante la revisión del presente proyecto.

Al **equipo del laboratorio 112** por su compañerismo, enseñanzas, experiencias y apoyo tanto emocional como académico durante la Maestría.

1. Introducción

El Albendazol es un benzimidazol carbamato ampliamente utilizado como antihelmíntico en nuestro país. Se encuentra en el cuadro básico de medicamentos ⁽¹⁾ indicado para el tratamiento de *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris Trichuria*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Tenia solium* y *Taenia Saginata*. ⁽²⁾ Este fármaco ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la neurocisticercosis. ⁽³⁾ En la actualidad existen en el mercado diferentes marcas comerciales disponibles, en presentación: tabletas de 200 y 400 mg y en suspensión conteniendo 20 y 40 mg/mL.

Las suspensiones son preparados que contienen partículas de fármaco finamente divididas y distribuidas de manera uniforme en un vehículo en el cual el fármaco es insoluble o presenta un grado de solubilidad mínimo. Las ventajas del uso de esta forma farmacéutica es que permiten la administración de fármacos poco solubles en agua, que no puedan formularse por cuestiones de inestabilidad química, en los disolventes habitualmente utilizados en las formas líquidas orales, facilitan su administración en pacientes pediátricos, geriátricos o en aquellos que presentan dificultades de deglución, también permiten enmascarar sabores desagradables.

Al hacer una revisión de las Farmacopeas de diferentes países, se encontró que aun cuando la USP y la FEUM cuentan con la prueba de disolución para albendazol en presentación tabletas ^(4,5), no se ha incluido una especificación para albendazol en suspensión, por lo que es importante establecer una prueba que permita determinar la liberación del fármaco de esta forma farmacéutica.

2. Antecedentes

2.1 Albendazol

El albendazol es un compuesto derivado del benzimidazol, con actividad antihelmíntica indicado para el tratamiento de nematodos, trematodos y cestodos. Es el fármaco de elección para el tratamiento Equinococosis quística (causada por *Echinococcus granulosus*) Equinococosis alveolar (causada por *Echinococcus multilocularis*) y de la neurocisticercosis, ocasionada por larvas de *Taenia solium*. ^(2,6)

2.1.1 Propiedades fisicoquímicas ^(7,8)

- Estructura química. Se presenta en la figura 1

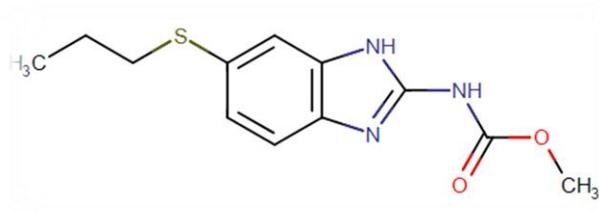


Figura 1. Estructura del albendazol

- Masa molar: 265.34 g/mol
- Apariencia: Polvo blanco amarillo claro (Secretaría de Salud, 2014^a)
- Punto de fusión: 208 – 210 °C
- Coeficiente de partición (log P) experimental y clogP: 2.55 y 3.46.
- Valores experimentales de pka: 2.8 y 10.26. ⁽²¹⁾

El primero se debe a la protonación del nitrógeno del anillo imidazol en posición 3, mientras que el segundo se asocia a la pérdida del protón del grupo amino de la posición 1 (*Figura 1*)

- Solubilidad: Fácilmente soluble en ácido fórmico anhidro, muy poco soluble en éter etílico y en diclorometano, muy poco soluble en alcohol, muy soluble en cloroformo, dimetilsulfóxido (DMSO) y ácido acético. La solubilidad en agua es de 0.010 mg/mL

2.2 Sistema de clasificación biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés) fue propuesto por el doctor Gordon Amidon en los años 90, quien vio la necesidad de clasificar a los fármacos en función a su solubilidad y permeabilidad, que son los factores que gobiernan la velocidad y el grado de absorción de un fármaco a partir de las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata. Este sistema fue acogido y adaptado inicialmente por la Food and Drug Administration (FDA) ⁽⁹⁾ y actualmente es utilizado por la mayoría de las agencias regulatorias a nivel mundial.

La agrupación de los fármacos de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica es la siguiente:

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
1	Alta	Alta
2	Baja	Alta
3	Alta	Baja
4	Baja	Baja

Clase I: Los fármacos que pertenecen a esta clase, presentan una alta solubilidad en medios acuosos y se absorbe fácilmente a nivel gastrointestinal, por lo que su biodisponibilidad, después de la administración por vía oral, es cercana al 100%, toda vez que no presente metabolismo presistémico o se degrade en el tracto gastrointestinal.

Clase II: Los fármacos que pertenecen a esta clase, presentan baja solubilidad en medios acuosos, lo cual está relacionado con su alta lipofilia, sin embargo, por esta característica, también se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal. El paso limitante de este tipo de fármacos es la solubilidad del principio activo.

Clase III: Los fármacos que pertenecen a esta clase, presentan alta solubilidad en agua, pero presentan una baja permeabilidad, lo que dificulta su absorción en el tracto gastrointestinal, o su acceso a órganos y tejidos con transporte selectivo. Para este tipo de principios activos, la permeabilidad es el factor limitante

Clase IV: Los fármacos de esta clase, presentan baja solubilidad en medio acuoso y baja permeabilidad a través de la mucosa gastrointestinal, siendo ambos procesos limitantes para la absorción en el tracto gastrointestinal.

Las consideraciones para el BCS son las siguientes:

Alta solubilidad. Un fármaco es altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en el rango de pH 1 a 6.8. Este volumen proviene de estudios de bioequivalencia que prescriben la administración de un medicamento a voluntarios humanos en ayuno con un vaso de agua.

Alta permeabilidad. Se considera que un fármaco es altamente permeable, según la FDA, cuando el grado de absorción en el ser humano es del 85% o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa (junto con evidencia de su estabilidad en el tracto gastrointestinal) o en comparación a una dosis intravenosa.

Disolución rápida. Un fármaco se considera de disolución rápida cuando el 85% o más de la cantidad declarada del fármaco se disuelve dentro de los primeros 30 minutos.

Disolución muy rápida. Un fármaco se considera de muy rápida disolución cuando el 85% o más del fármaco se disuelve dentro de los primeros 15 minutos.

2.3 Suspensiones ⁽¹⁰⁾

Las suspensiones son preparados que contienen partículas de fármaco finamente divididas y distribuidas de manera uniforme en un vehículo en el cual el fármaco es insoluble o presenta un grado de solubilidad mínimo. Las ventajas del uso de esta forma farmacéutica es que permiten la administración de fármacos poco solubles en agua que no puedan formularse, en los disolventes habitualmente utilizados en las formas líquidas orales, facilitan su administración en pacientes pediátricos, geriátricos o en aquellos que presentan dificultades de deglución, también permiten enmascarar sabores desagradables. Los productos sólidos que se encuentran en suspensión deben tener un tamaño de partícula reducido y uniforme con objeto de aumentar la estabilidad de la suspensión y retrasar el proceso de sedimentación.

Las suspensiones pueden encontrarse floculadas o defloculadas. En las suspensiones floculadas la formación del sedimento es rápida, sin embargo, es poco compacto y fácil de resuspender, mientras que en las suspensiones defloculadas la formación del sedimento es lenta, pero la resuspensión es más difícil, provocando que este permanezca adherido al fondo del recipiente en donde se encuentra.

Las suspensiones presentan una serie de problemas relativos a su formulación entre los que cabe destacar, problemas de humectación, sedimentación, derivados de las interacciones existentes entre las partículas, de crecimiento de cristales y de adsorción de las partículas al envase. El fenómeno que suele presentarse se conoce como “caking” que se refiere a la formación de un sedimento no redispersable en una suspensión.

Diferentes investigadores han demostrado que existe una relación importante entre la formulación de la suspensión y la disolución ^(11,12), en particular los agentes suspensorios son muy importantes en la disolución. Los aditivos, métodos de preparación (floculadas o defloculadas) y el envejecimiento, también influyen en la velocidad de disolución, lo cual puede afectar la absorción del fármaco. ^(13- 16)

Es por lo anterior, que se ha considerado importante el desarrollar pruebas de disolución para fármacos contenidos en esta presentación farmacéutica. En el año 2011 la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), publicó un artículo en el cual relaciona la importancia de llevar a cabo estudios de disolución de formas farmacéuticas no convencionales incluyendo las suspensiones. En él se propone el uso del método de paleta a una velocidad de agitación seleccionada en base a la viscosidad de la suspensión. En el caso de que la viscosidad sea alta, se requiere incrementar la velocidad de agitación para prevenir la sedimentación y acumulación en el fondo del vaso y favorecer la capacidad discriminativa entre diferentes formulaciones. ⁽¹⁷⁾

Dado que el albendazol pertenece a la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica⁽¹⁸⁾ la solubilidad y la disolución serán los pasos limitantes de la absorción, por lo que es importante contar con una prueba de disolución que permita evaluar la liberación del principio activo a partir de la suspensión, poniendo atención especial en la selección del medio de disolución, las características hidrodinámicas de la prueba y el tiempo de muestreo.

Por lo anteriormente mencionado, se llevó a cabo el presente trabajo, cuyos objetivos fueron:

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Desarrollar un método de disolución para Albendazol en presentación suspensión oral con capacidad para discriminar entre diferentes productos.

3.2 Objetivos particulares

- Desarrollar un método analítico para cuantificar albendazol en suspensión
- Optimizar la introducción de la suspensión en los vasos de disolución
- Establecer las condiciones de agitación óptimas para realizar el perfil de disolución
Establecer los tiempos de muestreo adecuados para caracterizar el perfil de disolución

4. Desarrollo experimental

4. 1 Equipos e instrumentos

- Baño ultrasonido Transsonic 700H
- Disolutor, marca Vankel Modelo VK7000-8
- Parrilla de calentamiento
- Purificador de agua, marca Millipore (Milli Q)
- Balanza analítica, marca Sartorius Sartorius Practum 224-1s
- Espectrofotómetro, marca Shimadzu, modelo: UV-1601
- Potenciómetro, marca Thermo Scientific
Sistema cromatográfico
- Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución, Shimadzu, bomba LC-10AS, inyector automático SIL-10⁹, con detector SPD-10^a UV/VIS

4.2 Reactivos

- Ácido clorhídrico concentrado. J.T. Baker.
- Ácido sulfúrico concentrado. J.T. Baker.
- Agua destilada
- Agua grado HPLC
- Metanol grado HPLC, marca. J.T. Baker
- Metanol grado reactivo, marca. J.T. Baker
- Fosfato monobásico de amonio. J.T. Baker.

4.3 Medicamentos seleccionados

Se seleccionaron productos en presentación de suspensión oral con dosis de 400 mg de Albendazol con fecha de caducidad vigente, los cuales fueron directamente adquiridos en las farmacias de la Ciudad de México. Como medicamento de referencia se seleccionó Zentel® y como productos de prueba se seleccionaron Vermisen® Bruzol® y Bradelmin®. Para mantener la confidencialidad de la información, se asignó una clave a cada uno de los productos.

Tabla 1. Información de los medicamentos seleccionados incluir dosis en la presentación

Medicamento de Referencia	Dosis	No. De Registro Sanitario	Laboratorio de elaboración
Zentel Referencia	400 mg en 10 mL	036M82SSA VI	GRIMANN S.A. de C.V.

Medicamentos de prueba	Dosis	No. De Registro Sanitario	Laboratorio de elaboración
Vermisen	400 mg en 20 mL	135M90SSA IV	Novag Infancia S.A. de C.V.
Bradelmin	400 mg en 20 mL	332M96SSA IV	DEGORT'S CHEMICAL S.A. de C.V
Bruzol	400 mg en 20 mL	217M89SSA IV	Uquifa México S.A de C.V.

4.4 Pruebas de Control de Calidad.

Las pruebas de control de calidad realizadas fueron las siguientes: Aspecto, variación de volumen, densidad, valoración y uniformidad de dosis por el método de uniformidad de contenido. Estas pruebas fueron realizadas conforme a los procedimientos y especificaciones establecidas en la duodécima edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). ⁽⁴⁾

Aspecto

Se vertió el contenido de 10 envases previamente agitados en probetas limpias y secas de 25 mL y se observaron a la luz

Especificación: La muestra es una suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas.

Variación de volumen

Se seleccionaron 10 envases de cada producto y se agitaron manualmente, se vertió el contenido de cada envase en probetas graduadas de 25 mL evitando la formación de burbujas y permitiendo el escurrimiento por un tiempo de 30 min.

Especificación: El volumen promedio de la suspensión obtenido a partir de los 10 envases no debe ser menor del 100% del volumen declarado en el marbete y el volumen de ningún envase debe ser menor de 95%.

Densidad

La prueba de densidad se llevó a cabo por el departamento de Control Analítico de la Facultad de Química de la UNAM como se indica a continuación. Se determinó el peso de un picnómetro vacío y posteriormente con agua previamente hervida y enfriada a 20°C, finalmente se pesó el picnómetro con cada una de las suspensiones manteniendo la misma temperatura. La densidad se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$\rho = \left(\frac{\text{masa del picnómetro con suspensión} - \text{masa del picnómetro vacío}}{\text{masa del picnómetro con agua} - \text{masa del picnómetro vacío}} \right) \text{densidad del agua a } 20^\circ\text{C}$$

Valoración

La valoración de cada uno de los productos se realizó conforme se indica a continuación:

Condiciones cromatográficas: Velocidad de flujo: 1.3 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Longitud de onda: 254 nm

Tiempo de corrida: 13 min

Fase móvil: Fosfato monobásico de amonio: agua: metanol, filtrada y desgasificada

Preparación de la Referencia: Se pesaron 0.02 g de sustancia de Referencia de Albendazol y se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL, se agregaron 2 mL de solución metanol:agua:acetonitrilo (35:44:21) y se sometió a ultrasonido por 10 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se agregó 1 mL de solución de ácido sulfúrico al 1% (v/v) en metanol hasta disolver por completo y se llevó a volumen con metanol grado cromatográfico; de esta solución se transfirió una alícuota de 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con metanol grado cromatográfico. Finalmente se filtró con un acrodisco de 0.45 μ m de PVDF, obteniendo una concentración final de 200 μ g/ mL de Albendazol.

Preparación de la muestra: Con base en la densidad de cada producto obtenida en las pruebas de control de calidad, se pesó un alícuota de suspensión equivalente a 20 mg de Albendazol. Mediante una pipeta de plástico, se dejó caer lentamente en un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron 30 mL de solución diluyente, se sometió a ultrasonido por 20 minutos, se adicionaron 10 mL de solución de ácido sulfúrico 1% (v/v) en metanol y se sometió nuevamente a ultrasonido por 15 minutos, posteriormente se agregaron 30 mL de metanol grado cromatográfico y se sometió a ultrasonido una vez más por 15 minutos. Se llevó a volumen con metanol grado cromatográfico y se filtró la cantidad de solución a utilizar a través de un acrodisco de 0.45 μ m de PVDF.

4.5 Validación del Método Analítico para cuantificar albendazol en el medio de disolución

Previo a la realización de los perfiles de disolución, se validó el método analítico para la cuantificación de Albendazol de acuerdo a la NOM-177-SSA1.2013, el cual indica que la validación del método debe realizarse con el fármaco puro y con cada uno de los medicamentos. ⁽¹⁹⁾

4.5.1 Validación con el fármaco

Para la validación con el fármaco, se prepararon por duplicado durante tres días curvas de calibración de Sustancia de Referencia de Albendazol en medio de disolución HCl 0.1N. La curva se realizó con 6 niveles de concentración en el rango de trabajo de 4-24 µg/mL. Se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 291 nm.

Preparación de la curva de calibración.

Solución stock de Albendazol (100 µg /mL) en HCl 0.1N

Se pesó el equivalente a 10.0 mg de Sustancia de Referencia de Albendazol y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL empleando 2.5 mL de dimetilsulfóxido y se agitó manualmente hasta observar una mayor disolución del fármaco, posteriormente se adicionaron 3 mL de HCl 0.1N y se colocó en un baño de ultrasonido por 15 minutos, finalmente se llevó al aforo con la misma solución de HCl y se agitó manualmente.

A partir de esta solución stock, se preparó la curva de calibración, de acuerdo a lo establecido en la Tabla 2

Tabla 2. Curva de Calibración

Solución	Volumen de alícuota µL	Aforo mL	Concentración µg /mL
1	2400	10	24
2	2000	10	20
3	1600	10	16
4	1200	10	12
5	800	10	8
6	400	10	4

Parámetros evaluados

4.5.1.1 Linealidad: Se calculó para cada curva la pendiente (m), la ordenada al origen (b), el coeficiente de correlación (r). El error relativo debido a la regresión (ERR%) se determinó de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$ERR\% = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}} \times 100$$

$S_{y/x}$ = Desviación Estándar debida a la regresión

\bar{y} = promedio de la respuesta

Criterio de Aceptación: El coeficiente de correlación (r) debe ser mayor o igual que 0.99 y el error debido a la regresión (ERR%) no debe ser mayor que el 2.0%

4.5.1.2 Precisión: se realizó el cálculo del Factor Respuesta, que es una relación entre la absorbancia y la concentración de la muestra, y se determinó el coeficiente de variación entre las dos curvas de calibración.

Criterio de Aceptación: El coeficiente de variación global del Factor Respuesta, no debe ser mayor al 2.0%

4.5.1.3 Influencia del filtro

Para determinar que el fármaco no presentaba adherencia y era inerte al filtro (acrodisco PVDF de 0.45 μm de porosidad), se preparó una solución de 24 $\mu\text{g/mL}$, se tomaron 6 alícuotas de 5 mL, y se hicieron 6 filtraciones empleando el mismo acrodisco, colocando cada una de ellas en un tubo diferente.. Se determinó la absorbancia de cada una de las alícuotas filtradas y la de una alícuota sin filtrar a una longitud de onda de 291 nm.

Criterio de Aceptación: La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y la muestra sin filtrar debe ser igual o menor al 2.0%

4.5.2 Validación con los medicamentos.

Solución Stock de (100 µg/mL) de los productos: En un matraz de 100 mL, se midió una alícuota de suspensión de cada producto equivalente a 10 mg con base a la densidad de cada uno, se agregaron 2.5 mL de dimetilsulfóxido y se agitó manualmente. Posteriormente se adicionaron 30 mL de HCl 0.1N y se colocó en un baño de ultrasonido por 20 min, finalmente se llevó al aforo con la misma solución de HCl 0.1N, se agitó manualmente, se filtraron 30 mL de esta solución con un acrodisco de PVDF de 0.45 µm de porosidad. A partir de esta solución se prepararon, durante dos días, curvas de calibración por triplicado de acuerdo a lo descrito en la Tabla 2.

Parámetros evaluados:

4.5.2.1 Linealidad: Se calculó para cada uno de los medicamentos, la pendiente (m), la ordenada al origen (b), el coeficiente de correlación (r) y el error relativo debido a la regresión (ERR%)

Criterio de Aceptación: El coeficiente de regresión (r) debe ser mayor o igual a 0.99 y el Error relativo debido a la regresión (ERR%) no debe ser mayor al 3.0%.

4.5.2.2 Precisión

4.5.2.2.1 Repetibilidad

Se calculó mediante el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad de una curva de calibración de suspensión oral de Albendazol preparada por triplicado en un mismo día.

Criterio de Aceptación: El coeficiente de variación no deber ser mayor al 3.0% para cada punto

4.5.2.2.2 Reproducibilidad

Se calculó mediante la obtención del coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad de una curva de calibración de suspensión oral de Albendazol realizada por sextuplicado, tres en un mismo día y las siguientes tres en uno distinto.

Criterio de Aceptación: El coeficiente de variación no deber ser mayor al 3.0% para cada punto.

4.5.2.3 Exactitud

Para cada nivel de concentración, se determinó el promedio de las concentraciones interpoladas en la curva de calibración y se calculó el promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad, de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

Criterio de Aceptación: El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3.0% en cada punto.

4.5.2.4 Selectividad

Se prepararon soluciones de los productos bajo estudio y del fármaco puro a una concentración de 16 µg/mL, se determinó la absorbancia a 291 nm y se calculó el porcentaje de error mediante la siguiente fórmula:

$$\left| \frac{\text{Abs producto}}{\text{Abs fármaco}} \right|$$

Criterio de Aceptación: Cualquier interferencia detectada a la longitud de onda de máxima absorción no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud (3.0%)

4.6 Perfiles de Disolución

4.6.1 Depósito y toma de muestra

Para el estudio, se llevaron a cabo 3 procedimientos diferentes

1. Se dejó fluir la suspensión a través de una jeringa en la superficie del medio. Este proceso fue descartado ya que la disolución no fue homogénea en los 6 vasos
2. Se dejó fluir la suspensión a través de una jeringa conectada a una pipeta de vidrio graduada de 10 mL. Este mecanismo resultó inviable, ya que a pesar de que permitió el depósito de la muestra en el fondo del vaso, la pesada del sistema presentó complicaciones.
3. Se dejó fluir la suspensión a través de una jeringa conectada a una cánula de plástico maleable. Este mecanismo fue el óptimo ya que fue posible depositar la muestra en el fondo del vaso y al momento de pesar el sistema no se presentaron dificultades

Previo a la introducción de la suspensión, se agitó cada frasco manualmente, se tomó el contenido de cada frasco en jeringas de plástico de 20 mL previamente pesadas unidas a una cánula de plástico, se pesó cada jeringa con el contenido para poder obtener por diferencia de pesadas el peso exacto de la cantidad de suspensión introducida en el vaso del disolutor.

Para introducir la suspensión en vaso, se dejó fluir el contenido de la jeringa a través de la cánula a velocidad moderada en el fondo del vaso con las paletas detenidas. Posteriormente se inició la agitación inmediatamente. Las jeringas con la cánula fueron nuevamente pesadas después de la introducción de las muestras.

4.6.2 Estudio de perfil disolución de los productos en suspensión conteniendo 400 mg de Albendazol

Para cada estudio, se emplearon 12 frascos de cada uno de los productos en suspensión. Las condiciones para realizar los perfiles fueron las siguientes:

Estudio 1: Aparato II (paletas), velocidad de agitación: 25 rpm, 900 mL de HCl 0.1N como medio de disolución a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. El volumen de muestreo fue de 5 mL con reposición del medio. Los tiempos de muestreo fueron: 15, 20, 30, 45, 60 y 75 min

Estudio 2: Aparato II (paletas), velocidad de agitación: 50 rpm, 900 mL de HCl 0.1N, volumen de muestreo de 5 mL con reposición de medio y tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 75 min.

Las muestras se filtraron a través de un acrodisco PVDF de $0.45\mu\text{m}$.

Para la lectura de las muestras, se realizó una dilución tomando 0.5 mL de muestra en 9.5 mL de medio de disolución y se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 291 nm, utilizando como blanco el medio de disolución.

4.6.3 Ajuste al mejor modelo de disolución

Los resultados obtenidos de los perfiles de disolución se ajustaron a diferentes modelos empleando la macro de Excel Ddsolver. Los modelos evaluados fueron el de primer orden y el de Weibull.

Para establecer a el mejor modelo se emplearon criterios estadísticos como el valor del coeficiente de determinación (r^2) más cercano a 1 y el Criterio de Akaike cuyo valor fuera el menor entre los distintos modelos.

5. Resultados

5.1 Control de calidad de los productos bajo estudio

En las *Tablas 3, 4 y 5* se presentan los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad de cada uno de las suspensiones evaluadas. Todos los productos cumplieron con la especificación establecida en la FEUM para las pruebas de aspecto, variación de volumen, densidad, valoración y de uniformidad de dosis por el método de uniformidad de contenido.

Tabla 3. Aspecto, densidad y valoración

Producto	Aspecto	Densidad	% Contenido (90 – 110)
Referencia	Suspensión homogénea libre de partículas, color blanco, se vacía con fluidez. Después de 24 hrs presenta sedimentación compacta con moderada facilidad para resuspender	1.0287 g/mL	90.3085
B	Suspensión homogénea libre de partículas, color blanco, se vacía con fluidez. Después de 24 hrs presenta sedimentación con alta facilidad para resuspender	1.0376 g/mL	98.1455
C	Suspensión homogénea libre de partículas, color rosa, se vacía con fluidez. Después de 24 hrs presenta sedimentación con alta facilidad para resuspender	1.0419 g/mL	91.4233
D	Suspensión homogénea libre de partículas, color rosa, se vacía con fluidez. Después de 24 hrs presenta sedimentación con alta facilidad para resuspender	1.1695 g/mL	95.9185

Tabla 4. Variación de volumen

No. De Envase	Referencia	B	C	D
1	10.3	20.8	20.5	20.0
2	10.2	21.0	20.4	20.3
3	10.3	20.9	20.3	20.1
4	10.4	20.4	20.6	20.3
5	10.5	20.9	20.5	20.2
6	10.3	21.1	20.4	20.3
7	10.7	20.5	20.5	20.2
8	10.3	20.7	20.5	20.1
9	10.4	21.2	20.6	20.3
10	10.2	20.6	20.5	20.1

Tabla 5. Uniformidad de Contenido

% Contenido				
Unidad	Referencia	B	C	B
1	90.5633	97.5560	88.6973	97.1314
2	97.3624	106.9764	89.7772	101.5551
3	88.6013	102.9629	95.4513	98.9026
4	93.2629	107.4194	96.3096	98.5806
5	95.6393	98.7186	94.7937	97.7606
6	89.4885	99.3948	93.6705	95.6324
7	93.5292	97.2609	95.8615	95.9069
8	90.2489	102.5420	95.5783	94.5754
9	88.3701	101.0481	93.6700	95.8369
10	88.8202	98.5759	91.3971	94.8298
Valor de aceptación L1	L1 = 14.5226	L1 = 8.5838	L1 = 11.4129	L1 = 6.6392
Dictamen	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

5.2 Validación del método analítico para cuantificar albendazol en el medio de disolución

5.2.1 Validación con el fármaco.

Los resultados se presentan en la tabla 6. En ella se puede observar que se cumplen con los criterios de linealidad, precisión y exactitud. De igual forma se demostró que el fármaco no presenta adherencia ni interacción con el filtro

Tabla 6. Validación con el fármaco

Parámetro	Criterio de Aceptación	Curva de Calibración	Día 1	Día 2	Día 3
Linealidad	$r > 0.99$	1	0.9998	0.9999	0.9999
		2	0.9999	0.9999	0.9999
	$\% \text{ERR} \leq 2\%$	1	0.7344%	0.6337%	0.6738%
		2	0.6767%	0.4552%	0.7062%
Precisión	El CV% debe ser menor o igual al 2%		1.544 %	1.995%	1.987%
Influencia del filtro	La diferencia absoluta entre el promedio de la solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2.0%		Abs Solución sin filtrar 0.985 Abs Soluciones filtradas 0.938 0.963 0.976 0.988 0.987 0.989 Promedio 0.9735 Resultado 1.1675		

5.2.2 Validación con los medicamentos

En la *Tabla 7* se presentan los resultados de la validación con los medicamentos. Se puede observar que el método fue lineal, preciso y exacto para la cuantificación de ABZ en los diferentes productos en suspensión, lo que demuestra su confiabilidad para ser utilizado en el estudio de perfiles de disolución.

Tabla 7. Validación del método para cuantificar albendazol con los medicamentos

Parámetro	Criterio de Aceptación	Curva de Calibración	Producto							
			A		B		C		D	
			Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
Linealidad	$r > 0.99$	1	0.9998	0.9994	0.9996	0.9998	0.9996	0.9997	0.9995	0.9998
		2	0.9998	0.9994	0.9999	0.9996	0.9997	0.9998	0.9995	0.9998
		3	0.9997	0.9994	0.9998	0.9999	0.9996	0.9996	0.9995	0.9998
	% ERR \leq 3%	1	0.8961%	1.3713%	1.1309%	0.7322%	1.1464%	0.9367%	1.3219%	0.8346%
		2	0.7874%	1.4338%	0.4869%	1.0585%	0.9706%	0.8016%	1.3316%	0.8144%
3		1.0506%	1.3799%	0.7871%	0.6255%	1.1500%	1.1018%	1.2607%	0.8347%	
Precisión	Repetibilidad		0.9291	0.7973	1.6731	1.2449	1.5471	1.3992	1.1577	1.8527
			0.0703	0.4716	1.3298	0.4492	0.2951	0.7923	0.5848	1.5037
	El CV% del porcentaje recuperado debe ser menor o igual al 3%		0.0849	0.0678	0.2998	0.5050	0.4629	0.4093	0.3038	0.0990
			0.4330	0.3406	0.4969	0.2616	1.1780	0.2751	0.3254	0.5272
			0.4595	0.3875	0.1226	0.2311	0.1566	0.3850	0.5996	0.8569
			0.4028	0.1598	0.0151	0.1821	0.4847	0.2255	0.3365	0.3903
	Reproducibilidad		0.8080		1.4883		1.8691		2.9652	
			2.1444		0.9179		0.7897		2.1806	
	El CV% del porcentaje recuperado de dos días debe ser menor o igual al 3%		1.0494		0.3742		0.7452		0.2730	
			0.6629		0.5711		0.8356		0.4081	
		0.5386		0.4398		0.6137		0.6825		
		0.6180		0.4418		0.6838		0.3627		
Exactitud	El porcentaje de diferencia del % de recuperación de los datos de linealidad no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.		2.7658	2.3537	1.4089	2.6340	0.6329	3.0032	2.3044	-2.7467
			-2.2794	1.6112	-1.8981	-1.4754	-1.5515	-0.4762	-2.9552	0.5917
			0.5675	-1.3519	0.3360	0.4196	0.8496	-0.3060	1.0711	0.7395
			-0.1663	-1.2035	0.4524	0.4196	-0.2380	-0.2380	0.5990	0.3909
			0.1258	-0.5728	0.2995	-0.4448	0.7009	-0.3088	-0.4624	-0.1565
			0.0211	1.0262	-0.3213	0.4569	-0.4386	0.6442	0.0515	-0.2394
Selectividad	Cualquier interferencia detectada a la longitud de onda de máxima absorción no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud (3.0%)		2.9801		0.9934		2.3179		1.3245	

5.3 Estudios de perfil de disolución de productos conteniendo Albendazol en suspensión

5.3.1 Estudio 1.

En la *Tabla 8* se presentan los resultados promedio del porcentaje disuelto de ABZ de los diferentes productos bajo estudio, así como sus respectivos coeficientes de variación al utilizar la velocidad de agitación de 25 rpm. En la *figura 2* se presentan los perfiles de disolución de los productos evaluados. En el caso del producto A (referencia) se encontró que, bajo estas condiciones, el producto se comportó como de muy rápida disolución, ya que, desde los 15 minutos, el porcentaje disuelto fue mayor al 85%, mientras que la disolución del producto D, fue muy baja, con un valor promedio de 7% a los 75 min. Al comparar los resultados de disolución de los 4 productos bajo estudio a los 15 y 20 min, se encontró que existe una gran diferencia en las características de disolución, por lo que es probable que, con esta velocidad, el método pudiera sobrediscriminar entre productos. Por lo anterior, se decidió incrementar la velocidad de agitación a 50 rpm y aumentar el número de tiempos de muestreo incluyendo 5 y 10 min.

Tabla 8. Resultados de % disuelto promedio de ABZ de los productos en suspensión conteniendo 40 mg/mL y 20 mg/mL al utilizar una velocidad de agitación de 25 rpm								
Tiempo de muestreo	A		B		C		D	
	\bar{x}	CV%	\bar{x}	CV%	\bar{x}	CV%	\bar{x}	CV%
15	96.9	5.5	37.1	13.7	57.7	12.3	1.5	45.1
20	97.6	6.0	57.2	6.2	64.3	9.3	2.0	36.7
30	98.6	6.4	81.2	4.8	69.3	8.2	2.9	31.6
45	99.7	6.9	93.7	6.1	72.2	7.8	4.2	25.8
60	99.0	7.1	95.6	3.6	74.0	8.0	5.9	23.0
75	100	7.1	96.8	4.4	75.6	7.2	7.2	20.6

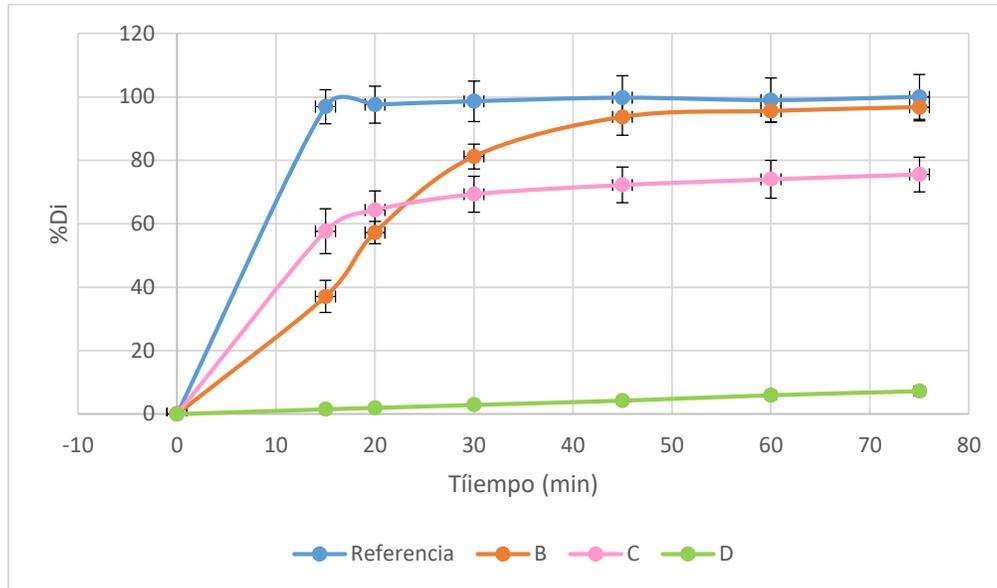


Figura 2. Perfiles de disolución de los productos en suspensión conteniendo 400 mg de ABZ empleando una velocidad de agitación de 25 rpm.

5.3.2 Estudio 2.

En la *Tabla 9* se presentan los resultados promedio del porcentaje disuelto de ABZ de los diferentes productos bajo estudio, así como sus respectivos coeficientes de variación, empleando una velocidad de 50 rpm.

En la *figura 2* se presentan los perfiles de disolución promedio de los productos bajo estudio. Se encontró que para los productos B, C y D, el porcentaje disuelto fue mayor, lo que demuestra que la velocidad de agitación fue un factor influyente en la velocidad de disolución de los productos. En caso del producto A (Referencia), la velocidad de agitación no afectó los resultados de disolución, lo cual puede deberse a la rápida disolución del producto en este medio. Al analizar los resultados, se encontró que los productos A y B presentaron una disolución mayor al 85% a los 15 minutos, por lo que se clasificaron como productos de muy rápida disolución. En el caso del producto C, aun cuando el porcentaje disuelto se incrementó, la disolución fue lenta, alcanzando el 85% disuelto hasta los 45 min. Las diferencias en el comportamiento de los perfiles de disolución pueden estar relacionadas a los excipientes utilizados o al proceso de fabricación.

El producto D, siguió presentando una disolución menor, alcanzando el 45% disuelto hasta los 75 min. Este producto fue el que presentó la mayor densidad. Durante el estudio, se encontró que se formaba un sedimento compacto en el fondo del vaso, lo cual podría deberse a la presencia de agentes viscosantes, lo cual retrasa la disolución, requiriendo una mayor velocidad de agitación.

Tabla 9. Resultados de % disuelto promedio de ABZ de los productos en suspensión conteniendo 40 mg/mL y 20 mg/mL al utilizar una velocidad de agitación de 50 rpm

Tiempo de muestreo	A		B		C		D	
	\bar{x}	CV%	\bar{x}	CV%	\bar{x}	CV%	\bar{x}	CV%
5	93.8	5.4	89.4	2.9	65.5	5.5	7.1	21.8
10	100.1	5.1	94.1	2.2	72.0	3.4	11.3	21.0
15	102.6	6.5	95.8	2.6	76.1	3.6	15.1	20.2
20	105.4	6.1	97.8	2.7	78.5	3.6	19.0	17.9
30	108	6.4	99.3	3.0	81.9	3.3	25.3	17.4
45	109.6	7.2	100.3	2.9	85.4	3.4	33.0	16.9
60	112.4	7.6	101.5	3.9	87.8	3.6	37.9	17.7
75	111.7	7.7	102.3	2.9	89.7	3.2	41.4	18.1

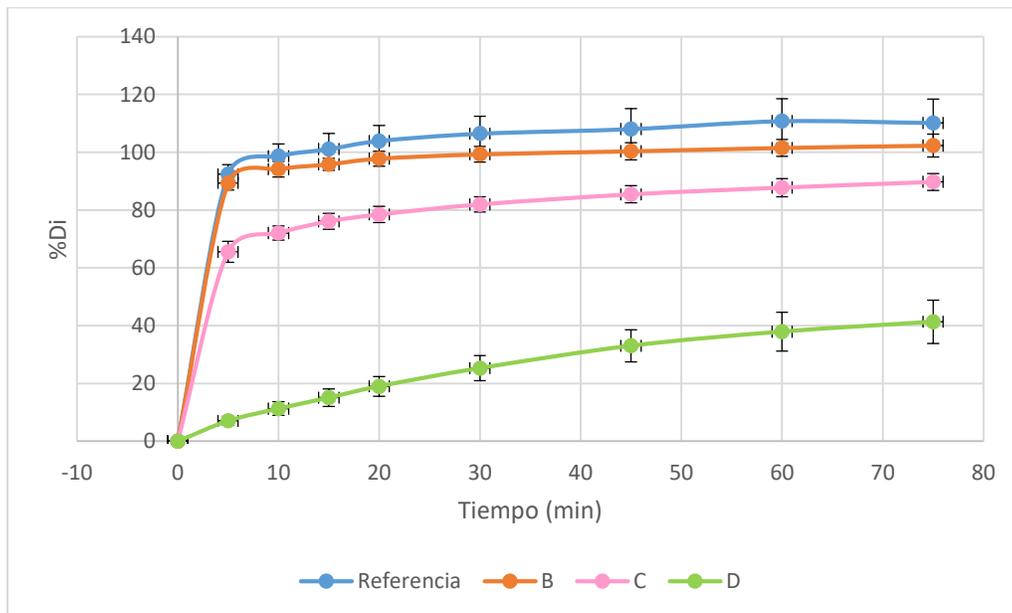


Figura 3. Perfiles de disolución de los productos en suspensión conteniendo 400 mg de ABZ empleando una velocidad de agitación de 50 rpm.

Existe en la literatura un reporte en el cual se evaluó la disolución de 3 productos comerciales de albendazol en suspensión para uso veterinario, conteniendo 3.8 g/100 ml. ⁽²⁰⁾ En el estudio se encontró que, al incrementar la velocidad de agitación, la disolución no se vio afectada en 2 de los productos mientras que en el otro producto, la disolución se vio disminuida. Los resultados del presente estudio mostraron que la velocidad de agitación incrementó la disolución de aquellos productos que no se disolvieron completamente al utilizar la velocidad de agitación baja. Las discrepancias entre los estudios podrían deberse a diferencias en los procesos de fabricación o bien a las diferencias en los excipientes utilizados entre los productos.

5.3.3 Ajuste de los datos a los modelos de disolución

La tabla 10 muestran los resultados de ajuste de los datos de disolución a los diferentes modelos, del estudio 1. En ella se puede observar que el mejor modelo al que se ajustaron los productos: B, C, y D fue el modelo de Weibull. En el caso del producto A, no fue posible ajustar los datos a ningún modelo, lo cual puede explicarse por el hecho de que desde el primer tiempo de muestreo (10 minutos), la disolución fue completa.

Tabla 10. Ajuste de los datos a los modelos de disolución empleando una velocidad de agitación de 25 rpm

Modelos de disolución				
Producto	Primer orden		Weibull	
	R²	AIC	R²	AIC
B	0.90	35.61	0.9681	26.98
C	-5.4	41.97	0.9656	14.76
D	0.98	-2.29	0.9902	-6.97

La ecuación matemática que describe al modelo de Weibull es la siguiente:

$$F=100*\{1-\text{Exp}[-(\text{Td}^\beta)/\alpha]\}$$

El parámetro α , define la escala de tiempo del proceso. T_d se refiere al tiempo en el que disuelve el 63.2 % y β es el parámetro de forma, que caracteriza a la curva como de forma exponencial ($\beta = 1$), sigmoidea con curvatura superior ($\beta > 1$) o parabólica con una pendiente exponencial mayor ($\beta < 1$) (21)

En la tabla 11 se presentan los valores de los parámetros obtenidos al ajustar los datos a la función de Weibull. En ella se puede observar las diferencias en los valores de β entre los productos. De igual forma, el tiempo de disolución más largo correspondió al producto D.

Tabla 11. Resultados del ajuste de los datos de disolución a la función de Weibull. Velocidad de agitación de 25 rpm

Producto	α	β	Td (min)
B	274.93	1.64	22.89
C	2.79	0.319	14.56
D	1810	1.055	952

Los resultados al emplear la velocidad de agitación de 50 rpm, se muestran en la tabla 12. Nuevamente no fue posible ajustar los datos del producto de referencia a algún modelo. Para el caso de los productos B, C y D, el mejor modelo al que se ajustaron los datos fue el de Weibull.

En la tabla 13 se presentan los valores de los parámetros obtenidos al ajustar los datos a la función de Weibull. Se encontró que, bajo estas condiciones, el valor de β de todos los productos fue menor a 1, lo que indica que las curvas tienen una forma parabólica. En el caso de los tiempos de disolución, los valores fueron menores que los obtenidos a 25 rpm, siendo el tiempo de disolución más corto para el producto B.

Tabla 12. Ajuste de los datos a los modelos de disolución empleando la velocidad de agitación de 50 rpm

Modelos de disolución				
Producto	Primer orden		Weibull	
	R ²	AIC	R ²	AIC
B	0.7798	66.51	0.999	16.37
C	0.9758	28.3	0.994	18.73
D	0.747	37.93	0.9378	19.41

Tabla 13. Resultados del ajuste de los datos de disolución a la función de Weibull. Velocidad de agitación de 50 rpm

Producto	α	β	Td (min)
B	0.941	0.4441	0.816
C	1.48	0.277	4.27
D	46.03	0.737	124.11

A la fecha no existe una prueba oficial de disolución para productos de albendazol en suspensión. Los resultados del presente estudio indican que ambas velocidades de agitación son capaces de discriminar entre productos, sin embargo, dado que al utilizar la velocidad de agitación de 25 rpm, en algunos productos, la disolución fue muy baja, se propone que, para los estudios de perfil de disolución de productos de albendazol en esta presentación, se utilicen las siguientes condiciones: medio de disolución: 900 mL de HCl 0.1N y el aparato 2 a 50 rpm .

Conclusiones

- Todos los productos cumplieron con las especificaciones de calidad que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- El método espectrofotométrico utilizado para cuantificar albendazol en el medio de disolución empleando como forma farmacéutica suspensión, cumplió con los criterios de linealidad, repetibilidad, exactitud y selectividad, establecidos en la norma vigente, lo que permitió la obtención de resultados confiables y reproducibles.
- El método más adecuado para el depósito de la muestra de suspensión en el fondo del vaso del disolutor fue empleando una jeringa conectada a una cánula de plástico maleable.
- El producto de referencia se clasificó como un producto de muy rápida disolución al presentar más del 85% disuelto dentro de los primeros 15 minutos al utilizar ambas velocidades de agitación, 25 y 50 rpm.

- Los productos genéricos B y C presentaron muy rápida disolución únicamente a una velocidad de agitación de 50 rpm. El producto D presentó una baja disolución en las dos velocidades agitación evaluadas
- El modelo cinético que mejor se ajustaron los datos fue el de Weibull.
- La velocidad de agitación de 50 rpm se considera la más adecuada para el perfil de disolución de las suspensiones

Referencias

1. Consejo de Salubridad General. (2017). Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Obtenido de: <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogos.html> y http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf
2. Horton J. (2000) Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology* 121. Suppl: S 113- 132
3. Albenza. FDA NDA 20-666/S-005 2009
4. Secretaría de Salud. (2014a). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Volumen I y II.* (Undécima Edición).1427
5. USP 39. The United States Pharmacopeial Convention. 33 – National Formulary 28. Mayo 2016. 2256
6. Ul-Bari S, Arif SH, Malik AA, Khaja AR, Dass TA, Naikoo ZA. (2011). Role of albendazole in the management of hydatid cyst liver. *Saudi J Gastroenterol* 17:343-347.
7. DRUG BANK. Albendazole. Visitado en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00518>
8. 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
9. FDA. (2017). Guidance for industry: *Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate – Release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system.* Food and Drug Administration
10. Vila Jato José Luis. *Tecnología Farmacéutica. Vol. II. Formas Farmaceuticas.* Editorial Síntesis. 2001
11. Golam Azam MD, Shabbir Haider S. (2008). *Evaluation of Dissolution Behavior of Paracetamol Suspensions.* *J. Pharm. Sci.* 7(1): 53-58, 2008
12. Larsen SW, Frost AB, Østergaard J, Marcher H, Larsen C. (2008). *On the mechanism of drug release from oil suspensions in vitro using local anesthetics as model drug compounds.* *Eur J Pharm Sci.* 34(1):37–44.
13. Seager, H. (1968). *The effect of mellycellulose on the absorption of nitrofurantoin from the gastrointestinal tract.* *J. Pharm. Pharmacol.* 20, 968-969.
14. da Silva A.S., da Rosa Silva CE, Fávero P, Barcelos da Silva F. (2016). *Discriminative dissolution method for benzoyl metronidazole oral suspensions.* *AAPS PharmSciTech* 17, 778–786
15. Mathur, L.K., Jaffe, J.M., Poust, R.I., Harry, H., Goehl, T.J., Shah, V.P. and Colaizzi, J.L. (1979). *Bioavailability and dissolution behavior of trisulfapyrimidine suspensions.* *J. Pharm. Sci.* 68, 699-701.
16. Junyaprasert VB, Manwiwattanakul G. (2008) *Release profile comparison and stability of diltiazem-resin microcapsules in sustained release suspensions.* *Int J Pharm.* 352(1–2):81–91
17. Brown CK, Friedel H, Barker A, Buhse S, Keitel T, Kraemer J, Morris M, Reppas C, Stickmeyer M, Yomota CH, Sha V. (2011) *Dissolution/In Vitro Release testing of . Novel/Special Dosage Forms.* *Indian J Pharm Sci.* 73(3): 338–353.
18. 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.

19. Secretaría de Salud. (2013). *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. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen pruebas de biocomparabilidad.
 20. González Vidal N, Starkloff W, Bentancor S, Castro S, Suarez G, Palma S (2013). Comparative Dissolution Studies of Albendazole Oral Suspensions for Veterinary Use. *Dissolution Technologies* . November November. 27 - 30
 21. 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.