



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

T E S I S

**EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS CONTENIENDO
ALBENDAZOL EN SUSPENSIÓN**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

LUZ ANGÉLICA SÁNCHEZ GALICIA

TUTOR

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

AÑO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: FUENTES NORIEGA INES**

VOCAL: **Profesor: JUNG COOK HELGI HELENE**

SECRETARIO: **Profesor: RUBIO CARRASCO KENNETH**

1er. SUPLENTE: **Profesor: MENDOZA MACEDO KARINA LIZBET**

2° SUPLENTE: **Profesor: GUTIERREZ VELAZQUEZ JUAN LUIS**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO 112 DE BIOFARMACIA, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, EN EL CONJUNTO
E DE LA FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
(UNAM).**

ASESOR DEL TEMA

Dra. Helgi Helene Jung Cook

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. Ma. de Lourdes Beatriz Mayet Cruz

SUSTENTANTE

Luz Angélica Sánchez Galicia

AGRADECIMIENTOS

- A la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Al subprograma 127 “Formación básica en investigación” 2020-2021, del Departamento de Superación Académica de la Facultad de Química, por el apoyo brindado para la realización de este proyecto.
- Al proyecto PAPIIT IN223019 y al proyecto PAIP 50009137, por el financiamiento recibido para el desarrollo del proyecto.

Este trabajo fue presentado en el Segundo Congreso Virtual, LIV Nacional y IX Internacional de Ciencias Farmacéuticas 2021, de la Asociación Farmacéutica Mexicana, en la categoría de trabajos libres bajo el título: “Evaluación de Perfiles de Disolución de Productos conteniendo Albendazol en Suspensión” obteniendo el Premio “Santiago Maza”.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1 ALBENDAZOL.....	8
2.1.1 Propiedades fisicoquímicas.....	8
2.1.2 Mecanismo de acción.....	9
2.1.3 Farmacocinética.....	9
2.1.4 Indicaciones y posología.....	10
2.2 SUSPENSIONES.....	12
2.2.1 Componentes de las suspensiones.....	14
2.2.2 Estabilidad de suspensiones.....	15
2.2.3 Métodos de Fabricación de suspensiones.....	17
2.2.4 Parámetros que considerar para el desarrollo de la prueba de disolución de suspensiones.....	18
2.3 DISOLUCIÓN.....	21
2.3.1 Métodos de Disolución de fármacos en suspensión.....	21
2.3.2 Factores que pueden modificar la velocidad de disolución en suspensiones.....	24
2.3.2.1 Factores relacionados con la prueba de disolución.....	24
2.3.2.2 Factores relacionados con el fármaco y la forma farmacéutica (suspensión).....	24
2.3.2.3 Otros factores.....	25
2.3.3 Pruebas de Disolución de ALB.....	25
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
4. JUSTIFICACIÓN.....	28
5. HIPÓTESIS.....	29
6. OBJETIVOS.....	29
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	29
6.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	29
7. METODOLOGÍA.....	29
7.1 Equipos e Instrumentos.....	29
7.2 Reactivos.....	29
7.3 Medicamentos Seleccionados.....	30
7.4 Pruebas de control de calidad.....	33
7.4.1 Aspecto.....	33

7.4.2	Variación de Volumen	33
7.4.3	Densidad	34
7.4.4	Valoración	34
7.4.5	Uniformidad de contenido	36
7.5	Validación del Método Analítico para cuantificar el ALB en el medio de disolución	37
7.5.1	Validación con el fármaco.....	37
7.5.1.1	Preparación de HCl 0.1 N.....	37
7.5.1.2	Preparación de la solución Stock de ALB en HCl 0.1 N [100 µg/mL] ...	37
7.5.1.3	Curva de Calibración de ALB en HCl 0.1 N.....	37
7.5.2	Validación con el Medicamento.....	39
7.5.2.1	Preparación de la solución stock del ALB [100 µg/mL] con los productos	39
7.5.2.2	Curva de calibración con el medicamento	39
7.5.2.3	Especificidad del método analítico	40
7.6	Estudio de perfil de disolución de productos conteniendo ALB en suspensión	41
7.6.1	Depósito y toma de muestra	41
7.6.2	Preparación del medio de disolución.....	41
7.6.3	Estudios de perfil de disolución de los productos en suspensión conteniendo 400 mg de Albendazol.	42
8.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
8.1	Control de Calidad	42
8.2	Validación del método analítico para cuantificar ALB en el medio de disolución.	44
8.2.1	Validación con el fármaco.....	44
8.2.2	Validación con el medicamento.....	46
8.2.3	Especificidad del método analítico.....	47
8.3	Estudios de perfil de disolución de productos conteniendo ALB en suspensión.	48
8.3.1	Perfiles de Disolución.....	48
9.	CONCLUSIONES.....	50
10.	PERSPECTIVAS.....	51
11.	REFERENCIAS.....	52
12.	ANEXO.....	56

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por helmintos son un problema de salud pública en los países en vías de desarrollo, afectando principalmente a la población infantil. En México el albendazol (ALB) es el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones parasitarias causadas por: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris Trichura*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylastoma duodenale*, *Necator americanus*, *Taenia sp*, *Hymenolepis nana* (únicamente en el caso de parasitismo asociado), *Chlonorchis sinensis*, *Opistorchis viverrini*, larva migrans cutánea, *Giardia lamblia*, *Giardia duodenalis*, *Giardia intestinalis*, *Lamblia intestinalis* y *Gnasthosma spinigerum* y especies relacionadas. (Diccionario de especialidades farmacéuticas: PLM, 2008)

El ALB, pertenece a la clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS): baja solubilidad, alta permeabilidad, y en fármacos pertenecientes a esta clasificación, la baja solubilidad en disolventes acuosos dificulta la disolución del fármaco, siendo éste el paso limitante para su absorción.

Dentro de la industria farmacéutica, la prueba de disolución constituye una gran herramienta de control de calidad, así como para el desarrollo de nuevos medicamentos. Inicialmente esa prueba se aplicó a formas farmacéuticas orales de liberación inmediata y de liberación controlada, pero actualmente, se busca expandir este enfoque hacia formas farmacéuticas “novedosas” y “especiales”, tales como las suspensiones.

En el Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS) 2022, el ALB se encuentra en dos presentaciones farmacéuticas, tabletas y suspensión oral, siendo ampliamente utilizado en las campañas de desparasitación. De manera general existe poca información al respecto sobre el comportamiento de disolución del ALB en ambas presentaciones, sin embargo en las diferentes farmacopeas (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, y la Farmacopea Británica), existe un requerimiento de disolución para tabletas, mientras que para la suspensión oral, actualmente no existe un método establecido, por lo que en el laboratorio de Biofarmacia, se ha

considerado relevante el desarrollar una prueba discriminativa para evaluar el comportamiento de disolución de productos en suspensión conteniendo ALB.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ALBENDAZOL

El albendazol (ALB) es un compuesto derivado de los benzimidazoles, con un amplio espectro de actividad contra de las infecciones causadas por diferentes helmintos, p. ej.: ascariasis, enterobiasis, uncinariasis, tricocefalosis, teniasis, himenolepiasis, entre otras (Tefera, E., *et al.*, 2015).

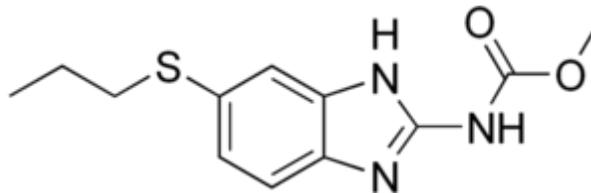


Fig. 1 Estructura molecular del Albendazol.

2.1.1 Propiedades fisicoquímicas

- Peso molecular: 265.33 g/mol
- Apariencia: polvo blanco
- Punto de fusión: 208-210 °C
- Solubilidad: Soluble en ácidos y bases fuertes, así como en dimetilsulfóxido (DMSO); ligeramente soluble en metanol, cloroformo, acetato de etilo y acetonitrilo; prácticamente insoluble en agua (0.0228 mg/mL); pertenece a la clase II del sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS): baja solubilidad, alta permeabilidad.
- pK_a's experimentales: 2.8 y 10.26, el primero se atribuye a la protonación del nitrógeno del anillo de imidazol en la posición 3, mientras que el segundo se asocia a la pérdida del segundo protón del grupo amino en la posición 1 (Figura 1) (Jung y cols., 1998).
- Coefficiente de partición experimental (log P): 2.7

2.1.2 Mecanismo de acción

El ALB como antihelmíntico interfiere con la reproducción y supervivencia de los helmintos, provocando daños al tegumento, al inhibir polimerización y ensamblaje de microtúbulos de tubulina, ocasionando una disminución en las reservas de energía (glucosa y glucógeno) esenciales para crecimiento del helminto, provocando la inmovilización y muerte del parásito.

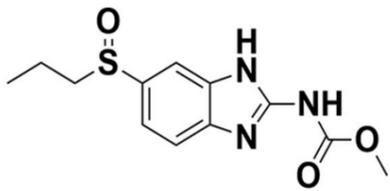
2.1.3 Farmacocinética

A. Absorción: En general presenta baja absorción a nivel gastrointestinal, debido a su baja solubilidad en disolventes acuosos, sin embargo, la absorción se puede ver favorecida en regiones, como el estómago e intestino delgado, debido al medio ácido que existe en estas zonas, aumentando así la solubilidad del ALB (Jung y cols., 1998).

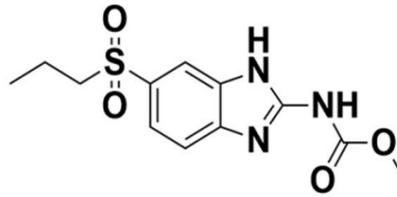
El ALB se puede tomar con o sin alimentos, la elección ideal se basa en la ubicación de la enfermedad parasitaria. Para infecciones en la luz intestinal (p. ej. Ascariasis), la dosis se debe administrar en ayuno para reducir la absorción; mientras que, para infecciones sistémicas o extraintestinales, el ALB se puede administrar en conjunto con los alimentos para mejorar la absorción. (Thome, J. & Wen, Mary., 2012).

La biodisponibilidad del ALB es <5% y se incrementa hasta 5 veces cuando se administra junto con una dieta alta en grasas (aprox. 40 mg) (Diccionario de especialidades farmacéuticas: PLM, 2008).

B. Metabolismo: El ALB es convertido rápidamente en el hígado a su metabolito primario, el sulfóxido de albendazol (ALBSOX), siendo este, el que presenta actividad terapéutica; posteriormente tras una oxidación adicional, se convierte en albendazol sulfona (ALBSON). (Schulz, J.D, *et al.*, 2019). El ALB durante su metabolismo sufre reacciones de hidrólisis y oxidación que dan lugar a los diferentes metabolitos. Su metabolismo depende tanto de las oxidasas del citocromo P450, como de otras oxidasas que contienen flavina. (Dayan, A. D., 2003).



**Sulfóxido de
Albendazol (ALBSOX)**



**Albendazol Sulfona
(ALBSON)**

Fig. 2 Principales metabolitos de ALB.

- C. Distribución:** las concentraciones en plasma de ALB son prácticamente indetectables debido al metabolismo tan rápido que sufre el ALB, por lo tanto, su principal metabolito, ALBSOX, es el que se encuentra en circulación sistémica y a este se le atribuye la actividad antihelmíntica. Este metabolito se une un 70% a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente en todo el organismo, detectándose en orina, bilis, hígado y líquido cefalorraquídeo (LCR) (Diccionario de especialidades farmacéuticas: PLM, 2008).
- D. Eliminación:** Después del metabolismo que sufre el ALB, menos del 1% del metabolito primario (ALBSOX) es detectado en orina, después de una administración oral. La vía biliar, representa la principal vía de eliminación, lo que evidencia por concentraciones similares a las que se alcanzan en plasma (Diccionario de especialidades farmacéuticas: PLM, 2008).

2.1.4 Indicaciones y posología

De acuerdo con la Food and Drug Administration (FDA), los usos aprobados del ALB son para el tratamiento para neurocisticercosis causada por *Taenia solium*, y para la enfermedad hidatídica provocada por *Echinococcus granulosus*.

En particular la población de Estados Unidos sufre menos infecciones parasitarias; cuando los residentes se ven afectados, se debe a viajes realizados a zonas tropicales, inmigración reciente al país o contacto con nuevos inmigrantes, consumo de alimentos mal preparados o contacto con mascotas y/o animales de granja; por lo tanto, el ALB es poco usado en este país (Thome, J. Wen, Mary., 2012).

Por otro lado, las infecciones causadas por diferentes helmintos representan un problema grave de salud en países en vías de desarrollo; siendo poblaciones de riesgo los niños en edad escolar y las mujeres en edad reproductiva. Para combatir dichas infecciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Banco Mundial, recomiendan establecer campañas de desparasitación, recomendando para ello, medicamentos como ALB (400 mg) y mebendazol (500 mg) en una administración única (Gyorkos, TW., et al., 2013).

En México, el ALB se encuentra en el CNIS 2022, para enfermedades infecciosas y parasitarias. Dentro del mercado, el ALB se encuentra en dos presentaciones farmacéuticas, para su administración oral: tabletas de 200 mg y en suspensión oral de 400 mg/20 mL. Está indicado en infecciones causadas por: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris Trichura*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Taenia sp*, *Himenolepiasis nana*, *Giardia lamblia*, entre otros (Diccionario de especialidades farmacéuticas: PLM, 2008).

La dosis para administrar de ALB puede depender de la enfermedad (Tabla 1):

Tabla 1. Dosis de ALB de acuerdo con la enfermedad (Diccionario de especialidades farmacéuticas: PLM, 2008).

Indicaciones	Edad	Dosis	Periodo
Ascariasis Enterobiasis Uncinariasis Tricocefalosis	Adultos y niños mayores de 2 años	400 mg	Dosis única
	Niños de 1-2 años	200 mg	Dosis única
Estrongiloidiasis Teniasis intestinal Himenolepiasis**	Adultos y niños > 2 años	400 mg	Una vez al día por 3 días
Clonorquiasis Opistorquiasis	Adultos y niños > 2 años	400 mg	Dos veces al día por 3 días
Giardiasis	Niños de 2-12 años	400 mg	Una vez al día durante 5 días
Larva migrans cutánea	Adultos y niños > 2 años	400 mg	Una vez al día durante 1-3 días
Gnathostomiasis	Adultos y niños > 2 años	400 mg	Una vez al día durante 12-14 días

** Es recomendable la repetición del tratamiento 10 a 21 días después.

2.2 SUSPENSIONES

Las suspensiones son sistemas dispersos heterogéneos constituidos por dos fases, que contienen el o los principios activos y aditivos. La *fase externa o continua*, que generalmente es un líquido o algún semisólido casi siempre acuoso (p.ej.: geles), aunque en algunos casos puede ser orgánico u oleoso, y una *fase interna o dispersa*, que se compone de partículas sólidas (fármacos) finamente divididas, prácticamente insolubles en la fase externa, pero dispersables en esta (Yarnykh, T. G., *et al.*, 2017).

Las suspensiones orales, poseen varias ventajas como p. ej.:

- ◇ Permite la formulación de fármacos hidrofóbicos.
- ◇ Evita el uso de cosolventes.
- ◇ Se puede incorporar una mayor cantidad de fármaco.
- ◇ Está forma farmacéutica le confiere resistencia a la degradación del fármaco por reacciones de hidrólisis, oxidación, o actividad microbiológica.
- ◇ Son de fácil deglución para niños y adultos mayores.

Las suspensiones se les clasifica en dos categorías: floculadas y defloculadas, en la tabla 2 se mencionan las características principales de las mismas; también pueden ser clasificadas de acuerdo con su tamaño de partícula, en: Coloidales (<1 μm), Gruesas (>1 μm) y nano suspensiones (>10 ng) (Santosh *et al.*, 2016).

Tabla 2. Clasificación de las suspensiones.

Floculadas	Defloculadas
→ Las partículas forman agregados, que se unen en forma de bandas.	→ Las partículas se encuentran como entidades separadas.
→ Velocidad de sedimentación alta.	→ Baja velocidad de sedimentación.
→ El sedimento fácilmente se dispersa.	→ El sedimento se hace más compacto, dando lugar a la formación de un "cake", difícil de dispersar.
→ La suspensión es ligeramente desagradable, debido a la formación del sedimento, y a una región de sobrenadante evidente	→ La suspensión tiene un aspecto agradable, dado que el material permanece suspendido por un tiempo.

Idealmente, una suspensión deberá cumplir los siguientes criterios:

- La suspensión debe permanecer homogénea durante un tiempo mínimo, que transcurre entre la agitación y la retirada de la dosis correcta de la suspensión.
- El sedimento debe resuspender fácilmente, con sólo agitar la suspensión.
- La viscosidad deberá estar equilibrada, de forma que la retirada de la dosis para su administración sea fácil, y así mismo evite la sedimentación, durante el tiempo de almacenamiento.
- El tamaño de partícula debe ser pequeño y homogéneo.

2.2.1 Componentes de las suspensiones

a) Principio activo: como característica principal, el principio activo a formular en suspensión deberá ser poco soluble, y con una distribución de tamaño de partícula uniforme.

b) Vehículo: En el vehículo se dispersan las partículas sólidas, mezclándose ambos componentes por medio de la agitación de la suspensión; generalmente suele ser agua.

c) Surfactantes: reducen el ángulo de contacto entre las partículas sólidas y el medio líquido en el cual se encuentran dispersas, disminuyendo la tensión interfacial entre las partículas sólidas y el líquido, desplazando el aire absorbido en las superficies sólidas, propiciando la humectación de las partículas. Se recomiendan usar en una proporción del 0.05-0.5%.

Los agentes tensoactivos con valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) comprendido entre 7 y 9 son los más adecuados, ya que las cadenas hidrocarbonadas se adsorben en la superficie de las partículas hidrofóbicas, mientras que los grupos polares se proyectan hacia el medio acuoso y se hidratan.

d) Agentes floculantes: promueven la agregación de las partículas, de la siguiente forma: la parte de la cadena más larga del polímero se adsorbe en la superficie, la otra parte se proyecta hacia el medio de dispersión, así mismo, el potencial Z, se ve disminuido dando lugar a la formación de un

punto de unión entre las partículas, conduciendo a la formación de agregados de partículas también llamados flóculos.

- e) **Agentes viscosantes:** estos agentes se incorporan para el incremento de la viscosidad de la suspensión para evitar la sedimentación, y así mismo la estabilidad aumente, generalmente suelen ser gomas naturales o derivados de celulosa como p. ej.: Goma Xantana, Carboximetilcelulosa (CMC) o Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- f) **Buffers:** estos añaden a la suspensión para estabilizar y mantener la suspensión dentro de un rango de pH. Se deben agregar con precaución para evitar modificar la carga de las partículas.
- g) **Conservadores:** disminuyen la actividad microbiana, algunos ejemplos son: metilparabeno, propilparabeno o benzoato sódico.
- h) **Saborizantes y colorantes:** estos se incorporan a la suspensión para incrementar la aceptación por el paciente, usualmente el color suele ser asociado a algún sabor, lo cual resulta más atractivo, además con el saborizante, se pueden enmascarar algunos sabores desagradables.

2.2.2 Estabilidad de suspensiones

Algunos de los factores de los que depende la estabilidad de las suspensiones son:

→ Humectabilidad

Generalmente los fármacos hidrofóbicos, que se formulan en formas farmacéuticas como las suspensiones, poseen baja humectabilidad, lo que provoca la formación de agregados de partículas grandes y porosas dentro del líquido, que permanecen flotando a pesar de su alta densidad, que pueden sedimentar. La adherencia de partículas resulta de una capa de aire, materiales grasos o algunas otras impurezas que rodean las partículas, dicha agregación de partículas impide que el medio penetre en las partículas del fármaco y por ende no se logre la dispersión de estas en el medio o vehículo; por lo tanto, el objetivo de la humectación es reemplazar el aire en contacto con la superficie de la partícula, por el medio de dispersión.

Cuando se añade un agente humectante, este se adsorbe a la superficie del sólido, desplazando el aire, disminuyendo la tensión interfacial entre la fase interna y la fase externa de la suspensión, haciendo que el sistema sea más estable (Lozano, M.C., 2012).

→ **Velocidad de sedimentación**

La sedimentación es una consecuencia de la acción de la gravedad sobre la fase interna y la diferencia de densidad entre las dos fases que constituyen a la suspensión.

En una suspensión, las partículas se mueven como resultado del movimiento browniano o bajo la influencia de la gravedad, resultando en la agregación de partículas, la estabilidad se logra al ralentizar dicho movimiento.

El parámetro que más influye en la velocidad de sedimentación es el tamaño de partícula, ya que entre más grande sea la partícula, esta tendera a sedimentar con mayor facilidad, debido a la acción de la gravedad, razón por la cual es necesario homogeneizar el tamaño de las partículas en suspensión. Otra manera de evitar la sedimentación es aumentando la viscosidad del medio de dispersión, para evitar la agregación de las partículas.

→ **Tamaño de partícula**

El tamaño y forma de las partículas tienen un efecto directo sobre el mantenimiento uniforme de la fase dispersa del sistema. En una suspensión en la que la fase interna presenta una distribución estrecha de tamaños (monodispersa), la velocidad de sedimentación es uniforme y permite predecir las propiedades de la suspensión de lote a lote. La reducción del tamaño de partícula reduce la velocidad y la probabilidad de sedimentación, lo que ayuda a mantener la dispersión (Newey-Keane, L., Carrington, S., 2016).

→ **Crecimiento cristalino**

La suspensión no permanece igual durante su vida útil, debido a la formación de cristales; las partículas dispersas, presentan un tamaño polidisperso; aquellas partículas pequeñas, son mucho más solubles en la fase externa. Si aumenta la temperatura, también aumenta la solubilidad de estas partículas pequeñas y en consecuencia disminuye su tamaño.

Cuando desciende la temperatura, los principios activos disueltos (fármacos poco solubles y polimórficos), se cristalizan en la superficie de las partículas, que hay en suspensión, así las partículas más grandes aumentan su tamaño; modificando su dispersabilidad, aspecto, e incluso la biodisponibilidad de la suspensión (Lozano, M.C., 2012).

→ **Potencial Zeta**

El potencial zeta proporciona una medida de la magnitud de la repulsión/ atracción electrostática o de carga entre las partículas en el plano de deslizamiento, entre la partícula y su doble capa asociada, y el solvente circundante (Newey-Keane, L., Carrington, S., 2016).

En un valor muy poco por encima y muy poco por debajo de cero, el sedimento es fácilmente redispersable por agitación moderada, mientras que, en el caso contrario, se formara un sedimento duro y no redispersable, afectado la uniformidad de la dosis de la suspensión.

2.2.3 Métodos de Fabricación de suspensiones

A pequeña escala, las suspensiones se pueden preparar con un equipo reducido, usando un mortero para la reducción del tamaño de partícula, posteriormente se incorpora el agente humectante en pequeñas alícuotas, y se pasa al envase definitivo, donde se adiciona el medio de dispersión, el cual contiene los componentes solubles, como colorantes, saborizantes y conservadores, finalmente se ajusta el volumen.

La preparación de las suspensiones a gran escala implica una serie de pasos; el primero consiste en obtener partículas de tamaño apropiado y monodisperso,

mediante la pulverización, para lo cual se pueden emplear diversas máquinas como p. ej. : molino de martillos, molino de bolas o molino de chorro; una vez que se ha reducido el tamaño de partícula, se trata con una pequeña cantidad de agua, la cual contiene el agente humectante y se deja reposar varias horas hasta la completa humectación del principio activo; simultáneamente se disuelve o se dispersa el agente suspensor en la fracción principal de la fase externa y la mezcla se deja reposar hasta su total hidratación. Con el tiempo, las partículas humectadas se añaden lentamente sobre el agente suspensor hidratado, posteriormente se añaden los electrolitos o buffers con cuidado para evitar cambios en las cargas, y finalmente se incorporan los conservadores y edulcorantes.

Con el fin de obtener una buena distribución de la fase dispersa, se utilizan mezcladores de alta velocidad de propela, como p. ej.: agitadores de ancla o mezcladores de cuchillas giratorios.

Una vez preparada la suspensión, se utilizan homogeneizadores con el fin de desagregar las partículas secundarias e incluso reducir las partículas primarias que aún resulten gruesas, para ello se usan equipos como los aparatos de tobera y rebote, dispositivos ultrasónicos o uno de los más utilizados, el molino coloidal (Lozano, M.C., 2012).

2.2.4 Parámetros que considerar para el desarrollo de la prueba de disolución de suspensiones

El sistema de clasificación biofarmacéutica es de gran importancia para determinar en cuales casos la disolución será el paso limitante de la absorción.

Para fármacos que presentan alta solubilidad (BCS I y III) la disolución es rápida y podría ser utilizado como un sustituto de la bioequivalencia; mientras que para fármacos que presentan baja solubilidad (BCS II y IV), la disolución podría ser el paso limitante para su absorción, por lo cual son más sensibles a las condiciones de la prueba de disolución, pudiéndose dar la correlación *in vivo- in vitro* (IVIVC) (Bozal-Palabiyik, B., et al., 2018).

A. Medio de disolución

Para la prueba de disolución es necesario hacer la selección de un medio que intente simular los diferentes ambientes que el fármaco experimentara dentro del tracto gastrointestinal; deberá tener un pH dentro del rango gástrico (1.2-6.8), aunque posiblemente los resultados no necesariamente sean concluyentes para la predicción del comportamiento de disolución *in vivo* (Grady, H., *et al.*, 2017).

Para simular el fluido intestinal (SIF), se deberá emplear un medio de disolución con un rango de pH de 6.8, mientras que para simular un fluido gástrico (SGF), se deberá usar un medio con un pH de 1.2, sin enzimas.

El volumen del medio va de 500 mL a 1000 mL, dependiendo de la solubilidad del fármaco, con el propósito de mantener la prueba dentro de condiciones sink; siendo el volumen más común 900 mL (FDA, Guía para la industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata, 2018).

El medio deberá encontrarse desgasificado y a una temperatura constante de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, imitando la temperatura corporal humana, además el medio no deberá evaporarse.

B. Introducción de la muestra.

Al resuspender una suspensión se debe controlar el tiempo y la velocidad de agitación, a fin de asegurar una mayor homogeneidad de las unidades a evaluar. Este es un punto crucial, que se debe cuidar, a fin de no producir variabilidad al método.

La cantidad de muestra a introducir se deberá hacer considerando la densidad de la suspensión y su relación con el peso de la muestra introducida en el medio. Este tratamiento permite obtener un perfil de disolución más preciso y exacto.

Otro de los factores con los que se debe tener cuidado al introducir la muestra, es el tiempo en el que se hace, ya que se pueden presentar problemas de sedimentación en la jeringa o cánula que se emplee para introducir la suspensión al medio (Pérez Martínez, V., 2019).

C. Aparatos

Tanto en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), como en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP) se definen 7 diferentes aparatos de disolución, su uso dependerá de las propiedades del fármaco, así como de la forma farmacéutica, recomendando el aparato 2 para la disolución de suspensiones (Tabla 3).

Tabla 3. Aparatos de disolución USP.

Aparato	Uso
1) Canasta	Formas farmacéuticas de liberación inmediata o de liberación modificada. Tabletas masticables
2) Paletas	
3) Cilindro Reciprocante	Formas farmacéuticas de liberación extendida.
4) Celda de Flujo continuo	Para fármacos poco solubles.
5) Paleta sobre Disco	Parches Transdérmicos
6) Cilindro giratorio	Fármacos para vías de administración externa
7) Soporte de oscilación vertical	Productos de liberación controlada

D. Agitación

Generalmente las velocidades más usadas van de 50-75 rpm para el aparato 2: paletas. (Guía para la industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata, FDA 2018); aunque cabe mencionar que la selección del aparato y de la velocidad de agitación dependerán de la forma farmacéutica a evaluar.

Para fármacos poco solubles o aquellas formas farmacéuticas que poseen excipientes insolubles, se puede presentar la formación de cono en el fondo del vaso, lo que tiene un impacto significativo en la liberación gradual del principio activo; dicha situación se puede solucionar incrementando la velocidad de

agitación; sin embargo, esto puede reducir el poder discriminatorio del método (Grady, H., *et al.*, 2017).

La USP recomienda el uso del aparato 2 y sugiere emplear una agitación de 25 rpm para suspensiones de baja viscosidad y 50 rpm para las de alta viscosidad, sin embargo, no establece un valor de referencia para la viscosidad (Rockville, M. D., 2007).

2.3 DISOLUCIÓN

La disolución se define como el proceso mediante el cual una sustancia sólida (solute) se dispersa en el disolvente para dar lugar a una solución (dispersión molecular homogénea). Esta prueba constituye una gran herramienta para el desarrollo de nuevos medicamentos, así como para el control de calidad de medicamentos ya conocidos.

La disolución se evalúa mediante un perfil, que permite observar la cantidad disuelta de fármaco a determinado tiempo, así como la velocidad a la que lo hace; para ello se seleccionan ciertos tiempos que permiten caracterizar la liberación del fármaco *in vitro*. Dicha evaluación se deberá realizar con lotes representativos del producto a evaluar, cuya composición y proceso de fabricación sea la misma; a fin de garantizar la reproducibilidad de la prueba, y que ésta, permita identificar las diferencias entre los lotes o los efectos de los cambios en la formulación (Vaghela, B., *et al.*, 2011).

Inicialmente la prueba de disolución se utilizó para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata y de liberación modificada. En la actualidad se ha expandido el enfoque de la prueba, a formas farmacéuticas “novedosas” o “especiales” como las suspensiones, cápsulas de gelatina blanda, etc. (Brown, C., *et al.*, 2011).

2.3.1 Métodos de Disolución de fármacos en suspensión

Los métodos de disolución deberán evaluar la liberación del principio activo de la forma farmacéutica y poseer la capacidad de discriminar entre lotes con diferentes atributos de calidad, así como determinar el efecto de los eventos que pudieran ocurrir durante la fabricación o almacenamiento del producto, para llevar a cabo la correlación *in vivo- in vitro* (IVIVC), con los datos obtenidos.

Una suspensión comparte ciertas características fisicoquímicas de tabletas y cápsulas, con respecto al proceso de disolución; las tabletas y cápsulas, se dispersan en polvos, formando una suspensión con los fluidos biológicos, por lo tanto, se puede decir que estas formas farmacéuticas, comparten con las suspensiones, el proceso de disolución, como un paso limitante de la velocidad para la absorción y la biodisponibilidad (Santosh, *et al.*, 2016)

Riviera Leyva, J.C, *et al.*, 2012, realizaron la comparación de la disolución entre tabletas y suspensiones de Ibuprofeno. Para la suspensión emplearon 4 diferentes medios de disolución (Buffer de Fosfatos a pH: 7.2, 6.8, 4.5 y HCl 0.1 M) a 50 rpm usando aparato 2, mientras que para las tabletas se usaron las mismas condiciones, incluidas las establecidas en la FEUM (aparato 2, 50 rpm, medio de disolución: buffer de fosfatos pH 7.2). Las tabletas y suspensiones de ibuprofeno mostraron porcentajes de disolución similares, 80-100%, a pH de 6.8 y 7.2, en 60 minutos, mientras que a pH de 1.2 la máxima cantidad disuelta de ambas presentaciones farmacéuticas fue del 10%. Los perfiles de disolución para ambas formas de dosificación mostraron un comportamiento similar, pero la suspensión pareció disolverse más rápido que las tabletas. Los autores mencionan que, esta diferencia se debe principalmente a los componentes de la formulación y la tecnología de fabricación de cada presentación; y sugieren que las especificaciones de disolución para fármacos en formas sólidas de dosificación oral, pueden ser una referencia para usar dichas condiciones en la prueba de disolución, para las formas farmacéuticas líquidas.

Por otro lado, Santos da Silva, A., *et al.*, 2016, propusieron un método para la disolución de suspensiones de benzoil metronidazol; utilizando el aparato 2, evaluando diferentes medios de disolución (HCl 0.1 M sin surfactante y con 0.1, 0.5 y 1.0% de surfactante, lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y medio SGF pH 1.2 con y sin pepsina); Los autores observaron que la adición de surfactantes al medio producía ligeros cambios en la solubilidad del fármaco en el medio, concluyendo que la adición de surfactante podría omitirse, observando que en los medios sin la adición de surfactante, se daba una disolución completa y adecuada.

En la selección de la velocidad de agitación, probaron 2 velocidades diferentes, inicialmente a 50 rpm y posteriormente se disminuyó a 25 rpm, sin embargo, dicho cambio de velocidad, no proporcionó las condiciones hidrodinámicas adecuadas para la disolución de la suspensión, eligiendo finalmente 50 rpm, para el método de disolución.

Respecto a la introducción de la muestra al medio, se emplearon 2 procedimientos diferentes: jeringa y copas PTFE para suspensiones (Agilent Technologies); con el primer método, la disolución fue gradual y completa, mientras que, con las copas de inserción, no se logró una disolución completa, esto debido a la forma que poseen las copas, ya que estas evitan el contacto de la muestra con el medio, resultando en una disolución inexacta e incompleta.

Este artículo, muestra la importancia de establecer los criterios necesarios sobre el uso de surfactantes en el medio, así como para la introducción de la muestra al medio de disolución.

Hoffman, M., *et al.*, 2020, estudiaron la disolución de ibuprofeno en suspensión en diferentes medios de disolución en diferentes concentraciones (buffer de acetatos y carbonatos: 1 y 2 mM, y buffer de fosfatos 5-15 mM) a pH 6.0, usando aparato 2, 50 rpm y 37 °C; encontraron que en los medios de disolución con las molaridades más bajas, la velocidad de disolución fue más lenta, que en los medios más concentrados, consistente con una disolución controlada por la concentración de buffer (base conjugada); los perfiles de disolución más rápidos, fueron los que se obtuvieron en el buffer de fosfatos, donde el ibuprofeno se disolvió rápidamente, alcanzando el 100%, en 15 minutos; por otro lado en los buffers de acetatos y carbonatos, los perfiles, fueron considerablemente más lentos que las molaridades más altas de buffer de fosfatos. Destacando así la importancia de realizar un análisis mecanístico y fisicoquímico significativo antes de seleccionar el medio de disolución adecuado.

Al hacer un análisis de las pruebas de disolución que se encuentran reportadas en la página de la FDA (Dissolution Methods Database) se encontró que a la fecha se han propuesto 37 pruebas de disolución para fármacos en presentación de

suspensión oral y 20 pruebas para fármacos en presentación de polvo para reconstitución en suspensión: El 100% de los métodos emplea el aparato 2 de la USP y las velocidades de disolución más utilizadas son 25 y 50 rpm, en relación a los medios de disolución, los más usados son HCl a diferentes concentraciones, solución amortiguadora de fosfatos y solución amortiguadora de acetatos, procurando simular en lo más posible, las condiciones fisiológicas.

2.3.2 Factores que pueden modificar la velocidad de disolución en suspensiones.

2.3.2.1 Factores relacionados con la prueba de disolución

El medio de disolución deberá permitir que exista un gradiente de concentración favorable con el fin de que el sólido disuelto sea 3-10 veces menor que la saturación.

La adición de pequeñas cantidades de tensoactivos al medio de disolución disminuye la tensión superficial permitiendo una mayor facilidad de penetración del disolvente en los poros del sólido, y por tanto un aumento en el área de contacto disponible para disolución (Rodríguez Cadena & Cortés Arroyo, 1996).

2.3.2.2 Factores relacionados con el fármaco y la forma farmacéutica (suspensión)

Uno de los principales factores que influyen en la velocidad de disolución, es la solubilidad del fármaco, la cual puede verse afectada por:

- ✧ Grado de hidratación de las partículas: la forma anhídrida es más soluble que la forma hidratada.
- ✧ Polimorfismo: cuando un fármaco se encuentra en diferentes formas cristalinas, la forma amorfa es la más soluble (amorfo>metaestable>estable)
- ✧ Tamaño de partícula: El tamaño de partícula de la fase dispersa es uno de los más importantes, ya que influye directamente en la velocidad de sedimentación, además de influir en la viscosidad y en la capacidad de floculación del sistema, que a su vez se relacionan con el comportamiento de flujo, la sedimentación y la redispersabilidad.

A menor tamaño de partícula, aumenta el área superficial con ello incrementa la velocidad de disolución.

En relación con la forma farmacéutica, un factor importante a considerar es la viscosidad de la suspensión.

Para suspensiones de baja viscosidad, la dosis exacta puede ser colocada en el fondo del vaso de disolución, usando una pipeta volumétrica y se sugiere utilizar una velocidad de agitación de 25 rpm.

Para suspensiones de alta viscosidad, la dosis a introducir deberá establecerse en base a una relación peso/volumen, para asegurar una transferencia cuantitativa de la muestra, y para el caso de estas suspensiones, se podría requerir una velocidad de agitación más rápida como 50-75 rpm, para evitar que la muestra se aglomere en el vaso del disolutor (Siewert, M., *et al.*, 2003)

En un estudio se demostró que la viscosidad de la suspensión tiene una fuerte correlación con el grado de disolución, siendo las suspensiones con baja viscosidad, las que presentan una disolución más rápida, mientras que para suspensiones conteniendo mayor proporción de agentes viscosantes (alta viscosidad), la velocidad fue más lenta (Golam Azam, Md., & Shabbir Haider, S., 2008).

2.3.2.3 Otros factores

El fármaco se puede adsorber en el dispositivo de filtración de la muestra o en las sondas de muestreo. Esto puede presentarse cuando las concentraciones del fármaco son bajas, o la naturaleza de este, es afín al material adsorbente.

El muestreo se deberá realizar en el mismo punto con la menor turbulencia posible, a fin de mantener el patrón de flujo constante y reproducible (Rodríguez Cadena & Cortés Arroyo, 1996).

2.3.3 Pruebas de Disolución de ALB

Cabe mencionar que aun cuando las diferentes farmacopeas (USP, FEUM y la, Farmacopea Británica), incluyen dentro de las pruebas de control de calidad, la

prueba de disolución para tabletas de ALB, en ninguna de ellas se encuentra una prueba de disolución para los productos en suspensión.

Debido a que la literatura sobre la disolución de ALB es escasa, a continuación, se mencionan algunos estudios en ambas formas farmacéuticas:

Galia, E., *et al.*, 1999, realizaron su estudio en el que evaluaron diferentes productos genéricos de ALB en tabletas, comercializados en Guatemala, Colombia, Tailandia y Perú comparándole con el producto de referencia (Zentel®), empleando el aparato 2 a 100 rpm y 500 mL de medio SGF (fluido gástrico simulado) o bien medio SGF añadiendo 0.1% de Tritón X-100. También la disolución ALB en polvo, en las condiciones de disolución antes mencionadas.

De este artículo se resaltan 3 aspectos importantes:

- 1) Sólo 1 de los productos genéricos mostró similitud con el producto de referencia (producto de Tailandia). Las formulaciones mostraron una velocidad de disolución más lenta y una menor cantidad disuelta en ambos medios de disolución; sin embargo, el medio SGF obtuvo un mayor poder discriminatorio entre las formulaciones que el medio modificado con la adición del surfactante.
- 2) En la evaluación de la disolución de ALB en polvo, observaron que con el medio sin tritón X-100, el ALB alcanzó un porcentaje de disolución del 24%, mientras que en el medio con tritón X-100 llegó al 91%; lo que reflejó problemas de humectabilidad del ALB.
Sin embargo, el medio con tritón X-100 mostró un bajo poder discriminatorio entre los perfiles de disolución de los productos evaluados.
- 3) Se evaluó la relación entre la desintegración y el grado de disolución de las mismas, sin embargo no hubo ninguna relación entre estos factores, ya que a pesar de que el producto de referencia mostró un tiempo de desintegración relativamente corto (2.5 minutos) y una disolución rápida; dos de los productos, uno de Guatemala y otro de Colombia, mostraron igualmente una disolución rápida a pesar de que su tiempo de

desintegración fue de aproximadamente el doble (9.7 y 5.4 minutos respectivamente)

Los autores concluyeron que los productos genéricos varían ampliamente en su comportamiento de disolución. Las diferencias entre productos fueron mayores en medio SGF que en el medio con Tritón X-100. Dado que el ALB muestra problemas de humectabilidad, mencionan que el Tritón X-100 es un buen tensoactivo para dicho efecto, ya que reduce la tensión interfacial a un valor fisiológico sin presentar efectos de solubilización pronunciados; sin embargo, mencionan que se requiere una mayor validación, con otras formulaciones de ALB.

Hurtado y de la Peña, M., *et al.*, 2003, realizaron la comparación de la disolución de 3 productos de ALB en tabletas (A, B y C), usando dos aparatos de disolución diferentes, el 2 y 4, aplicando las condiciones de la USP 24 (aparato 2, 50 rpm, 900 mL HCl 0.1 N, y el 80% disuelto en 30 minutos), encontraron que, el producto de referencia (A) cumplió con la especificación, empleando los dos aparatos de disolución, mientras que el producto C no cumplió el criterio en ninguno de los dos aparatos, y el producto B mostró un porcentaje de disolución por debajo de la especificación cuando se usó el aparato 4. En general se observaron mayores diferencias entre productos y una velocidad de disolución más lenta al emplear el aparato 4. Los autores lo atribuyen a que este aparato no usa ningún método de agitación, por lo que la forma de dosificación se expone continuamente a un flujo laminar homogéneo no turbulento, que provoca la lentitud en la disolución. Por las diferencias obtenidas entre ambos aparatos, sugieren realizar un estudio de biodisponibilidad con el fin de confirmar si existe alguna correlación IVIVC.

En un estudio se compararon los perfiles de disolución de 6 productos comerciales de ALB en tabletas, con respecto al medicamento innovador Zentel ®, utilizando las condiciones farmacopeicas (Aparato 2, 50 rpm, 900 mL de HCl 0.1 N con un requerimiento de al menos 80% disuelto en 30 minutos, FEUM 9ª edición), encontrando que el producto innovador muestra una disolución completa y con la mayor velocidad, respecto a los otros productos; sólo 2 de los productos

cumplieron con el factor de similitud con relación al medicamento innovador (Mayet C., L., Jung Cook, H., Mendoza, O., & Rodríguez, J. M., 2008).

En otro estudio se evaluó la disolución de 3 productos de uso veterinario conteniendo ALB en suspensión, usando 900 mL de medio de una solución 0.1 N HCl. Se probaron dos velocidades de agitación; 25 y 50 rpm. Los resultados mostraron que, al emplear la velocidad de agitación de 25 rpm, la disolución fue del 100% en dos de los 3 productos, mientras que, al incrementar la velocidad a 50 rpm, se observó la formación de una aglomeración gruesa al fondo del vaso. Los autores concluyeron que las condiciones más adecuadas para poder discriminar entre productos fueron: uso del aparato 2 (paletas), una velocidad de agitación de 25 rpm y como medio de disolución HCl 0.1 N (González, N. L., *et al.*, 2013).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ALB es un fármaco antiparasitario ampliamente utilizado en nuestro país para el tratamiento tanto de las infecciones parasitarias intestinales como para las enfermedades sistémicas. Se encuentra dentro del CNIS, tanto en presentación tabletas y suspensión, siendo la presentación en suspensión la más utilizada en la población pediátrica.

En las diferentes farmacopeas nacionales e internacionales existe el requerimiento de prueba de disolución para las tabletas conteniendo ALB, sin embargo, no existe una prueba para la suspensión. Considerando la importancia que tiene este fármaco en nuestro país, es importante contar con una prueba útil para evaluar la liberación del fármaco a partir de esta forma farmacéutica.

4. JUSTIFICACIÓN

En un estudio previo realizado en el laboratorio de Biofarmacia, se desarrolló un método de disolución para evaluar esta forma farmacéutica empleando el aparato 2 a 50 rpm y 900 mL de HCl 0.1 N como medio de disolución, por lo que es necesario demostrar la capacidad del método desarrollado para discriminar entre diferentes productos.

5. HIPÓTESIS

El método de disolución propuesto permitirá evaluar la liberación de ALB de los distintos productos en suspensión, y presentará la capacidad de discriminar entre diferentes lotes.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

- ❖ Evaluar el comportamiento de disolución de tres productos comerciales diferentes y un producto preparado en el laboratorio, conteniendo ALB, en presentación de suspensión oral.

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- ❖ Validar el método analítico para la cuantificación de ALB, con el medicamento.
- ❖ Realizar las pruebas de control de calidad a las suspensiones bajo estudio.
- ❖ Desarrollar en el laboratorio una formulación de ALB en suspensión.

7. METODOLOGÍA

7.1 Equipos e Instrumentos

- Balanza Analítica Sartorius, modelo ENTRIS 224I-IS
- Espectrofotómetro Shimadzu UV-1900
- Disolutor Agilent, modelo 708-DS
- Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución, Shimadzu, bomba LC-10AS, inyector automático SIL-109, con detector SPD-10aUV/VIS, Columna ZORBAX Eclipse XDB-18, 4.6 x 150 mm
- Parrilla de Agitación
- Baño de ultrasonido Fischer Scientific FS60
- Picnómetro de 10 mL
- Micropipetas Eppendorf Research (100-1000 µL, 500-5000 µL y 1-10 mL)

7.2 Reactivos

- Albendazol, Sigma Aldrich

- Ácido Clorhídrico Concentrado, J. T. Baker
- Agua destilada y grado HPLC
- Metanol grado HPLC, J. T. Baker
- Acetonitrilo grado HPLC, J. T. Baker
- Fosfato monobásico de amonio, J. T. Baker

Para la suspensión, los siguientes excipientes se adquirieron en la Droguería Cosmopolita:

- Sorbitol USP
- Benzoato de Sodio
- Sorbato de potasio FCC
- Goma Xantana
- Citrato de sodio

7.3 Medicamentos Seleccionados

Para el estudio, se seleccionaron dos marcas comerciales de suspensión oral conteniendo 400 mg de ALB, en presentación suspensión, así como el producto de referencia, Zentel ® con fecha de caducidad vigente; los productos fueron adquiridos en farmacias de la Ciudad de México. En la tabla 4 se presentan las características de los productos estudiados.

Tabla 4. Medicamentos seleccionados para el estudio de perfil de disolución.

Característica	Producto de Referencia (Zentel®) (A)	Productos de Prueba	
		(B)	(C)
Denominación Genérica	Albendazol		
Dosis	400 mg/ 10 MI	400 mg/ 20 mL	400 mg / 20 mL
Número de Lote	385BX031A	800080	1030398
Registro	036M82 SSA VI	135M90 SSA IV	217M89 SSA IV
Fecha de caducidad	Enero 22	Marzo 24	17 marzo 23
Condiciones de Almacenamiento	Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C.	Conservar a temperatura ambiente, no más de 30 °C	Conservar a temperatura ambiente, no mayor a 30 °C

Con el fin de determinar si el método de disolución es capaz de discernir entre productos, en el laboratorio se desarrolló una formulación magistral, conteniendo la misma cantidad de ALB, que los productos comerciales seleccionados.

La formulación de la suspensión (D), se encuentra descrita en la tabla 5, a continuación, se describe el procedimiento que se llevó a cabo para su elaboración.

Tabla 5. Componentes de la suspensión oral de ALB 200 mg/5mL (Allen L. V. Jr., 2010)

	Función	Cantidad
Albendazol	Principio Activo	4 g
Simeticona	Agente antiespumante, repelente al agua.	24 mg
Polisorbato 80	Agente: humectante, solubilizante, suspensor. Surfactante no iónico	100 mg
Goma Xantana	Agente suspensor y estabilizante Incrementa la viscosidad	300 mg
Sacarosa	Agente suspensor Edulcorante Incrementa la viscosidad	39 g
Sorbitol	Agente humectante y estabilizante	13 g
Benzoato de sodio/ Sorbato potásico	Agentes preservantes y antimicrobianos	400 mg c/ u
Ácido cítrico	Acidificante Antioxidante Potenciador del sabor Agente buffer Agente preservante	60 mg
Agua	Vehículo	cbp

Procedimiento para la elaboración de la suspensión D:

- 1) Se calentaron aprox. 20 mL de agua purificada a 90 °C, y se adicionó benzoato de sodio, posteriormente se dejó enfriar hasta 40 °C. (Solución 1).
- 2) En un contenedor por separado, se disolvió el citrato de sodio en una pequeña cantidad de agua (Solución 2).
- 3) Se mezclaron las soluciones 1 y 2 (Solución A)

- 4) En otro recipiente, se dispersó la goma xantana en 40 mL de agua purificada a 65 °C (dispersando lentamente y con agitación). Una vez hidratada, se enfrió a temperatura ambiente. (Solución 3).
- 5) Se mezcló la solución A con la solución 3, dando lugar a la solución B.
- 6) A la solución anterior (B), se incorporó el sorbato de potasio y la sacarosa, se mezcló hasta incorporar completamente dichos ingredientes. (Solución C)
- 7) En un recipiente por separado, se mezcló ALB, con polisorbato 80 y sorbitol, una vez completamente mezclados, se incorporaron a la solución C.
- 8) Finalmente se agregó la simeticona, y se completó el volumen.
- 9) La homogenización final de la suspensión se realizó empleando un dispersador IKA T18, agitándole a una velocidad de 18, 000 rpm, durante 30 minutos aproximadamente.
- 10) En tubos de ensayo se colocaron 10 mL de la formulación, usando una micropipeta y se procedió a realizar las pruebas de control de calidad y perfiles de disolución.

7.4 Pruebas de control de calidad

A los productos bajo estudio, se les realizaron las siguientes pruebas de control de calidad: aspecto, variación de volumen, densidad, valoración y uniformidad de contenido. Las pruebas fueron realizadas de acuerdo con la FEUM 12ª edición.

7.4.1 Aspecto

El contenido de 10 envases, previa agitación, fue vertido en probetas de 25 mL, limpias y secas, se observaron a la luz.

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

7.4.2 Variación de Volumen

Se seleccionaron 10 envases de cada uno de los productos evaluados, se agitaron y se vertió el contenido de cada uno, en probetas de 25 mL, limpias y secas,

evitando la formación de burbujas y permitiendo el escurrimiento durante 30 minutos.

Especificación: el volumen promedio de la suspensión obtenido no debe ser menor al 100% del volumen declarado en el marbete y el volumen de ningún envase debe ser menor al 95%.

7.4.3 Densidad

Esta prueba se realizó a temperatura ambiente; inicialmente se determinó el peso del picnómetro vacío y posteriormente con agua desgasificada a temperatura ambiente; finalmente se pesó el picnómetro con cada una de las suspensiones, manteniendo la misma temperatura, por triplicado.

La densidad se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$\rho = \frac{(\text{masa del picnómetro con suspensión} - \text{masa del picnómetro vacío})}{(\text{masa del picnómetro con agua} - \text{masa del picnómetro vacío})} \rho_{\text{agua } 25^{\circ}\text{C}}$$

7.4.4 Valoración

Condiciones cromatográficas:

- Fase móvil: Fosfato monobásico de amonio: Metanol (40:60)
- Velocidad de flujo: 1.2 mL/ min
- Volumen de inyección: 10 μ L
- Longitud de onda: 254 nm
- Tiempo de corrida: 11 min

Fase móvil:

Se pesaron 500 mg de fosfato monobásico de amonio, y se disolvieron en 400 mL de agua, esta disolución se filtró a través de una membrana de nylon de 0.45 μ m; por separado se filtraron aprox. 600 mL de metanol grado cromatográfico; ambas soluciones se transfirieron a un matraz volumétrico de 1L y se mezclaron; por último, se colocó la fase móvil en el baño de ultrasonido durante 30 minutos para desgasificarla.

Solución Diluyente: Metanol: agua: acetonitrilo (35:44:21)

Se midieron las cantidades correspondientes de estos disolventes para preparar un litro de dicha solución, ajustando el pH del agua a 2.5 con ácido fosfórico, y mezclándole en las proporciones indicadas con los otros dos disolventes.

Preparación de la Sustancia de Referencia:

Se pesaron 20 mg de ALB, y se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL, agregándole 2 mL de la solución diluyente, y se sometió a un baño de ultrasonido durante 10 minutos, posteriormente se agregó 1 mL de la solución de ácido sulfúrico 1%v/v en metanol, y se agitó hasta disolver completamente. De la solución anterior se transfirió una alícuota de 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol grado cromatográfico, y se filtró con un acrodisco de PVDF de 0.22 μm .

Preparación de la muestra:

Con base en la densidad de cada suspensión se pesó el equivalente a 20 mg de ALB, esta cantidad se transfirió a un matraz de volumétrico de 100 mL con ayuda de 30 mL de la solución diluyente y se colocó en el baño de ultrasonido durante 20 min; después se le agregaron 10 mL de la solución de ácido sulfúrico 1% v/v en metanol y se sometió al baño de ultrasonido durante 15 minutos. Finalmente, se le agregaron 30 mL de metanol, se sometió al baño de ultrasonido por 15 minutos más y se llevó al aforo con metanol y se filtró con un acrodisco de PVDF de 0.22 μm .

Procedimiento:

Se inyectaron por sextuplicado, volúmenes de 10 μL de la preparación de referencia para evaluar la adecuabilidad del sistema, posteriormente se inyectaron por triplicado 10 μL de la preparación de referencia y de las preparaciones de los productos bajo estudio. Se registraron las áreas de respuesta y se calculó la cantidad de ALB contenida en mg en cada una de las alícuotas de la suspensión oral mediante la siguiente fórmula:

$$mg \text{ de ALB} = \left(\frac{A_m}{A_{Ref}} \right) \times \left(\frac{CR}{CM} \right) \times 100$$

Donde:

A_m: área de la muestra

A_{Ref}: área de la sustancia de Referencia

CR: concentración de la sustancia de Referencia

CM: concentración de la muestra

Especificación: Contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de ALB, indicada en el marbete.

7.4.5 Uniformidad de contenido

Se seleccionaron 10 envases de cada uno de los productos y se procesaron de acuerdo con el método de valoración, mencionado anteriormente. El valor de aceptación se calculó de acuerdo con la siguiente tabla, según sea el caso:

Tabla 6. Cálculo del Valor de Aceptación

Valor de X	Valor de M	Cálculo de VA
Si $98.5\% \leq X \leq 101.5\%$	Entonces M= X%	VA= ks
Si $X < 98.5\%$	Entonces M= 98.5%	VA= 98.5 -X +ks
Si $X > 101.5\%$	Entonces M= 101.5%	VA= X- 101.5+ ks

Donde:

X: media de los contenidos individuales, expresados como el % de la cantidad declarada

M: Valor de referencia a aplicar

n: Tamaño de la muestra: número de unidades

k: constante de aceptación, si n=10, entonces k=2.4

s: desviación estándar de la muestra

Especificación: Se cumplen los requisitos de uniformidad de contenido, si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades es igual o menor a $L1= 15$

7.5 Validación del Método Analítico para cuantificar el ALB en el medio de disolución

7.5.1 Validación con el fármaco.

7.5.1.1 Preparación de HCl 0.1 N

En un matraz volumétrico de 1.0 L, se agregaron apróx. 200 mL de agua destilada, posteriormente se tomaron y transfirieron 8.4 mL de HCl al 36.6 %m/m a dicho matraz; finalmente se llevó al aforo con agua destilada, y se agitó para mezclar completamente.

7.5.1.2 Preparación de la solución Stock de ALB en HCl 0.1 N [100 µg/mL]

Se preparó una solución stock de ALB, para ello se pesó el equivalente a 10.0 mg de ALB (sustancia de referencia), y se le adicionó apróx. 2 mL de DMSO, después se transfirió a un matraz volumétrico de 100.0 mL, se agregó una pequeña cantidad de HCl 0.1 N y se colocó en el baño de ultrasonido durante 15-20 minutos, se dejó atemperar y finalmente se adicionó lentamente HCl 0.1 N hasta completar el aforo.

7.5.1.3 Curva de Calibración de ALB en HCl 0.1 N

El rango de la curva de calibración fue de 3-26 µg/ mL. La curva se preparó de acuerdo con lo establecido en la tabla 7.

Tabla 7. Curva de Calibración de ALB

Punto de la Curva	Volumen de la alícuota de la solución stock (µL)	Volumen Final (mL)	[ALB] (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

De acuerdo con la NOM-177-SSA-2013, los parámetros a evaluar para la validación con el fármaco son linealidad y precisión.

Linealidad:

Se preparó por duplicado la curva de calibración descrita en la tabla 7 y se leyó al espectrofotómetro a una longitud de onda de 291 nm.

Se calculó el coeficiente de correlación (r), pendiente (m) y la ordenada al origen (b). El error relativo a la regresión (ERR) se calculó empleando la siguiente fórmula:

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

Donde:

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (\text{pendiente} * \sum xy) - (\text{ordenada} * \sum y)}{n - 2}}$$

S_{y/x}: desviación estándar de la regresión

\bar{y} : promedio de la respuesta

x: concentración

y: respuesta

n-2: grados de libertad

Criterio de aceptación: Coeficiente de correlación (r) ≥ 0.99, Error relativo debido a la regresión < 2%, y un coeficiente de variación del factor de respuesta (%CV) < 2%.

Precisión:

Para evaluar la precisión se determinó el factor de respuesta, dividiendo la respuesta obtenida en cada uno de los puntos de la curva, entre la concentración

correspondiente; a partir de estos datos se calculó el coeficiente de variación en cada punto del sistema.

Criterio de aceptación: Se establece que el coeficiente de variación del factor de respuesta (%CV) deberá ser menor al 2%.

7.5.2 Validación con el Medicamento.

7.5.2.1 Preparación de la solución stock del ALB [100 µg/mL] con los productos

En un matraz volumétrico de 100.0 mL, se adicionó la cantidad equivalente a 10.0 mg de ALB, con base en la densidad de cada una de las suspensiones, posteriormente se adicionaron 2 mL de DMSO, para disolver la máxima cantidad posible, se añadieron 30 mL de HCl 0.1 N y se colocó en el baño de ultrasonido por 20 minutos, se dejó atemperar por 5 minutos, y finalmente se completó el aforo con HCl 0.1 N. De la solución obtenida, se filtraron apróx. 30 mL por un acrodisco de PVDF de 0.45 µm.

7.5.2.2 Curva de calibración con el medicamento

La preparación de la curva de calibración se llevó a cabo de acuerdo con lo descrito en la tabla 7, empleando para ello la solución stock del medicamento.

Para el procedimiento de la validación con el medicamento, se evaluaron los siguientes parámetros:

Linealidad:

Se prepararon por triplicado curvas de calibración con la solución stock del medicamento, en el rango de concentración de 3-26 µg/mL. Las curvas se leyeron al espectrofotómetro a una longitud de onda de 291 nm.

Se calculó el coeficiente de correlación (r), pendiente (m) y ordenada al origen (b), así como el error relativo a la regresión (ERR).

Criterio de aceptación: Coeficiente de correlación (r) ≥ 0.99 , Error relativo debido a la regresión $< 3\%$, y un coeficiente de variación del factor de respuesta (%CV) $< 3\%$.

Exactitud:

Para la evaluación de este parámetro, se determinó en cada una de las concentraciones de la curva promedio, el valor de la desviación absoluta (DEA)

$$\%DEA = \left| \frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concetración experimental}}{\text{Concentración nominal}} \right| \times 100$$

Criterio de aceptación: DEA no debe de variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.

Precisión: Se determinó como repetibilidad y reproducibilidad:

Repetibilidad:

A partir de los datos de exactitud, se calculó la media (X), desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (%CV), para cada una de las concentraciones de la curva.

Criterio de aceptación: coeficiente de variación (%CV) debe ser $\leq 3\%$.

Reproducibilidad:

Para evaluar la reproducibilidad del método, se prepararon 3 curvas de calibración por día, durante dos días y se calculó la media (X), desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (%CV), para cada una de las concentraciones de la curva.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación (%CV) global deberá ser $\leq 3\%$.

7.5.2.3 Especificidad del método analítico

En un vaso de disolutor con 900 mL de HCl 0.1 N a una temperatura de 37 ± 0.5 °C, se colocaron 10 mL de placebo del producto D; se empleó el aparato 2 a 50 rpm y se tomaron alícuotas de 5 mL a los 30 y 75 minutos, la cuales se filtraron mediante

un acrodisco de 0.45 µm de PVDF, realizando una dilución 1:20. El procedimiento anterior se realizó por triplicado. Se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 291 nm, comparando con una solución del estándar al 100% y se evaluó la interferencia mediante la siguiente fórmula:

$$100 C \left(\frac{A_p}{A_s} \right) \left(\frac{V}{L} \right)$$

Donde:

C: concentración (mg/ mL)

Ap: absorbancia del placebo

As: absorbancia del estándar

V: volumen

L: dosis marbete

7.6 Estudio de perfil de disolución de productos conteniendo ALB en suspensión

7.6.1 Depósito y toma de muestra

Previa agitación de cada suspensión, se vertió por completo el contenido de cada envase en jeringas de plástico de 20 mL, unidas a una cánula de plástico y a la punta de una micropipeta; las unidades de dosificación se agregaron en orden secuencial del vaso 1 al 6, dejándoles fluir por una orilla, procurando que la punta de la micropipeta no tocara el fondo ni la pared del vaso.

7.6.2 Preparación del medio de disolución

Para cada estudio de disolución, se prepararon 7 litros de HCl 0.1 N.

Para la desgasificación, el medio se calentó a 45 °C, posteriormente se filtró al vacío a través de una membrana de nylon de 0.45 µm, y se mantuvo en constante agitación. Una vez filtrado el volumen, se continuó con vacío y agitación, durante 5 minutos más.

7.6.3 Estudios de perfil de disolución de los productos en suspensión conteniendo 400 mg de Albendazol.

Para cada estudio, se utilizaron 12 envases de cada uno de los productos. Las condiciones bajo las cuales se llevaron a cabo los perfiles de disolución fueron: aparato de disolución 2: Paletas, a 50 rpm y 900 mL de HCl 0.1 N a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

La forma de muestreo fue mediante una jeringa unida a una cánula de plástico. Se tomaron 5 mL de muestra y se filtró a través de un acrodisco de PVDF de $0.45 \mu\text{m}$ y se realizó la reposición del medio a 37.0°C . Los tiempos de muestreo fueron 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 75 minutos, y cada muestra fue filtrada inmediatamente.

Para la cuantificación de ALB, a cada muestra se realizó una dilución, tomando 0.5 mL de muestra, añadiéndole 9.5 mL de medio de disolución. Cada día de trabajo se preparó una curva de calibración para determinar la respuesta analítica; las muestras se leyeron al espectrofotómetro a una longitud de onda de 291 nm.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Control de Calidad

En las tablas 8, 9 y 10 se presentan los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad de cada una de las suspensiones evaluadas.

Los productos cumplen con las especificaciones establecidas por la FEUM 12^a edición, para las pruebas de: aspecto y variación de volumen y se encuentran dentro del rango de porcentaje contenido de ALB, de acuerdo con la prueba de valoración.

El producto A, no cumplió con la especificación para uniformidad de contenido, sin embargo, los resultados de variación de volumen y los perfiles de disolución para este producto, no mostraron variación que pudiera asociarse al resultado de uniformidad de contenido para dicho producto.

Respecto a la densidad de cada una de las suspensiones; el producto C fue más denso comparado con los otros productos, mientras que el producto menos denso fue el A; de acuerdo con los resultados de perfiles de disolución y densidad de

estos productos, se pudiera sugerir una relación entre la densidad y el porcentaje disuelto, donde a mayor densidad, es menor el porcentaje disolución (producto C) y viceversa (producto A).

Tabla 8. Aspecto y Densidad

Producto	Aspecto	Densidad 25 °C (g/mL)
A	Suspensión blanca homogénea, sin la presencia de partículas extrañas, se vacía con fluidez; después de 24 horas se observó sedimentación, que se resuspendió con mediana facilidad.	1.0258
B	Suspensión blanca homogénea, sin la presencia de partículas extrañas, se vacía con fluidez; posterior a las 24 horas, presentó poca sedimentación, que fácilmente se resuspendió.	1.0417
C	Suspensión de color rosa, homogénea, sin presencia de partículas extrañas, fluida, presentó sedimentación rápidamente, con facilidad para resuspender.	1.1659
D	Suspensión blanca, homogénea, sin partículas extrañas, ligeramente fluida; tras 24 horas presentó sedimentación, que se resuspendió con mediana facilidad.	1.1440

Tabla 9. Variación de Volumen

Producto	Rango (mL)	Promedio ($X \pm DE$) (mL)	Dictamen
A	9.8 - 10.8	10.3 ± 0.3	Cumplen
B	20.0 - 21.0	20.4 ± 0.3	
C	21.2 - 21.5	21.4 ± 0.2	
D	9.5 - 11.0	10.0 ± 0.5	

Tabla 10. Valoración y Uniformidad de contenido

Producto	Valoración			Uniformidad de contenido		
	%Contenido ($\bar{X} \pm DE$) n=3	%CV	Dictamen	Rango (% Contenido)	VA	Dictamen
A	95.0 \pm 0.9	1.0	Cumple	83.2 - 102.7	22.3	No cumple
B	95.6 \pm 1.3	1.4	Cumple	92.1 – 103.8	9.6	Cumple
C	102.5 \pm 1.0	0.9	Cumple	102.1 - 105.2	4.9	Cumple
D	95.9 \pm 3.7	3.8	Cumple	90.1- 103.0	13.9	Cumple

8.2 Validación del método analítico para cuantificar ALB en el medio de disolución.

8.2.1 Validación con el fármaco

En la figura 3 se muestran las curvas de calibración obtenidas. En la tabla 11, se muestran los resultados correspondientes a la validación. Se puede observar una relación lineal entre la concentración vs absorbancia obteniendo un coeficiente de correlación ≥ 0.99 para ambas curvas y un error estándar relativo $\leq 2\%$; los resultados de cada curva de calibración muestran concordancia entre sí, obteniendo un %CV de 1.2, por lo tanto, la validación con el fármaco demuestra linealidad y precisión.

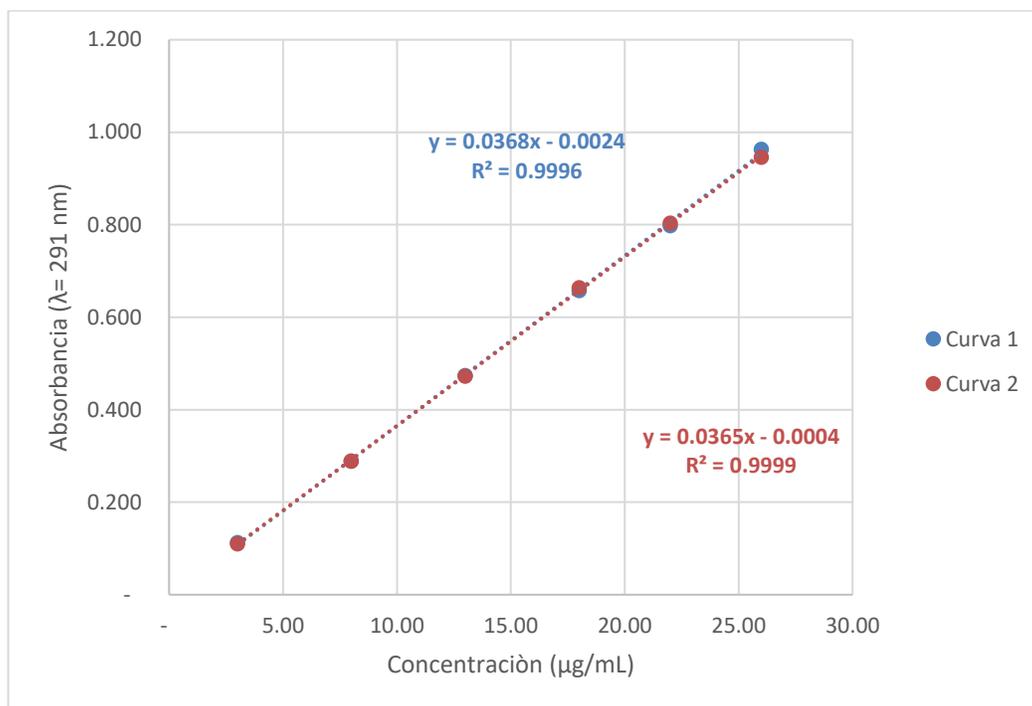


Fig. 3 Curvas de calibración de ALB en medio de HCl 0.1 N

Tabla 11. Validación con el fármaco

Parámetro		Criterio de Aceptación	C1	C2
Linealidad	Coeficiente de correlación (r)	≥ 0.99	0.9997	0.9999
	Error estándar relativo (%ERR)	$\leq 2\%$	1.3	0.8
	IC al 95% del intercepto debe incluir al cero	Inferior	-0.01953	-0.0105
		Superior	0.01473	0.00979
Precisión	% CV del factor de respuesta	$\leq 2\%$	1.2	

8.2.2 Validación con el medicamento

En la figura 4 y en la tabla 12, se muestran los resultados de la validación del método, realizado con el medicamento C. Se puede observar que el método fue lineal, preciso y exacto para la cuantificación de ALB.

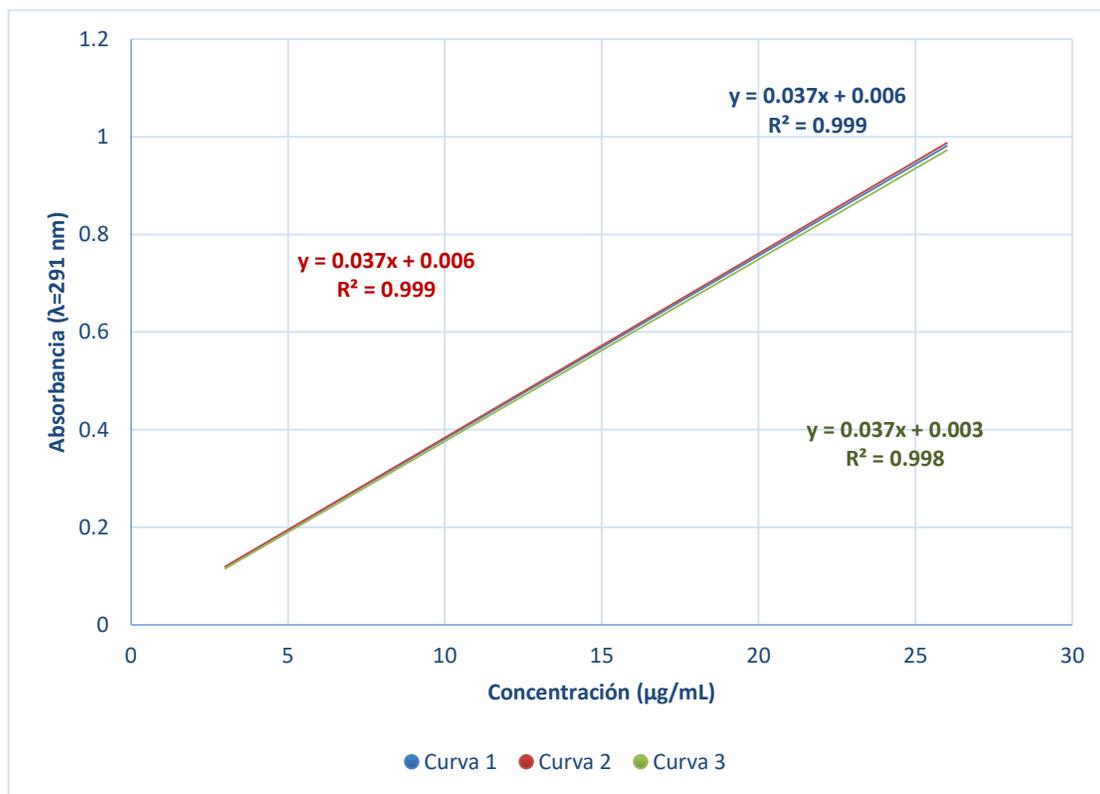


Fig. 4 Curvas de calibración de ALB-medamento C, en medio de HCl 0.1 N

Tabla 12. Validación con el medicamento

Parámetro		Criterio de aceptación	Día 1			Día 2		
			C1	C2	C3	C1	C2	C3
Linealidad	Coefficiente de correlación (r)	$r \geq 0.99$	0.9998	0.9998	0.9988	0.9998	0.9997	0.9999
	Error estándar relativo (%ERR)	$\leq 3\%$	1.0	1.0	2.2	1.0	1.1	0.7
Exactitud	Promedio de % recuperación (%R)	No variar en más del 3%	%R: 103.0; 101.1; 99.07; 98.36; 100.2; 100.7			%R: 100.4; 100.5; 99.4; 100.4; 99.3; 100.4		
Precisión	Repetibilidad (%CV del % recuperado)	$\leq 3\%$	1.6; 0.2, 0.5, 1.4, 0.4, 0.5			2.4; 0.9, 0.1; 0.6; 0.2; 0.6		
	Reproducibilidad (%CV global del % recuperado)	$\leq 3\%$	2.4; 0.9; 0.1; 0.6; 0.2; 0.6					

8.2.3 Especificidad del método analítico.

La tabla 13 muestra los resultados de especificidad del método analítico, realizada con el placebo de la suspensión D; se observó que las absorbancias del placebo a los diferentes tiempos de muestreo fueron mucho menores, respecto de la absorbancia obtenida con la solución al 100% de fármaco. Al calcular el porcentaje de interferencia (%IFC) este fue menor al 2%, lo cual demuestra que los excipientes presentes en la formulación del producto D, no interfieren en la cuantificación del fármaco contenido en dicha suspensión.

Para los productos A, B y C no fue posible realizar esta prueba, ya que no se cuenta con la información de los excipientes, sin embargo, no existen interferencias en la longitud de onda de máxima absorción con estos medicamentos (Sánchez Montes, M., 2021).

Tabla 13. Especificidad del método analítico

Tiempo	V1		V2		V3		% IFC promedio
	Abs	% IFC	Abs	% IFC	Abs	% IFC	
30	0.0311	0.192	0.0357	0.219	0.0300	0.184	0.198
75	0.0497	0.306	0.0499	0.305	0.0524	0.321	0.311
SRef al 100%	0.8033		0.8087		0.08079		

Los datos obtenidos documentan la validación con el fármaco y con el medicamento, estableciendo una relación lineal entre la cuantificación de ALB en ambos casos, además de que se demuestra que no existe interferencia de los excipientes de los productos evaluados en la cuantificación, por lo cual se procedió a la realización de los perfiles de disolución.

8.3 Estudios de perfil de disolución de productos conteniendo ALB en suspensión.

8.3.1 Perfiles de Disolución

En la tabla 14 se muestran los resultados del porcentaje disuelto de ALB a los diferentes tiempos de muestreo de los productos bajo estudio, así como sus respectivos coeficientes de variación.

En la figura 5 se presentan los perfiles de disolución de los productos evaluados. Los resultados mostraron que los productos A y B presentaron una disolución mayor al 85% a los 15 minutos (94.6% y 88.1%, respectivamente) por lo que se clasifican de muy rápida disolución, mientras que los productos C y D, mostraron una disolución incompleta, alcanzando un porcentaje disuelto de 63.2% y 75.1% respectivamente, a los 75 minutos. Dichos productos presentaron también una mayor densidad, siendo el producto C, el más denso (1.1659 g/mL). En particular durante la disolución de los productos C y D, no se observó una dispersión homogénea del medicamento, puesto que la suspensión se aglomeraba en el fondo del vaso; lo cual puede deberse a la presencia de agentes viscosantes que están retardando la disolución. (Golam Azam, Md., & Shabbir Haider, S., 2008).

Al calcular el valor de f_2 para los productos C y D, los resultados fueron 6.4 y 11.5 respectivamente, lo cual demuestra que el método es capaz de discernir entre lotes de diferentes fabricantes.

Tabla 14. Porcentaje disuelto promedio de los productos evaluados, conteniendo ALB en suspensión.

Tiempo (min)	Producto							
	A		B		C		D	
	\bar{X}	%CV	\bar{X}	%CV	\bar{X}	%CV	\bar{X}	%CV
5	86.3	2.8	83.6	1.8	7.1	19.5	12.5	12.1
10	92.1	3.0	86.4	1.9	13.4	14.6	24.3	5.5
15	94.6	3.1	88.1	1.9	19.4	10.6	36.8	5.3
20	96.2	2.8	89.6	2.5	25.4	8.8	46.6	5.6
30	98.9	3.1	90.7	3.0	31.6	8.4	59.3	5.2
45	99.6	2.8	92.0	2.7	43.5	7.4	68.9	5.4
60	100.5	2.9	92.9	2.6	53.0	7.4	73.1	9.0
75	101.3	2.9	93.5	3.0	63.2	5.3	75.1	11.7

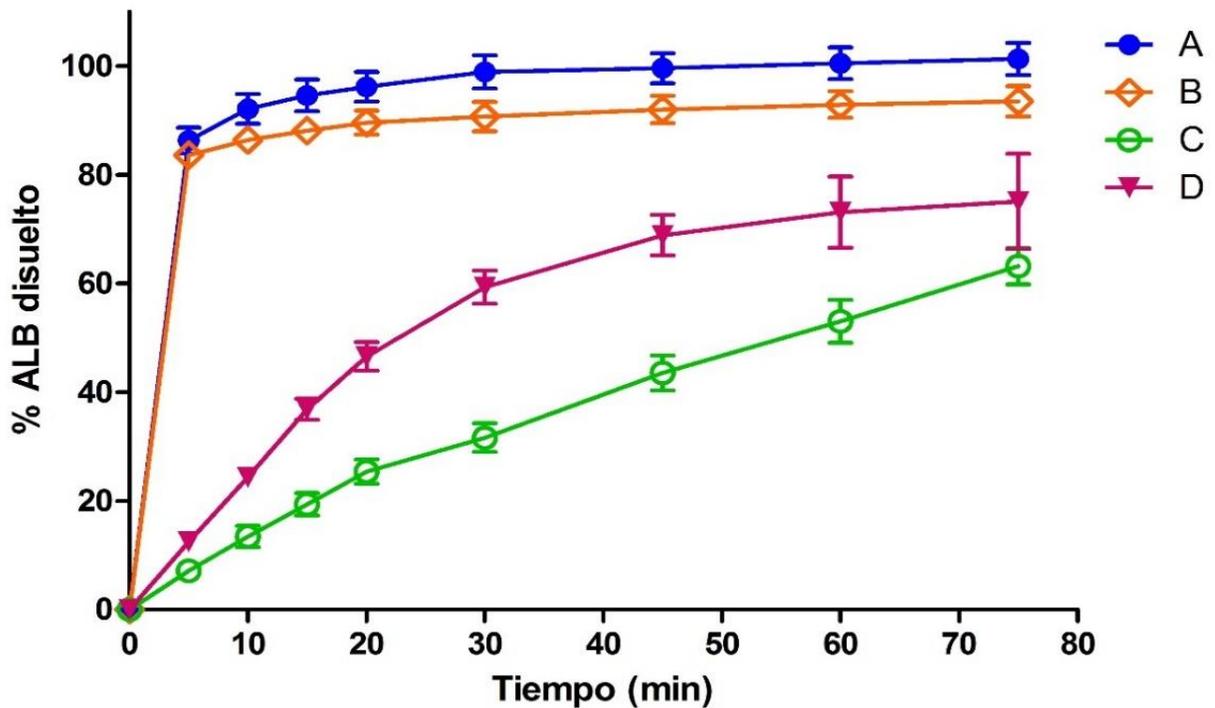


Fig 5. Perfiles de disolución de los productos en suspensión conteniendo 400 mg de ALB

La tabla 15 muestra las diferencias en los excipientes entre las formulaciones del producto D y la del producto se referencia (A). Se puede observar que el producto A contiene polisorbato 80 (Tween 80) y monolaurato de sorbitan que pudieran favorecer la disolución de este producto. Por otro lado, en la formulación del producto D, el agente suspensor es la goma xantana, que podría retardar la liberación del ALB de la forma farmacéutica, ya que este componente hizo mucho más densa la formulación, impidiendo así su dispersión homogénea.

Tabla 15. Formulación del producto D vs Formulación del producto de referencia (A)

Excipiente	A	D
<i>Agentes suspensores y viscosantes</i>	Carboximetilcelulosa (CMC) Silicato de aluminio y magnesio	Goma Xantana
<i>Agente antiespumante</i>	Simeticona	
<i>Agente humectante/ Tensoactivos</i>	Glicerol Polisorbato 80 Monalaurato de sorbitan	Polisorbato 80 Sorbitol
<i>Edulcorante</i>	Sacarina Sódica	
<i>Agentes preservantes y antimicrobianos</i>	Sorbato de potasio Ácido benzoico Ácido ascórbico	Benzoato de sodio Sorbato de potasio Ácido cítrico

9. CONCLUSIONES

- ♣ Los productos bajo estudio cumplieron con las especificaciones de calidad que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- ♣ El método analítico empleado para la cuantificación del fármaco en los perfiles de disolución cumplió con las especificaciones establecidas para los parámetros de linealidad, precisión y exactitud, de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013
- ♣ Los productos A y B, se clasificaron como de muy rápida disolución, ya que a los 15 minutos alcanzaron un porcentaje mayor al 85% dentro de los primeros 15 minutos; mientras que los productos C y D, mostraron una disolución incompleta al finalizar la prueba.

- ♣ El método propuesto: aparato 2 a 50 rpm y 900 mL de HCl 0.1 N presenta la capacidad de discriminar entre lotes de diferentes productos y podría ser utilizado para evaluar el comportamiento de disolución de productos conteniendo ALB en suspensión.

10.PERSPECTIVAS

- Realizar un estudio *in vivo* para observar si los resultados de disolución obtenidos se relacionan con el comportamiento *in vitro* del ALB en suspensión.

11. REFERENCIAS.

1. Allen L. V. Jr (2010) Albendazole 200 mg/ 5 mL Oral Suspensión. *U. S Phasmacist*, 35, 104-105
2. Bozal-Palabiyik, B. (2018). In- Vitro Drug Dissolution Studies in Medicinal Compounds. *Current Medicinal Chemistry*, 25.
3. Brown, C. K., et al. (2011). Meeting Report: FIP/ AAPS Joint Workshop Report: Dissolution / In vitro Release Testing of Novel / Special Dosage Forms. *AAPS PharmSciTech*.
4. Consejo de Salubridad General: Compendio Nacional de Insumos para la salud (2022). Disponible en: <http://www.csg.gob.mx/Compendio/CNIS/cnis.html>
5. Dayan, A. D. (2003). Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trópica*, 86.
6. Edman, P. (1994). Pharmaceutical Formulations- Suspension and Solutions. *Journal of Aerosol Medicine*, 7(1), 3–6.
7. FDA, Guía para la industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. (2018). Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
8. FDA, Dissolution Methods Database (2021). Disponible en : https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm
9. Galia, E., et al. (1999) Albendazole Generics- A comparative in vitro study. *Pharmaceutical Research*, 16 (12): 1871-1875.
10. Golam Azam, M. & Shabbir Haider, S. (2008). Evaluation of Dissolution Behavior of Paracetamol Suspensions. *Dhaka University Journal Pharmaceutical Sciences*, 7(1).
11. Gonzáles, N. L., et al. (2013). Comparative Dissolution Studies of Albendazole Oral Suspensions for Veterinary Use. *Dissolution Technologies*.

12. Grady, H., *et al.* (2017). Industry's View on Using Quality Control, Biorelevant and Clinically Relevant Dissolution Tests for Pharmaceutical Development, Registration and Commercialization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
13. Gyorkos, T. W., Maheu-Giroux, M. M., Blouin, B., Saavedra, L., & Casapía, M. (2013). Eficacia del Albendazol en dosis única sobre las infecciones por helmintos transmitidos por el suelo en escolares de una comunidad de Iquitos, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 30(4).
14. Hernández González, C. E. (2015). Elaboración de un guion experimental para la fabricación de una suspensión de benzoil metronidazol para el laboratorio de tecnología farmacéutica. Facultad de Química, UNAM.
15. Hoffman, M., *et al.* (2020) *In vitro* prediction of *in vivo* absorption of ibuprofen from suspensions through rational choice of dissolution conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 149: 229-237
16. Hurtado y de la Peña, M., *et al.* (2003). Comparison of Dissolution Profiles for Albendazole Tablets Using USP Apparatus 2 and 4. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29 (7), 777-784.
17. Jung, H., *et al.* (1998). Absorption Studies of Albendazole and Some Physicochemical Properties of the Drug and Its Metabolite Albendazole Sulphoxide. *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 43–48.
18. López Noriega, G. N. & Muñoz Soto, G. (2013). Comparación del proceso de la disolución de dos suspensiones inyectables de bencilpenicilina benzatínica comerciales a través de perfiles de disolución realizados en el aparato II USP. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
19. Lozano, M. C., *et al.* (2014). *Manual de Tecnología Farmacéutica*. Elsevier, pp.: 143-159.
20. Mayet C., L., Jung Cook, H., Mendoza, O., & Rodríguez, J. M. (2008). Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 39(4), 4–8.
21. Mazzoti, L. (1971). Enfermedades parasitarias en México. *Academia Nacional de Medicina de México*, 2(1), 119–121.
22. Newey-Keane, L., Carrington, S. (2016) Controlling the Stability of Medicinal Suspensions. *American Pharmaceutical Review*.

- 23.** 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 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.
- 24.** Pérez Martínez, V. (2019) Cuatro Puntos Importantes a considerar en los perfiles de disolución de suspensiones. Farmazine. <https://farmazine.mx/articulos/4-puntos-importantes-a-considerar-en-los-perfiles-de-disolucion-de-suspensiones>
- 25.** Riviera-Leyva, J.C., et al. (2012). Comparative Studies on the Dissolution Profiles of Oral Ibuprofen Suspension and Commercial Tablets using Biopharmaceutical Classification System Criteria. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(4), 312-318.
- 26.** Rockville, M. D. (2007). United States of Pharmacopeia-National Formulary. In *USP30-NF25. The United States Pharmacopial Convention*.
- 27.** Rodríguez Cadena, H., & Cortés Arroyo, A. (1996). Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. México, D. F: Universidad Autónoma Metropolitana.
- 28.** Rowe, R. C., et al. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6.^a ed.). Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- 29.** Sánchez Montes, M. (2021). *Desarrollo de una prueba de disolución para productos conteniendo albendazol en presentación de suspensión*. Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM.
- 30.** Santos da Silva, A., et al. (2016). Discriminative Dissolution Method for Benzoyl Metronidazole Oral Suspension. *AAPS PharmSciTech*, 17(3).
- 31.** Santosh Kumar, R. y Naga Satya Yagnesh, T. (2016). Pharmaceutical Suspensions: Patient compliance oral dosage forms. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5 (12), 1471-1537.
- 32.** Secretaría de Salud, México (2017) Prensa 162. Niños y adultos mayores, principales afectados por las parasitosis. Disponible en:

<https://www.gob.mx/salud/prensa/162-ninos-y-adultos-mayores-principales-afectados-por-la-parasitosis>

33. Secretaría de Salud, México (2018) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12ª edición, Volumen I y II.
34. Schulz, J. D., Neodo, A., Coulibaly, J. T., & Keiser, J. (2019). Pharmacokinetics of Albendazole, Albendazole Sulfoxide and Albendazole Sulfone Determined from Plasma, Blood, Dried-Blood Spots, and Mitra Samples of Hookworm-Infected Adolescents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(4), 1–12.
35. Siewert, M., et al. (2003). FIP/AAPS Guidelines to Dissolution/ in vitro release testing of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech*, 4(1).
36. Soto Romo, S. (2019). Estudios *in vitro e in vivo de productos comerciales conteniendo albendazol*. Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM.
37. Swissmedic, 2018 / GDS, 2017. Disponible en: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/es_PE/pdfs/products/zentel/P-E-Zentel-400mg-Suspension.pdf
38. Tefera, E., Belay, T., Mekonnen, S. K., Zeynudin, A., & Belachew, T. (2015). Therapeutic efficacy of different brands of albendazole helminths among students of Mendera Elementary School. *Pan African Journal*, 22(252), 1–5.
39. Thome, J. & Wen, M. (2012). Drug Therapy for Common Parasitic Infections within the United States. *US Pharm*, 37 (8), HS2-HS6.
40. Vademecum de Généricos Intercambiables, PLM (2008) (5ª ed) Litografía Magnograf, S. A de C. V
41. Vaghela, B. (2011). Development and validation of dissolution procedures. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, 1(3).
42. Vargas Fuentes, P. (2013). *Preformulación y Formulación de una suspensión de espirolactona para uso pediátrico*. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.
43. Yarnykh, T. G., et al. (2017). Pharmacopeian Aspects of Suspensions Preparation in Pharmacy Conditions. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11(4), 859–864.

12. ANEXO

Resultados individuales del porcentaje disuelto de cada uno de los productos evaluados.

1) Producto de referencia (A: Zentel®)

Tiempo (min)	Porcentaje disuelto (%)											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
5	83.9	83.3	89.9	87.1	86.0	87.1	84.8	84.4	83.5	90.5	87.4	87.4
10	90.4	88.1	96.6	94.2	89.4	92.2	92.9	90.6	88.6	95.9	93.2	92.6
15	91.8	91.7	98.9	95.0	92.4	98.6	94.7	92.5	90.9	99.0	95.0	95.2
20	93.7	92.7	99.8	98.5	94.2	98.5	95.6	94.3	92.6	100.4	96.6	97.4
30	96.6	96.0	103.1	101.2	96.4	100.7	97.7	96.1	95.0	103.9	98.3	101.3
45	97.2	95.7	103.1	101.7	97.9	101.7	99.6	98.1	96.1	104.5	99.6	100.3
60	98.2	96.5	103.9	102.2	99.9	103.4	100.4	98.7	95.8	105.2	100.9	101.1
75	98.5	98.7	105.2	102.4	98.8	104.1	100.6	100.0	96.6	106.3	101.7	102.3

2) Producto B

Tiempo (min)	Porcentaje disuelto (%)											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
5	86.4	82.3	85.2	84.8	84.7	84.1	82.4	83.5	81.5	82.7	83.2	82.0
10	87.7	86.8	89.1	87.0	87.6	88.0	85.3	85.3	84.4	83.7	86.1	85.3
15	88.2	89.3	90.9	89.8	89.2	89.8	86.1	86.4	86.7	87.8	86.4	86.1
20	93.0	91.1	91.6	91.5	91.2	91.1	86.7	88.7	88.4	87.3	87.9	86.6
30	94.9	93.0	93.5	93.9	92.0	91.8	88.7	89.5	88.1	88.2	88.2	87.2
45	95.2	95.7	94.6	93.9	93.1	92.5	91.0	89.9	89.2	89.6	89.9	89.0
60	94.4	95.4	96.2	95.5	95.4	94.0	90.6	91.3	89.8	91.0	91.0	90.2
75	96.2	95.4	96.2	96.7	96.8	95.6	91.2	91.5	89.4	91.1	91.0	91.5

3) Producto C

Tiempo (min)	Porcentaje disuelto (%)					
	V1	V2	V3	V4	V5	V6
5	9.0	7.3	5.6	6.4	7.3	9.6
10	17.2	13.1	11.1	13.3	12.6	15.2
15	23.4	18.4	16.7	19.9	18.4	19.3
20	28.0	22.8	27.9	23.7	24.5	22.7
30	35.9	30.8	28.2	30.6	32.6	28.4
45	48.6	45.4	39.1	42.2	42.3	40.0
60	58.3	56.9	47.4	50.0	52.5	49.7
75	64.9	65.1	66.9	58.3	60.6	58.9

4) Producto D

Tiempo (min)	Porcentaje disuelto (%)											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
5	12.3	13.7	12.3	12.6	14.6	13.4	9.8	12.0	10.7	11.3	14.3	14.2
10	24.2	24.4	24.5	23.9	26.7	24.9	21.9	24.7	22.7	24.9	25.0	26.6
15	35.1	37.7	39.3	34.2	39.1	34.2	35.5	39.2	37.4	37.2	36.4	34.3
20	45.3	46.5	49.1	42.8	48.2	42.3	45.7	50.7	48.2	46.3	47.1	50.1
30	60.6	59.2	61.8	55.5	62.4	55.6	57.8	61.1	59.9	57.6	60.8	66.5
45	72.7	70.9	71.3	70.1	72.7	71.7	63.4	67.1	65.5	65.3	66.9	75.6
60	77.6	72.9	74.7	89.2	76.4	74.8	65.9	69.1	68.0	67.3	68.4	78.6
75	78.2	99.3	75.4	75.4	77.9	76.5	67.0	70.2	68.5	69.2	68.4	80.2



Se otorga el presente
RECONOCIMIENTO

A: Luz Angélica Sánchez Galicia, Helgi Helene Jung Cook,
Lourdes Mayet Cruz

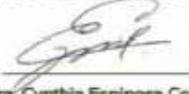
Por haber obtenido el premio "SANTIAGO MAZA", con el Trabajo Libre:
Evaluación de Perfiles de Disolución de Productos conteniendo
Albendazol en Suspensión

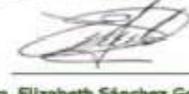
Segundo Congreso Virtual, LIV Nacional y IX Internacional,

"Por la superación Técnica y Científica, hoy y siempre"

Celebrado del 18 al 22 de octubre de 2021.


Dr. Vicente Hernández Abad
Director de la FES Zaragoza, UNAM


Mtra. Cynthia Espinosa Contreras
Dirección Ciencia y Tecnología


Dra. Elizabeth Sánchez González
Presidencia AFM


Dr. Cristian Morales Fuhrmann
Representante de OPS/OMS en México

