



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

TESIS

**“DESARROLLO Y APLICACIÓN DE UN MÉTODO PARA EVALUAR
LA DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS COMERCIALES
CONTENIENDO MEBENDAZOL EN SUSPENSIÓN”**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

DILAN HASSAN ESPINOZA BAÑUELOS

TUTOR

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, NOVIEMBRE 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: JUNG COOK HELGI HELENE
VOCAL: Profesor: MEDINA REYES LIZ JANNET
SECRETARIO: Profesor: RUBIO CARRASCO KENNETH
1er. SUPLENTE: Profesor: GARCIA AGUIRRE LUIS JESUS
2° SUPLENTE: Profesor: BECERRIL VEGA JOSE GUADALUPE

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. en C. Helgi Helene Jung Cook

SUPERVISOR TÉCNICO:



M. en C. María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz

SUSTENTANTE:



Dilan Hassan Espinoza Bañuelos

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** y a la **H. Facultad de Química**, que desde el día que me aceptó, me ha brindado conocimientos y herramientas para mi vida.

Al **Subprograma 127 “Formación básica en Investigación” 2022-2023**, del Departamento de Superación Académica de la Facultad de Química, por el apoyo brindado para la realización de este proyecto.

Al **Programa de Apoyo a la Investigación y al Posgrado** a través del financiamiento PAIP-FQ 50009137, de la Facultad de Química, UNAM, otorgado a la Dra. Helgi Helene.

A la **Dra. Helgi Helene Jung Cook**, por siempre confiar en mí, así como por toda su paciencia y sus enseñanzas durante la realización y dirección de este proyecto, además de su capacidad para guiarme, alentarme y centrarme en mis ideas, su calidad humana ha sido un ejemplo en mi desarrollo no solo profesional, sino personal.

Agradezco a la **M. en C. María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz** por todo su apoyo, confianza, conocimientos, asesorías y consejos durante mi estancia en el laboratorio.

A los miembros de mi jurado, la **M. en C. Liz Jannet Medina Reyes**, a la **M. en C. Kenneth Rubio Carrasco** y al **Dr. en C José Guadalupe Becerril Vega** por sus valiosas contribuciones y por el tiempo que dedicaron para revisar este trabajo, y así enriquecer y mejorar esta tesis.

A mis maestros: la **Dra. Helgi Jung**, el **M. en C. Juan Manuel**, la **Dra. Nelly Castro**, al **M. en C. Lauro Misael** y a la **M. en C. Kenneth Rubio** que, a pesar de haber tenido clases con ellos de forma virtual, me brindaron su apoyo, conocimientos y me motivaron a culminar mis estudios profesionales e impulsarme en mi desarrollo profesional en la Biofarmacia.

A la **Dra. en C. Silvia Graciela Dávila Manzanillo**, por su amistad desde el primer día en que empecé la carrera.

A todas mis amistades que hice en la Facultad de Química: **Fernanda, Samantha, Dariana, Regina, Noemí, Daniel y Jake**. Su amistad hizo más alegre mi estancia en la FQ.

A mis amigos de la Escuela Nacional Preparatoria 7 “Ezequiel A. Chávez”: **Atalia, Steffy, Regina, Osmar, Diana y Toshi**, quienes siempre me apoyaron y lo siguen haciendo.

A mi compañero **Sergio**, que fue de gran apoyo en la última etapa de mi tesis.

A **Aelinne**, que gracias a ella pude terminar con todos mis experimentos.

Al equipo de **DISS-SOTAX®**, por haber confiado en mí y permitirme trabajar con el Aparato de Disolución 4. Sin duda alguna, aprendí mucho trabajando con este equipo y con ustedes.

Este trabajo fue presentado en el **XXX Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica / XXVII Reunión de Estudiantes de Farmacia**, el cual se celebró los días 14, 15, 16 y 17 de marzo de 2023, en la Universidad Autónoma del Estado de México (UAMéx), en la categoría de trabajos libres en la modalidad presencial, bajo el título: “Desarrollo de un método para evaluar la disolución de productos comerciales conteniendo Mebendazol en suspensión”, obteniendo el Tercer Lugar.

CONTENIDO

1. Índice de tablas, figuras y anexos	1
1.1 Lista de abreviaturas	4
2. Introducción	6
3. Marco teórico	7
3.1 Mebendazol	7
3.1.1 Propiedades fisicoquímicas del MBZ	7
3.1.2 Farmacocinética	9
3.1.3 Farmacodinamia	10
3.1.4 Posología y reacciones adversas	11
3.1.5 Polimorfos del mebendazol	11
3.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	13
3.3 Disolución	14
3.4 Suspensiones	14
3.5 Parámetros que considerar para el desarrollo de una prueba de disolución en suspensiones	17
3.6 Disolución. Aparatos	20
3.6.1 Aparato 2 de la USP: Paletas	20
3.6.2 Aparato 4 de la USP: Celda de Flujo continuo	21
4. Planteamiento del problema	24
5. Justificación	25
6. Hipótesis	26
7. Objetivos	27
7.1 Objetivo general	27
7.2 Objetivos particulares	27
8. Metodología	28
8.1 Equipos e instrumentos	28
8.2 Material	28
8.3 Reactivos	29
8.4 Medicamentos seleccionados	30
8.5 Estudio de Solubilidad	31

8.6 Pruebas de control de calidad	31
8.6.1 Aspecto	31
8.6.2 Variación de volumen	31
8.6.3 pH	32
8.6.4 Densidad relativa	32
8.6.5 Valoración	32
8.7 Validación del método analítico para la cuantificación de MBZ en el medio de disolución	37
8.7.1 Validación con el fármaco	37
8.7.2 Validación con el medicamento	40
8.8 Estudio de perfil de disolución de productos comerciales conteniendo MBZ en suspensión	41
8.8.1 Estudio de disolución empleando el aparato 2	42
8.8.1.1 Evaluación del sitio de colocación de la muestra	42
8.8.1.2 Velocidad de introducción de la muestra	42
8.8.1.3 Velocidad de agitación	43
8.8.1.4 Estudios de perfil de disolución de los productos comerciales	43
8.8.2 Estudio de disolución empleando el Aparato 4	44
8.8.2.1 Velocidad de flujo	44
8.8.2.2 Colocación de perlas de vidrio	44
8.8.2.3 Estudio de perfil de disolución	44
9. Resultados y discusión	46
9.1 Solubilidad	46
9.2 Control de calidad	46
9.3 Valoración	48
9.4 Validación del método analítico para la cuantificación de MBZ en el medio de disolución.	50
9.4.1 Validación con el fármaco	50
9.4.2 Validación con el medicamento	52
9.5 Estudios de disolución de productos comerciales conteniendo MBZ en suspensión	55

9.5.1 Estudio empleando el Aparato 2	55
9.5.1.1 Variables que influyen en la disolución	55
9.5.1.1.1 Zona de colocación de la muestra	55
9.5.1.1.2 Velocidad de introducción de la muestra	55
9.5.1.1.3 Velocidad de agitación	57
9.5.1.1.4 Perfiles de disolución empleando el Aparato 2	58
9.5.2 Estudio empleando el aparato 4	60
9.5.2.1 Variables que influyen en la velocidad de disolución	60
9.5.2.1.1 Velocidad de flujo	60
9.5.2.1.2 Colocación de las perlas de vidrio	61
9.5.2.2 Perfiles de disolución del aparato 4	63
10 Conclusiones	65
11 Perspectivas	66
12 Referencias	67
13. Anexos	75

1. Índice de tablas, figuras y anexos

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del MBZ	8
Tabla 2. Solubilidad del MBZ en distintos disolventes.	8
Tabla 3. Clasificación de los fármacos de acuerdo con el BCS	13
Tabla 4. Diferencias entre una suspensión floculada y defloculada	16
Tabla 5. Medicamentos seleccionados para el estudio de perfil de disolución.	30
Tabla 6. Curva de calibración del MBZ en el medio de disolución	38
Tabla 7. Solubilidad de MBZ en los diferentes medios evaluados ($\mu\text{g} / \text{mL}$).....	46
Tabla 8. Parámetros de control de calidad de los cuatro productos evaluados. Aspecto, Densidad, Variación de volumen y pH.....	47
Tabla 9. Resultados de valoración de los cuatro productos bajo estudio empleando el método cromatográfico	50
Tabla 10. Validación del método analítico para la cuantificación de mebendazol en HCL conteniendo 1% de LSS	52
Tabla 11. Selectividad del producto A para el MBZ empleando la técnica de estándar adicionado.....	53
Tabla 12. Parámetros de validación del método analítico con el producto A	54
Tabla 13. Coeficiente de variación del porcentaje disuelto de mebendazol a los 60 min para el producto A colocado en distintas zonas del vaso de disolución.....	55
Tabla 14. Porcentaje disuelto de MBZ a los 60 min con dos distintas velocidades de inyección	56
Tabla 15. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos conteniendo MBZ en suspensión.....	59
Tabla 16. Porcentaje disuelto de MBZ del producto A empleando velocidades de flujo de 8 y 16 mL / min	61
Tabla 17. Porcentaje disuelto de MBZ a los 60 min empleando diferentes acomodos de las perlas de vidrio.	62
Tabla 18. Porcentaje disuelto promedio de los productos conteniendo MBZ en suspensión empleando el aparato 4.....	63

Figura 1. Estructura molecular del MBZ	7
Figura 2. Metabolitos del MBZ.....	10
Figura 3. Mecanismo de acción del MBZ.	11
Figura 4. Estructuras moleculares de los 3 polimorfos que presenta el MBZ.....	12
Figura 5. Suspensión defloculada y floculada.	15
Figura 6. Hidrodinámia del aparato 4..	22
Figura 7. Barrido de absorbancia del MBZ empleando un espectrofotómetro UV / Vis.	50
Figura 8. Curvas de calibración de MBZ en medio HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS	51
Figura 9. Barrido de absorbancia del producto A y de la sustancia de referencia empleando un espectrofotómetro UV / Vis	53
Figura 10. Curvas de calibración del MBZ presente en la suspensión usando HCl 0.1 N conteniendo 1.0% de LSS.	54
Figura 11. Formación de flóculos con la colocación lenta.	57
Figura 12. Comparación de los perfiles de disolución de los productos A y B a 25 y 50 rpm	58
Figura 13. Perfiles de disolución de los productos conteniendo MBZ en suspensión utilizando el Aparato 2 (Dosis: 100 mg).....	60
Figura 14. Fotografía del acomodo de perlas de tipo “sándwich”.....	62
Figura 15. Perfiles de disolución de los productos conteniendo MBZ en suspensión utilizando el Aparato 4 (20 mg).....	64
Figura 16. Perfiles de disolución diferencial de los productos evaluados conteniendo MBZ en suspensión utilizando el Aparato 4 (20 mg).	64

ANEXO 1. Figuras representativas de apariencia y volumen de las suspensiones estudiadas	75
ANEXO 2. Resultados de la valoración para los productos bajo estudio	79
ANEXO 3. Validación del método analítico para los productos B, C y D.....	80
ANEXO 4. Resultados de estabilidad de los productos A, B y C en el medio HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS (tiempo 2 h)	81
ANEXO 5. Velocidad de colocación de la muestra en el Aparato 2.....	82
ANEXO 6. Resultados individuales del porcentaje disuelto de cada uno de los productos evaluados empleando el Aparato 2.....	83
ANEXO 7. Resultados individuales del porcentaje disuelto de cada uno de los productos evaluados en el Aparato 4.	85

1.1 Lista de abreviaturas

Absorbancia	Abs
Acetonitrilo	ACN
Ácido clorhídrico	HCl
Ácido clorhídrico metanólico	HCl:MeOH
Biopharmaceutical Classification System (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica)	BCS
Centímetros	cm
Coeficiente de reparto	Log P
Consejo de Salubridad General	CSG
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	FEUM
Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos)	FDA
Grados Celsius	°C
Gramos	g
High-Performance Liquid Chromatography (Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución)	HPLC
Horas	h
Lauril Sulfato de Sodio	LSS
Litros	L
Mebendazol	MBZ
Metanol	MeOH
Microgramos	µg
Microlitros	µL
Micrómetros	µm
Miligramos	mg
Mililitros	mL

Milímetros	mm
Minutos	min
Nanómetros	nm
Porcentaje	%
Porcentaje volumen / volumen	% v/v
Potencial de hidrógeno	pH
Revoluciones por minuto	rpm
Segundos	s
Ultravioleta visible	UV / vis
United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)	USP

2. Introducción

El mebendazol (MBZ) es un fármaco antiparasitario ampliamente utilizado en nuestro país para el tratamiento de las siguientes parasitosis: Enterobiasis, Tricocefalosis, Ascariasis, Uncinariasis y Teniasis. Se encuentra disponible comercialmente en presentación tabletas de 100 y 500 mg y en forma de suspensión a una concentración de 20 y 60 mg / mL. De acuerdo con el Consejo de Salubridad General (CSG) en el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles, la prueba asignada al MBZ tanto en presentación tabletas como en presentación cápsulas, es la prueba B, es decir, los medicamentos genéricos requieren realizar una prueba de perfil de disolución para documentar la intercambiabilidad para fines de registro sanitario.

Al hacer una revisión de las diferentes Farmacopeas, incluyendo la FEUM, se encontró que, a pesar de que existe una prueba oficial de disolución para el MBZ en presentación tabletas, no existe una prueba oficial para evaluar la liberación del principio activo, en presentación suspensión. De igual forma, no se encontró en la literatura científica internacional, estudios que hayan evaluado el comportamiento de disolución de las suspensiones conteniendo este principio activo, por lo que es de relevancia desarrollar una prueba robusta que permita asegurar la calidad de los mismos de manera continua y que pueda predecir el comportamiento *in vivo* de productos en suspensión.

3. Marco teórico

3.1 Mebendazol

El mebendazol (metil N-(6-benzoil-1H-benzimidazol-2-il) carbamato) con fórmula molecular de $C_{16}H_{13}N_3O_3$, es un fármaco antihelmíntico de amplio espectro, del que actualmente se ha documentado también su actividad anticancerígena (Guerini et al., 2019). El MBZ es ampliamente utilizado en América Latina, pero de acuerdo con la base de datos de la FDA, Estados Unidos lo cataloga como medicamento huérfano. En México, se encuentra dentro del Compendio Nacional de Insumos para la Salud para su uso en Enterobiasis, Tricocefalosis, Uncinariasis, Teniasis y principalmente para la Ascariasis. (CNIS, 2023).

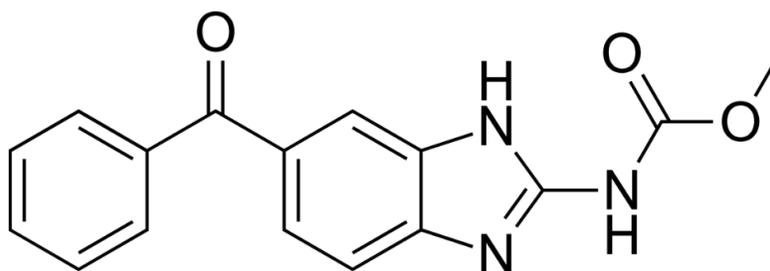


Figura 1. Estructura molecular del MBZ

3.1.1 Propiedades fisicoquímicas del MBZ

En la tabla 1 se resumen las propiedades fisicoquímicas.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del MBZ

Propiedad	Valor
Apariencia	Polvo amorfo blanco o ligeramente amarillo de sabor agradable
Peso molecular	295.29 g/mol
Punto de fusión	288.5 °C
pka	3.93 y 8.44
Log P	2.83
Solubilidad	71.3 mg / L (en agua)
Donadores de <i>BH</i>	2
Valor de HLB	4
Log S	-3.88

(Drugbank, 2023; Poturcu & Demiralay, 2019; PubChem, 2023).

En la tabla 2 se presentan los valores de solubilidad de MBZ en diferentes disolventes, siendo el ácido fórmico en el que es más soluble.

Tabla 2. Solubilidad del MBZ en distintos disolventes.

Disolvente	g MBZ / 100 mL
Ácido fórmico	22
Ácido fórmico 80 % en agua	14
Ácido fórmico 50 % en agua	3.3
Ácido fórmico 20 % en agua	0.1
Ácido acético	0.6
Ácido láctico	4.3
Dimetilformamida	0.1
Dimetilacetamida	0.1
Dimetilsulfóxido	2.4

(López Marín, 1988).

3.1.2 Farmacocinética

De acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas, el MBZ es un fármaco que una baja solubilidad (71.3 µg / mL en agua) y una alta permeabilidad (Log P 2.83), por ello se ha clasificado como fármaco de tipo II conforme al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, presentando dificultades para su absorción. A continuación, se presentan sus propiedades farmacocinéticas de acuerdo con la base de datos de Micromedex, 2023.

A. Absorción

El MBZ presenta una baja biodisponibilidad (5 -10 %). Su absorción se incrementa después de la ingesta de alimentos ricos en grasas. Se han reportado diferentes estrategias, para aumentar su biodisponibilidad y su solubilidad, como lo es el desarrollo de formulaciones conteniendo micropartículas o nanopartículas, así como cargar al fármaco en formulaciones oleosas de tipo emulsiones y microemulsiones.

B. Distribución

El fármaco se une a proteínas plasmáticas entre un 90 % a un 95 %. El valor de volumen de distribución es de 1 a 2 L / kg.

C. Metabolismo

El MBZ tiene una elevada tasa de metabolismo hepático e intestinal. En la figura 2, se presentan los dos principales metabolitos: el carbamato de metil-5[α-hidroxi-bencil]-2-bencimidazol, un producto de la reducción de cetonas (A) y el 2-amino-5-benzoilbencimidazol (B), generado por hidrólisis de amida. Ninguno de ellos presenta actividad antiparasitaria.

Los niveles de MBZ se incrementan al administrarse en conjunto con cimetidina, un inhibidor del citocromo P450 (Luder et al., 1986).

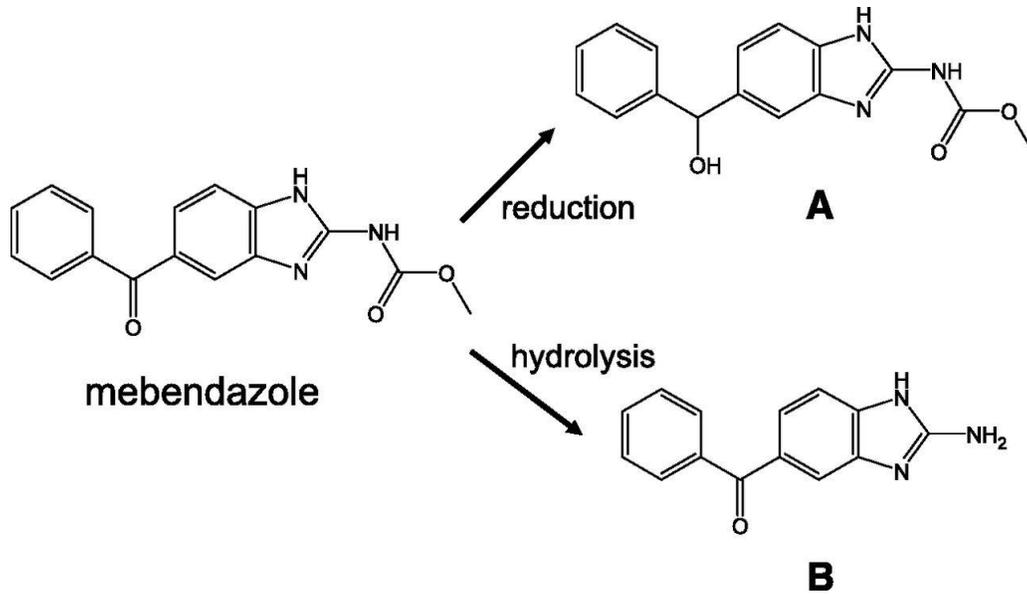


Figura 2. Metabolitos del MBZ. Figura tomada de Nishimuta et al., 2013.

D. Eliminación

La principal vía de eliminación es por heces de forma inalterada y una pequeña parte como metabolito. Únicamente el 2 % de la dosis administrada es eliminada por vía renal. Presenta una vida media de 3 a 6 h

3.1.3 Farmacodinamia

El MBZ inhibe irreversiblemente la absorción de glucosa y otros nutrientes de bajo peso molecular en helmintos susceptibles, causando el deterioro de los microtúbulos, lo que resulta en un bloqueo del movimiento de los orgánulos, acumulación de sustancias secretoras hidrolíticas y proteolíticas y autólisis celular en los nematodos, lo que lleva a su muerte. También tiene actividad ovicida directo en tricocéfalos y anquilostomas (figura 3).

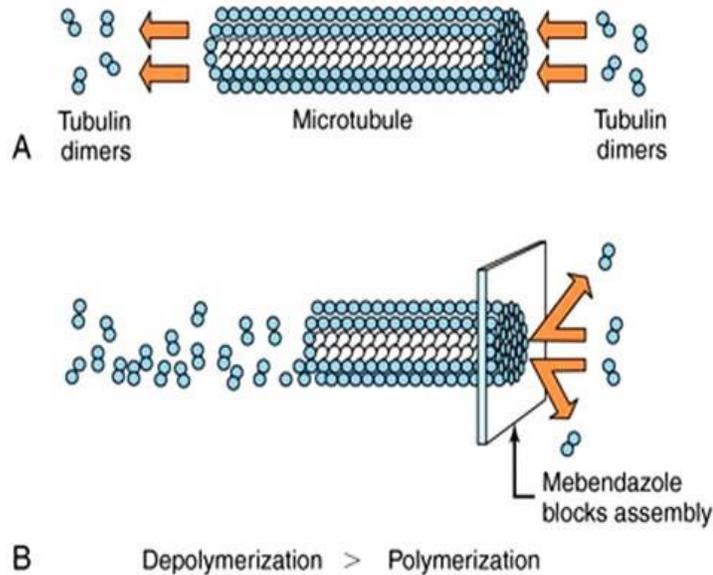


Figura 3. Mecanismo de acción del MBZ. Figura tomada de Al-Fatlawi et al., 2019.

3.1.4 Posología y reacciones adversas

De acuerdo con el Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS) 2023, el MBZ se administra vía oral en una dosis de 100 mg cada 12 h. Esta indicado para adultos y niños mayores de 2 años para: Enterobiasis, Ascariasis, Tricocefalosis, Uncinariasis. Para Estrongiloidiasis y Teniasis la dosis es de 200 mg cada 12 h por tres días

No se recomienda su uso en mujeres embarazadas y en niños menores de 2 años. Está contraindicado a personas con hipersensibilidad a los componentes de la formulación o si presenta colitis ulcerativa.

Los principales efectos adversos son el dolor abdominal y la diarrea.

Su administración conjunta con Metronidazol incrementa el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson que puede evolucionar hasta necrólisis epidérmica tóxica (Micromedex, 2023).

3.1.5 Polimorfos del mebendazol

Se reportan 3 polimorfos de MBZ, los cuales se presentan en la figura 4.

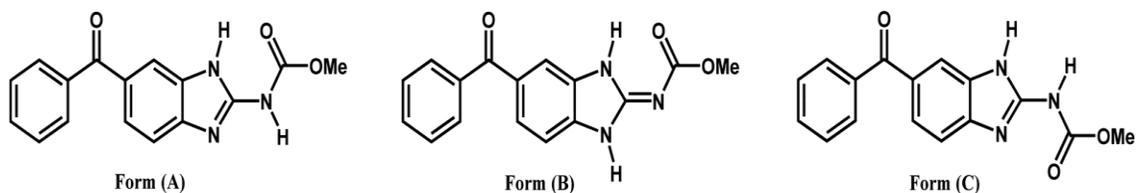


Figura 4. Estructuras moleculares de los 3 polimorfos que presenta el MBZ. Figura tomada de Calvo et al., 2016.

Se ha descrito que el polimorfo A no presenta actividad antihelmíntica, mientras que el polimorfo B, al igual que el polimorfo C, presentan actividad antihelmíntica y anticancerígena, siendo el polimorfo C, el más estudiado para su uso en tratamiento de glioblastoma. (Al-Karmalawy & Khattab, 2020; Bai et al., 2015).

Los 3 polimorfos han sido ampliamente investigados y existen diferencias tanto en su estabilidad termodinámica, como en su solubilidad. Para el caso de la estabilidad termodinámica, el polimorfo A es el que presenta la mayor estabilidad, seguido del polimorfo C y por último el polimorfo B. Con relación a su solubilidad, Calvo et al., 2016 reporta los siguientes valores de solubilidad en agua : polimorfo A, 9.84 mg/L, polimorfo B, 71.3 mg / L y polimorfo C, 35.4 mg / L.

Actualmente, la materia prima de MBZ contiene una mezcla de los tres polimorfos en proporciones distintas, por lo que, existen diferencias en cuanto a la solubilidad, lo que afecta principalmente al desarrollo de formulaciones. Asimismo, se ha reportado que, bajo condiciones de humedad y temperatura no controladas, el polimorfo C puede adoptar la forma polimórfica A (Mena, Julio, 2020)

A la fecha, no hay una prueba rápida que permita discernir entre los tres polimorfos presentes en la materia prima, se han descrito técnicas como espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), difracción de rayos X de polvos (PXRD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC) que permiten cuantificar la presencia del polimorfo en mayor cantidad presente en la materia prima (Mena, Julio, 2020).

3.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

A nivel mundial, se ha tratado de garantizar que los medicamentos sean de fácil acceso, por lo que surgen los medicamentos genéricos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), un medicamento genérico es *“un producto farmacéutico, generalmente destinado a ser intercambiable con un producto innovador, que se fabrica sin una licencia de la empresa innovador y se comercializa después de la fecha de vencimiento de la patente u otros derechos exclusivos”* (Alfonso-Cristancho et al., 2015). La bioequivalencia, de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, es *“la relación entre dos equivalentes o alternativas farmacéuticos cuando al ser administradas bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes”*. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS por sus siglas en inglés), que fue publicado por primera vez por Gordon Amidon y cols, y que actualmente es aceptado a nivel mundial por las distintas agencias regulatorias, se fundamenta en que la absorción de los fármacos, va a depender de la solubilidad y permeabilidad intestinal del fármaco (Baena & Ponce D’León, 2008). El BCS divide a los fármacos en 4 clases, las cuales se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Clasificación de los fármacos de acuerdo con el BCS

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Los fármacos de clase I y clase III, pueden ser candidatos a bioexención ya que la disolución puede ser un sustituto de bioequivalencia, pero solo es aplicable a productos farmacéuticos sólidos de liberación inmediata para administración oral.

3.3 Disolución

El proceso de absorción de un principio activo presente en una forma farmacéutica depende principalmente de la liberación del principio activo, la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad para llegar al torrente sanguíneo (Abdou, M.H., 1989). La disolución *in vitro* constituye un paso determinante para la absorción *in vivo* (Dressman et al., 1998) y es muy útil durante el desarrollo de nuevas formulaciones o bien para evaluar la calidad entre lotes o entre diferentes productos, y es por eso por lo que se utilizan las pruebas de disolución para asegurar la calidad y el buen desempeño de los productos (Nainar et al., 2012).

En un principio las pruebas de disolución se utilizaban para evaluar la liberación del fármaco a partir de formas farmacéuticas sólidas, sin embargo, en los últimos años, ha existido un rápido incremento de otras formas farmacéuticas más novedosas, como son, parches transdérmicos, suspensiones, capsulas de gelatina blanda y liposomas entre otros y es debido a que estas formas farmacéuticas presentan diferentes aplicaciones y características de liberación, que se debe tomar en cuenta las consideraciones apropiadas para llevar a cabo las pruebas de disolución (Azarmi et al., 2007).

En el caso de las suspensiones, se ha encontrado una relación entre la disolución y la formulación (Fonseca et al., 2009; Sha et al., 2016), y existen una serie de reportes que han demostrado problemas de biodisponibilidad de fármacos en suspensión debido a un bajo comportamiento de disolución (da Costa et al., 2015), lo cual pone en evidencia la importancia de contar con pruebas de disolución para evaluar a fármacos que se encuentran en esta presentación.

3.4 Suspensiones

De acuerdo con la FEUM 13 edición, una suspensión se define como *“sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los fármacos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero*

dispersables en la fase externa. Sus vías de administración son: oral, parenteral, rectal, tópica, oftálmica”.

Una suspensión se puede clasificar como (Kulshreshtha et al., 2010):

- Defloculada: la suspensión permanece dispersa durante más tiempo y presenta una velocidad de sedimentación muy baja, formando un *cake*. La redispersión del *cake* es difícil aun cuando se agita (figura 5).
- Floculada: las partículas están conectadas por adsorción física de macromoléculas o por las fuerzas de atracción de Van der Waals de largo alcance. Presenta una velocidad de sedimentación rápida, pero es fácilmente redispersable con una agitación suave (figura 5).

En la tabla 4 se presentan las diferencias entre ambos tipos de suspensión.

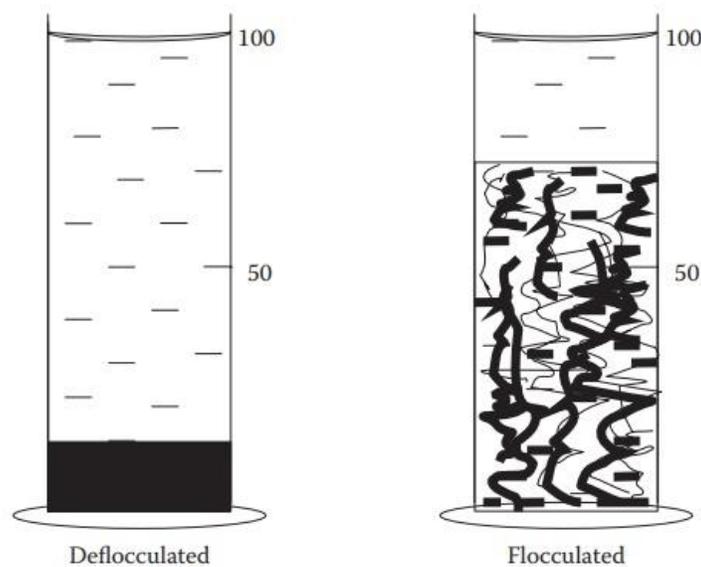


Figura 5. Suspensión defloculada y floculada.

Tabla 4. Diferencias entre una suspensión floculada y defloculada

Propiedad	Defloculada	Floculada
Partícula	Existen como entidades separadas	Forman agregados (flóculos)
Velocidad de sedimentación	Lento	Rápido
Estructura del sedimento	Compacto (<i>cake</i>)	No hay <i>cake</i> . Los flóculos actúan como partículas grandes, pero son esponjosas que se rompen y redispersan fácilmente.
Redispersión	Difícil	Fácil
Sobrenadante	Turbio	Claro

Al momento de trabajar con una suspensión es importante considerar su reología, esto principalmente se ve manifestado en su viscosidad, ya que mantener la viscosidad apropiada para una suspensión, se garantiza la precisión y facilidad de la dosificación, ya que, si las partículas en una suspensión se asientan demasiado rápido, es posible que sea difícil de incorporarlas al medio de la suspensión. La viscosidad representa la resistencia de las capas de un líquido a fluir y dependiendo del tipo de fluido, se puede dividir en (Kulshreshtha, 2010; M. Ofner & I. Schnaare, s/f):

- Newtoniano: donde la viscosidad es independiente de la fuerza externa. La viscosidad permanece constante a todas las velocidades de cizallamiento para una temperatura y presión determinada.
- No newtoniano: La viscosidad depende de la velocidad de cizallamiento y esta a su vez, puede ser clasificada en función del tiempo en:
 - Plásticos: donde el fluido no empieza a fluir hasta que supera cierta tensión de cizalla y superado ese umbral, sigue un comportamiento Newtoniano. Se encuentra en dispersiones con estructuras intermoleculares con elevada fuerza de unión. La adición de

tensoactivos o agentes defloculantes disminuye las fuerzas de atracción y las fuerzas repulsivas entre las partículas, disminuyendo la tensión de cizalla.

- Pseudoplásticos: hay una disminución de la velocidad con un aumento en la velocidad de deformación. Es característico en polímeros en disolución. Se caracteriza por una disminución de su viscosidad, y de su esfuerzo cortante, con la velocidad de deformación. Puede cambiar su microestructura de forma instantánea.
- Dilatantes: son suspensiones con gran cantidad de partículas floculadas en las que se produce un aumento de la viscosidad con la velocidad de deformación. Al desaparecer la fuerza de cizalla, el sistema recupera su estado inicial, esto se debe a que las partículas en reposo están empaquetadas.
- Viscoelásticos: presentan comportamiento viscoso (líquido) y elástico (sólido) debido a la presencia de partículas sólidas.

3.5 Parámetros que considerar para el desarrollo de una prueba de disolución en suspensiones

Actualmente el número de métodos farmacopéicos para evaluar la liberación *in vitro* de productos en presentación de suspensión es escaso y considerando el aumento de productos genéricos en esta presentación, es importante desarrollar pruebas robustas que sean capaces de detectar cambios en el proceso de manufactura y que permitan asegurar su calidad, seguridad y eficacia. Las suspensiones van dirigidas principalmente a niños y personas de la tercera edad, que presentan dificultad para tragar o en los que se necesita ajustar la dosis. Se puede enmascarar el mal sabor del fármaco y presentan una mayor estabilidad que las soluciones. De acuerdo con la base de datos de la FDA para métodos de disolución (FDA, Dissolution Methods Database), actualmente se cuenta con 22 fármacos en presentación suspensión con recomendación de una prueba la disolución. En la mayoría de ellos la velocidad de agitación es de 25 y 50 rpm, pero resalta que hay tres fármacos en los que recomienda una velocidad de 100 rpm (Ciprofloxacino,

Esomeprazol de Magnesio y Mirabegron), dos en los que la velocidad es de 30 rpm y 40 rpm, (Sulfisoxazol y Fidaxomicina, respectivamente). La selección de la velocidad de agitación se basa en la viscosidad de la suspensión, en caso de una viscosidad baja, se emplea una velocidad de 25 rpm, y en caso de una viscosidad alta, se puede utilizar 75 rpm o incluso 100 rpm, siempre y cuando este fundamentada su uso. La velocidad de agitación se elige en función a que la suspensión pueda dispersarse en el medio, evitando un sedimento al fondo del vaso. En la mayoría de los métodos propuestos, se emplea algún tensoactivo, que frecuentemente es Lauril Sulfato de Sodio, ya que es de bajo costo y de fácil acceso.

Noory et al., postulan una serie de pasos para desarrollar una prueba de disolución para fármacos de baja solubilidad, que es aplicable para formas farmacéuticas sólidas o líquidas.

1) Evaluar el pH del medio

Este paso engloba evaluar la solubilidad del fármaco utilizando medios acuosos como HCl 0.1 N pH 1.0 o 1.2, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, y con menos frecuencia soluciones amortiguadoras de citratos o boratos y *buffer* TRIS pH 9.0.

Cuando no existe una prueba de disolución para una suspensión, pero si para su forma farmacéutica sólida, el método se puede extrapolar a la suspensión con las características del medio de disolución, tiempos de muestreo y duración de la prueba.

2) Evaluar el uso de un tensoactivo

Se recomienda utilizar pruebas de solubilidad para cada tipo de surfactantes (catiónico, aniónico y no iónico). Los más utilizados a nivel industria son el LSS, Brij, Tween y CTAB (bromuro de cetiltrimonio, por sus siglas en inglés), pero es el LSS, el que ha resultado mejor. (Marques & Liddell, 2022).

3) Evaluar la concentración del tensoactivo

La concentración del tensoactivo se ajusta para maximizar la sensibilidad del método. Se recomienda usar la mínima cantidad de tensoactivo necesario para solubilizar al fármaco en la forma de dosificación para conseguir una disolución por arriba del 85.0 % en un tiempo razonable (120 min o menos). Se pueden evaluar concentraciones de 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 y 2.0. La FDA recomienda que la concentración de tensoactivo debe estar debajo de la concentración micelar crítica (CMC).

Soares et al, en el año 2022 publicaron un artículo en el que hicieron una revisión bibliográfica de las distintas farmacopeas del continente Americano para suspensiones orales, concluyendo que, para desarrollar una prueba de disolución para este tipo de forma farmacéutica, el aparato más utilizado es el Aparato 2 de la USP utilizando un medio acuoso con el uso de algún tipo de surfactante. Asimismo, en el artículo desglosan una serie de puntos críticos los cuales se deben considerar para el desarrollo de estas pruebas, como son: la velocidad, la composición del medio, es decir si se usa un tensoactivo aniónico, catiónico o no iónico, la cantidad de muestra depositada para realizar el estudio, así como su inserción en el vaso de disolución, además de que es importante analizar la forma en que el analista recolecta las muestras, el tiempo total del ensayo y los tiempos de muestreo.

La cantidad de muestra que se debe ocupar para el estudio es el equivalente a la dosis señalada, pero se puede llegar a ocupar el 10 – 20 % de la dosis, esto para evitar la variabilidad que pueda presentar la prueba (C. K. Brown et al., 2011), lo más recomendado para también poder disminuir la variabilidad es realizar un *pool* en la que volúmenes iguales del mismo lote de la forma farmacéutica líquida, se juntan en una sola muestra, y posterior a su agitación mecánica, se procede a tomar las muestras del ensayo, esto para garantizar una correcta homogenización.

A la fecha no existe una estandarización en cuanto a la zona del vaso de disolución en la que se debe depositar la muestra, algunas monografías de la USP indican que puedan ser depositadas en la zona media, en la zona inferior o en la superficie del

medio de disolución, como es el caso del Acetato de Megestrol que su monografía indica que debe ser depositada en la zona superior del medio de disolución.

Otro punto para considerar es la desgasificación del medio, ya que es bien conocido que el oxígeno puede afectar los resultados de disolución e incrementar la variabilidad. En el caso de medios compéndiales que emplean tensoactivos, algunos autores mencionan que se debe desgasificar el medio antes de incorporar el tensoactivo, mientras que otros solo mencionan que se debe validar el método sin la interferencia de estos gases presentes. Otros autores prefieren utilizar el medio sin desgasificar (Fliszar et al., 2005), siempre y cuando se documente en la validación, que los gases no interfieren con el ensayo.

3.6 Disolución. Aparatos

Los métodos y los equipos para llevar a cabo las pruebas de disolución se encuentran publicadas en las diferentes farmacopeas. A la fecha se cuentan con 7 aparatos estandarizados: los aparatos 1 (canasta) y 2 (paletas), son ampliamente utilizados para productos de liberación inmediata, mientras que los aparatos 3 y 4 han sido mayormente utilizados para productos de liberación modificada, productos tópicos y productos en suspensión. Para las formas farmacéuticas de administración transdérmica, se utilizan los aparatos 5 (paleta sobre disco) y 6 (cilindro giratorio). El aparato 7 (soporte de cilindro reciprocante), se ha utilizado para formas farmacéuticas semisólidas y también para parches transdérmicos. Dado que en el presente trabajo se emplearon los aparatos 2 y 4, estos se describen a continuación.

3.6.1 Aparato 2 de la USP: Paletas

El aparato 2 de la USP, paletas, es uno de los métodos más utilizado a nivel mundial, junto con el aparato 1, canastillas. Este equipo es sencillo y robusto y fue desarrollado por Poole en 1969 y aprobado por la FDA en la década de 1970. El aparato consiste en una pieza giratoria llamada propela o paleta, de recipientes de vidrio (vasos) transparentes, cilíndricos, con un fondo hemisférico de 98 a 106 mm de diámetro y de 160 a 210 mm de alto, con una capacidad de 1 L, con una tapa que permita evitar la evaporación del medio que se introduzca, estos vasos están

sumergidos en un baño de agua a una temperatura de 37 ± 0.5 °C (el baño de agua nos debe permitir visualizar el desarrollo de la prueba). Durante la prueba de disolución la paleta debe mantener una distancia entre el fondo del vaso de 25 ± 2.0 mm con la orilla inferior de la paleta. Las alícuotas se deben tomar en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta a no menos de 1.0 cm de la pared del vaso. En este aparato, las variables que afectan la prueba son: desgasificación del medio, volumen del medio, pH, temperatura, el depósito de la muestra, punto y volumen de muestreo, uso de dispositivos de hundimiento y la reposición del medio (FEUM, 2023).

Este tipo de aparato ha sido el más utilizado para evaluar la disolución de suspensiones y los factores a ser considerados para la prueba en este tipo de formulaciones son: la densidad, la viscosidad y la técnica de introducción de la muestra. El método debe estar estandarizado por el laboratorio que lo desarrolla, detallando con mucha precisión como se realiza la prueba. Para el caso de la introducción de la muestra, se han reportado distintas técnicas para garantizar que la cantidad de principio activo sea la más cercana a la dosis señalada del principio activo, pero lo más recomendable, es un desplazamiento libre de la suspensión para minimizar la variabilidad, esto porque puede existir la posibilidad de que quede aire atrapado en la suspensión debido a la viscosidad que pueda presentar, por lo que se prefiere llevar un control gravimétrico de la cantidad que se toma de muestra y la cantidad que se deposita en el ensayo (Crist, 2018).

Cabe señalar que el método analítico debe estar validado para garantizar la exactitud y precisión de las pruebas del día a día, de laboratorio a laboratorio y de analista a analista.

3.6.2 Aparato 4 de la USP: Celda de Flujo continuo

El aparato 4 de la USP o mejor conocido como Celda de Flujo Continuo, es una alternativa *in vitro* para la liberación de fármacos, empleada para evaluar la disolución para productos poco solubles, de liberación modificada o controlada, para liposomas, semisólidos e implantes médicos. Fue en 1976 que el grupo SOTAX®, desarrollo el primer modelo con base en los datos del doctor Langenbucher y fue en

1981 que la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) lo propone para pruebas de disolución y en 1990 es aceptado por la USP y la Farmacopea Europea.

El equipo se compone de un reservorio de medio de disolución, una bomba que desplaza el medio a través de la celda de flujo que contiene el medicamento a analizar, y un baño de agua para mantener la temperatura a $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$. El uso de celdas es específico para cada forma farmacéutica y sus tamaños son 12 y 22.6 mm. La bomba fuerza al medio de disolución para que pase a través de la celda, presentando un rango de suministro de entre 240 y 960 mL por hora, con flujos de 4, 8 y 16 mL / min. La celda de flujo continuo es transparente y hecha de materiales inertes, montada de forma vertical equipada con un sistema de filtros, que previene que partículas no disueltas pasen por encima de la celda. En el fondo de la celda, se presenta un cono, en la que usualmente se colocan perlas de vidrio de 1 mm de diámetro junto con una perla de vidrio de diámetro de 5 mm posicionada en la punta por donde pasa el medio de disolución, esto con la finalidad de generar un flujo laminar, como se muestra en la figura 6.

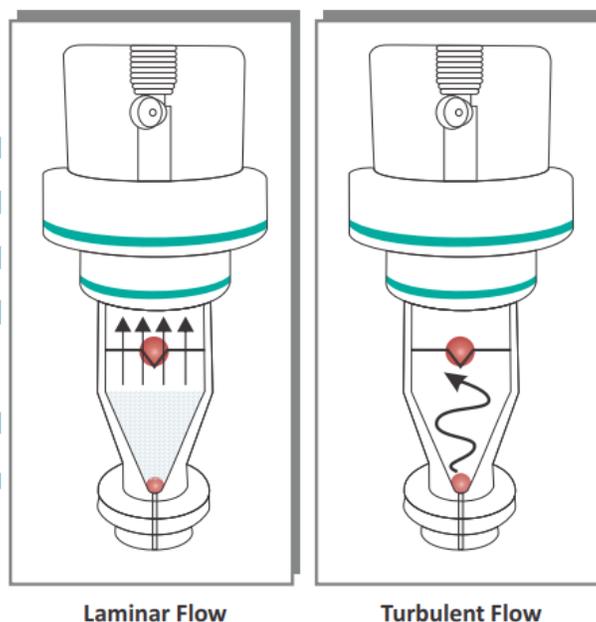


Figura 6. Hidrodinámica del aparato 4. Imagen tomada de Flow-Through Cell Dissolution Tester Medical Devices Ophthalmic Suspensions Microspheres Nanoparticles Injectables Granules IVVC Studies.

El aparato 4 presenta varias ventajas entre ellas, el poder utilizar volúmenes altos y medios a diferentes pH, es útil para simular condiciones *in vivo*, y es aplicable a materias primas o medicamentos. Actualmente no existe mucha información acerca del uso de este equipo en suspensiones, pero de acuerdo con lo reportado por Medina et al., 2017, el aparato 4 ha sido capaz de demostrar ventajas con respecto al aparato 1 y 2 cuando se trata de fármacos poco solubles, ya que permite una extracción continua del principio activo, simulando la absorción y generando un flujo del medio en la celda donde está colocada la forma farmacéutica. El sistema abierto (*open loop*) mantiene las condiciones *sink* facilitando la disolución de fármacos de baja solubilidad, además de que este aparato tiene la ventaja de un cambio del medio de disolución.

4. Planteamiento del problema

El MBZ es un fármaco antiparasitario ampliamente utilizado en nuestro país en presentación de tabletas de 100 y 500 mg, así como en suspensión a concentración de 20 y 60 mg / mL. Al hacer una revisión de distintas Farmacopeas, incluyendo la FEUM, se encontró que existe el requerimiento de disolución para la presentación de tabletas, sin embargo, no existe una prueba oficial para evaluar la liberación del principio activo en presentación suspensión. Esta es una prueba importante para el control de calidad de los productos farmacéuticos

5. Justificación

El MBZ es un fármaco altamente lipofílico (Log P de 2.89) pero presenta una baja solubilidad, por lo que está clasificado como fármaco tipo II conforme al BCS. Presenta tres formas polimórficas las cuales presentan diferente solubilidad y estabilidad, lo cual está relacionado también a diferente eficacia terapéutica, lo que pone de manifiesto la necesidad de contar con pruebas que permitan asegurar la calidad de lote a lote. Considerando que la disolución es uno de los pasos críticos para la liberación, y que existen diferentes productos comerciales en el mercado nacional, se justifica el desarrollar un método de disolución que sea capaz de discernir entre productos comerciales conteniendo este principio activo.

6. Hipótesis

El método de disolución propuesto, permitirá evaluar la liberación de MBZ a partir de distintos productos comerciales en presentación suspensión.

7. Objetivos

7.1 Objetivo general

- Desarrollar y validar un método de disolución para productos comerciales conteniendo MBZ en suspensión que sea robusto y reproducible.

7.2 Objetivos particulares

- Realizar pruebas para evaluar la solubilidad para el MBZ materia prima.
- Realizar pruebas de control de calidad para los distintos productos bajo estudio
- Desarrollar y validar un método analítico por espectrofotometría UV / VIS para la cuantificación de MBZ en el medio de disolución.
- Seleccionar las mejores condiciones para llevar a cabo la prueba de perfil de disolución

8. Metodología

8.1 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, Shimadizu, bomba LC-10AS, inyector automático SIL-109, con detector SPD-10^a UV / VIS, Columna ZORBAX Eclipse XBD-18, 4.6 x 150 mm
- Parrilla de Agitación
- Baño de ultrasonido Fischer Scientific FS60
- Micropipeta Eppendorf Research (100 – 1000 µL, 500 – 5000 µL y 1 – 10 mL)
- Dispensador adaptado al frasco DISPENSETTE
- Purificador de agua Millipore (MILLI Q)
- Aparato de Disolución USP 4 (Celda de Flujo Continuo) Configuración abierta
- Software Win SOTAX Plus version
- Horno BINDER
- Potenciómetro Hanna Instruments HI221.

8.2 Material

- Espátula
- Termómetro Branan
- Piseta
- Vasos de precipitados: 50 mL, 100 mL, 150 mL, 200 mL, 500 mL, 1000 mL
- Probeta de vidrio: 50 mL, 250 mL, 1000 mL
- Matraces volumétricos: 10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL, 250 mL, 500 mL, 1000 mL, 2000 mL, 5000 mL
- Agitador magnético
- Membrana Millipore de Nylon de 0.45 µm
- Jeringas de plástico graduadas: 3 mL, 5 mL, 10 mL
- Puntas de micropipetas
- Gradilla

- Celdas de cuarzo 1 cm de espesor
- Tubos de ensaye 13 x 100
- Tubos Falcón 50 mL
- Tubos de 65 mL
- Perlas de vidrio de 1 mm
- Perlas de rubí de 5 mm
- Pinzas de disección
- Celdas de flujo continuo de 22.6 mm
- Cánulas de extracción
- Reservorios 0.5 L, 1 L, 10 L, 20 L
- Matraz Erlenmeyer 200 mL
- Picnómetro de 10 y 25 mL
- Embudos de separación 1 L

8.3 Reactivos

- Mebendazol, Supelco pureza $\geq 98\%$
- Agua destilada y grado HPLC
- Ácido clorhídrico concentrado, J.T. Baker
- Lauril Sulfato de Sodio al 95%, Comercializadora Garnica
- Ácido fórmico, Sigma Aldrich $\geq 96\%$
- Metanol, J.T. Baker ACS
- Acetonitrilo grado HPLC, J.T. Baker
- Metanol grado HPLC, J.T. Baker
- Fosfato de Potasio Monobásico, Cristal, J.T. Baker ACS
- Cloroformo, J.T. Baker
- Isopropanol, J.T. Baker

8.4 Medicamentos seleccionados

Se seleccionaron tres marcas comerciales de suspensión oral conteniendo 20 mg/mL de MBZ, así como el producto de referencia, VERMOX® con fecha de caducidad vigente, en frascos de 30 mL. En la tabla 5 se presentan las características de los medicamentos.

Tabla 5. Medicamentos seleccionados para el estudio de perfil de disolución.

Características	Producto de referencia VERMOX® (A)	Producto de prueba		
		(B)	(C)	(D)
Denominación Común Internacional	Mebendazol			
Presentación	Frasco de 30 mL			
Forma Farmacéutica	Suspensión			
Concentración del fármaco	20 mg / mL			
Dosis	5 mL / 100 mg de MBZ			
Número de lote	AN8293	180011	D02212	331Z
Fecha de caducidad	SEP 23	ENE 24	FEB 2024	DIC 25
Número de Registro Sanitario	84402 SSA VI	89029 SSA IV	86512 SSA VI	87219 SSA VI
Agitación	Agítese antes de usar			
Condiciones de almacenamiento	Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. Consérvese el frasco bien cerrado			

8.5 Estudio de Solubilidad

Se evaluó la solubilidad del MBZ en HCl 0.1N, conteniendo 0.5 % de LSS y HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS. Para el estudio, se colocaron, 5 mL de cada medio, por triplicado, y se agregaron 5 mg de MBZ a cada uno de los tubos. Las mezclas se mantuvieron en un baño de agitación durante 72 h a una temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y 100 rpm. Concluido el tiempo, los tubos se centrifugaron a 4,000 rpm durante 15 min. Se tomaron 3 mL del sobrenadante y se procedió a cuantificar la concentración disuelta por espectrofotometría UV / Vis a una longitud de onda de 287 nm, interpolando en una curva de calibración preparada el mismo día. En caso de ser necesario, se realizó una dilución a las muestras.

8.6 Pruebas de control de calidad

A los productos seleccionados, se les realizaron pruebas de control de calidad piloto con cuatro unidades para cada uno, debido a las unidades limitadas que se tenían. Estas pruebas de control de calidad se realizaron conforme a la monografía de Mebendazol, Suspensión Oral de la FEUM edición 13.

8.6.1 Aspecto

Se agitaron manualmente por 30 s, los cuatro envases de cada uno de los productos evaluados, se vaciaron en probetas de 50 mL, limpias y secas, y se observó a la luz inmediatamente.

Criterio de aceptación: el contenido se vacía con fluidez, es una suspensión homogénea, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas. Después de 24 h de reposo, puede presentar ligera sedimentación que al agitarse resuspende.

8.6.2 Variación de volumen

Se tomaron los cuatro envases, se agitaron previamente por 30 s y se vertió el contenido de cada envase, en probetas de 50 mL, limpias y secas, evitando la formación de burbujas y permitiendo el escurrimiento durante un tiempo máximo de 30 min.

Criterio de aceptación: *el promedio de los envases no es menor a lo declarado en el marbete y el volumen de ningún contenedor es menor al 95 % de lo declarado.*

8.6.3 pH

Se seleccionaron dos envases de cada uno de los productos evaluados, se agitaron previamente por 30 s, y se vertió el contenido en vasos de precipitados de 50 mL. Se midió el pH de cada muestra con un potenciómetro previamente calibrado.

Criterio de aceptación: *Entre 6.0 y 7.0. La diferencia entre muestras no deberá ser mayor a 0.05 unidades de pH.*

8.6.4 Densidad relativa

La densidad relativa de cada producto bajo estudio se realizó a temperatura ambiente. Primeramente, se determinó el peso de un picnómetro vacío y posteriormente con agua desgasificada a temperatura ambiente. Por último, se pesó el picnómetro con cada una de las suspensiones, manteniendo la misma temperatura, por triplicado. La densidad relativa se calculó con la siguiente fórmula:

$$\rho_{suspensión} = \frac{(\text{masa del picnómetro con suspensión} - \text{masa del picnómetro vacío})}{(\text{masa del picnómetro con agua} - \text{masa del picnómetro vacío})}$$

8.6.5 Valoración

En primer lugar, se realizó la valoración para MBZ, en la suspensión, de acuerdo a lo especificado en la FEUM edición 13. La metodología fue la siguiente.

- *Solución de ácido fórmico al 10 % (v/v)*

Se prepararon 250 mL de esta solución, se tomaron 25 mL de ácido fórmico al 96% y se le agregaron 225 mL de agua destilada previamente medidos.

- *Solución de HCl 1 N : solución de ácido fórmico al 10 % (v / v) (4:50)*

Se tomó una alícuota de 8.5 mL de HCl concentrado, se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL conteniendo 30 mL de agua destilada y se llevó a la marca del aforo con agua destilada. De esta solución se tomó una alícuota de 4 mL y se

colocó en un vaso de precipitados de 250 mL, y en seguida, se agregaron 50 mL de la solución de ácido fórmico al 10 % (v/v).

- *Preparación de la sustancia de referencia*

Se pesaron 10 mg de la sustancia de referencia de MBZ, y se colocaron a un matraz volumétrico de 50 mL. Se agregaron 45 mL de cloroformo, 3.5 mL de isopropanol y 0.1 mL de la solución de ácido fórmico al 10 % (v/v). Se agitó manualmente para solubilizar el MBZ y después se llevó a la marca del aforo con isopropanol. Se tomó una alícuota de 5 mL de esta solución, y se traspasó a un matraz volumétrico de 200 mL, se llevó a la marca del aforo con isopropanol y se mezcló.

- *Preparación de la muestra*

Se agitó la suspensión por 30 s manualmente, y con base en su densidad, se pesó el equivalente de 100 mg de MBZ y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL. Se agregaron 50 mL de la solución de ácido fórmico al 10 % (v / v) y se procedió a calentarlo en un baño de agua a 50 °C durante 15 min. Se dejó atemperar y se llevó a la marca del aforo con agua destilada. Se tomó una alícuota de 10 mL de esta solución y se colocó en un embudo de separación agregándole 50 mL de cloroformo y 50 mL de agua destilada, se agitó durante 2 min y se dejó separar las fases. La capa orgánica, se transfirió a un segundo embudo de separación, y a la capa acuosa, se le realizaron dos lavados de 10 mL cada uno con cloroformo, y se reunieron estos lavados clorofórmicos en el segundo embudo de separación, y se agitó nuevamente por 2 min y se dejaron separar las fases. La capa orgánica se lavó con la solución de HCl 1 N : solución de ácido fórmico al 10 % (v/v) (4:50), posteriormente, se transfirió la capa orgánica a un matraz volumétrico de 100 mL y a la capa acuosa se le realizaron dos lavados con cloroformo de 10 mL cada uno y a la capa orgánica resultante, se reunió en el matraz volumétrico de 100 mL. Se llevó el matraz a la marca del aforo con isopropanol y de la solución resultante, se tomó una alícuota de 5 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL al cual se llevó a la marca del aforo con isopropanol.

- *Preparación del blanco*

En un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron 45 mL de cloroformo y 1 mL de la solución de ácido fórmico al 10 % (v/v). Se llevó a la marca del aforo con isopropanol y se mezcló. De esta solución se transfirió una alícuota de 5 mL a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó a la marca del aforo con isopropanol.

- *Procedimiento*

Se determinó la absorbancia por espectrofotometría UV / VIS de la muestra y la solución de la sustancia de referencia a una longitud de onda de 247 nm, a partir de los cuales, se calcularon los miligramos de MBZ en el volumen tomado de la muestra con la siguiente fórmula:

$$CD\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)$$

Dónde:

C: cantidad por mililitro de MBZ en la preparación de la referencia

D: Factor de dilución de la muestra

A_m: Absorbancia de la muestra

A_{ref}: Absorbancia de la referencia

Criterio de aceptación: *Contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de MBZ, indicado en el marbete.*

Debido a la alta variabilidad de los resultados del contenido de MBZ, se decidió modificar el método de la FEUM, para asegurar que el MBZ estuviera completamente solubilizado. La modificación consistió en utilizar el ácido fórmico al 96% para disolver la referencia y para el blanco, y para el caso de la muestra, se agregaron 40 mL de ácido fórmico al 96%, para su posterior calentamiento en baño de agua.

Considerando que cada valoración requería una gran cantidad de disolventes orgánicos, se decidió realizar la valoración empleando un método por HPLC, tomando como base lo reportado por Al-Kurdi et al., 1999.

Las condiciones cromatográficas fueron:

- Fase móvil: fosfato monobásico de potasio 0.05 M: metanol : acetonitrilo (5:3:2, v/v)
- Solución diluyente: fosfato monobásico de potasio 0.05 M : metanol : acetonitrilo (5:3:2, v/v)
- Velocidad de flujo: 1 mL/min
- Volumen de inyección: 20 μ L
- Longitud de onda: 247 nm
- Tiempo de corrida: 10 min

Metodología por HPLC:

Fase móvil: fosfato monobásico de potasio 0.05 M: metanol : acetonitrilo (5:3:2, v/v)

Se pesaron 3.4 g de fosfato monobásico de potasio, y se transfirieron a un matraz volumétrico de 500 mL, se agregaron 200 mL de agua destilada grado HPLC, se agitó y se llevó a la marca con agua destilada grado HPLC. Esta disolución se filtró a través de una membrana de nylon de 0.45 μ m.

Por separado, se filtraron 300 mL de metanol grado HPLC y 200 mL de acetonitrilo grado HPLC. Estas tres soluciones se juntaron en el orden indicado en un reservorio de 1 L y se llevó a un baño ultrasónico durante 40 min para su desgasificación.

Solución diluyente: fosfato monobásico de potasio 0.05 M: metanol : acetonitrilo (5:3:2, v/v)

Se pesaron 1.7 g de fosfato monobásico de potasio, y transfirieron a un matraz volumétrico de 250 mL, agregando 50 mL de agua destilada grado HPLC. La mezcla se agitó y se llevó al aforo con agua destilada grado HPLC. Esta disolución se filtró a través de una membrana de nylon de 0.45 μ m.

Por separado, se filtraron 150 mL de metanol grado HPLC y 100 mL de acetonitrilo grado HPLC. Estas tres soluciones se juntaron el orden indicado en un reservorio de 500 mL y se llevó a un baño ultrasónico durante 20 min para su desgasificación.

Ácido clorhídrico metanólico (HCl : MeOH) 0.1 N

En un matraz volumétrico de 1 L se agregaron 8 mL de agua destilada y seguidamente, 8.5 mL de HCl concentrado. Una vez que estuviera a temperatura ambiente, se llevó a la marca del aforo con metanol.

Preparación de la sustancia de referencia

Se pesaron 25 mg de MBZ, y se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL, agregándole 50 mL de HCl : MeOH 0.1 N y se agitó manualmente para asegurar de que se disolviera por completo. Posteriormente, aforó con la misma solución. Se tomó una alícuota de 5 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con la solución diluyente.

Preparación de la muestra:

Previa agitación manual de la suspensión por 30 s, se pesó el equivalente de 100 mg de MBZ con base en la densidad de cada una. Se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se agregó 50 mL de HCl : MeOH 0.1 N y se colocó en un baño ultrasónico durante 10 min. Trascurrido el tiempo, se llevó al aforo con la misma solución. Posteriormente, se tomaron por triplicado, 10 mL de esta solución y se colocaron en tubos de ensaye para su centrifugación a 4,000 rpm durante 15 min. Una vez trascurrido el tiempo, se tomó una alícuota del sobrenadante de 1,250 μ L y se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 mL, finalmente se llevó a la marca del aforo con la solución diluyente.

- *Procedimiento*

Se inyectaron al cromatógrafo, por triplicado, volúmenes de 20 μ L de la preparación de referencia y de los productos bajo estudio, empleando una columna ZORBAX Eclipse XBD-18, 4.6 x 150 mm y una velocidad de flujo de 1 mL / min. Se registraron el área de cada uno de los picos y se calculó la cantidad de MBZ en porcentaje de cada una de las suspensiones comparándolas con la sustancia de referencia, mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ MBZ} = \left(\frac{\text{Área del pico registrado de la muestra}}{\bar{X} \text{ del área del pico registrado de la referencia}} \right) * 100$$

Para determinar la selectividad del método, se inyectó por triplicado y por separado, la fase móvil, la sustancia de referencia y los medicamentos A, B, C y D para demostrar que no existe interferencias por parte del medio, ni por ningún otro compuesto presente en las formulaciones (excipientes). Se compararon sus cromatogramas, tiempos de retención y alturas del pico.

8.7 Validación del método analítico para la cuantificación de MBZ en el medio de disolución

8.7.1 Validación con el fármaco

Preparación de HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS

En un matraz volumétrico de 1 L, se agregaron 200 mL de agua destilada, se transfirieron al matraz, 8.5 mL de HCl concentrado y se llevó al aforo con agua destilada. Seguidamente, se transfirió el HCl 0.1 N a un vaso de precipitados de 1 L, se colocó en una parrilla de agitación y se le colocó un agitador magnético. Se encendió la parrilla a una velocidad de 800 rpm y por separado se pesaron 10.0 g de LSS y se agregaron al HCl 0.1 N. Se dejó agitar por 20 min hasta que el LSS estuviera completamente solubilizado.

Preparación de la solución stock [100 µg / mL] y de trabajo [50 µg / mL] de MBZ en HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS

Se preparó una solución *stock* de MBZ de concentración 100 µg / mL, para ello se pesó 10 mg de la sustancia de referencia de MBZ y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, posteriormente se le adicionó 1 mL de ácido fórmico al 96%, y se agitó manualmente hasta que el MBZ estuvo completamente solubilizado. Después, se adicionó lentamente HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS hasta llegar a la marca del aforo. De esta solución, se tomaron 50 mL y se aforó a 100 mL con HCl 0.1 N al 1.0 % de LSS para una concentración de 50 µg / mL.

Curva de calibración de MBZ en HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS

El rango de la curva de calibración fue de 1 – 13 µg / mL. La curva se preparó por duplicado, de acuerdo con lo descrito en la tabla 6.

Tabla 6. Curva de calibración del MBZ en el medio de disolución

Punto de la curva	Volumen de alícuota de la solución de trabajo (µL)	Volumen final (mL)	Concentración final [MBZ] (µg / mL)
C6	2 600	10	13
C5	2 000	10	10
C4	1 500	10	7.5
C3	1 000	10	5.0
C2	500	10	2.5
C1*	1 000	10	1.0

C1* se tomó la alícuota del punto C5 para hacer una dilución 1:10

Con respecto a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013, los parámetros a evaluar para la validación con el fármaco fueron:

→ Linealidad

Se preparó la curva de calibración por duplicado. Las muestras se leyeron al espectrofotómetro a una longitud de onda de 287 nm. Se calculó el coeficiente de correlación (r), pendiente (m) y ordenada al origen (b). El error relativo debido a la regresión (ERR), se calculó usando 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 (error estándar) de la regresión

\bar{y} : promedio de la respuesta

x: concentración

y: respuesta

n - 2: grados de libertad

Criterio de aceptación: $r \geq 0.99$ y $\%ERR < 2.0 \%$ y $\%CV < 2.0 \%$.

→ Precisión

Para evaluar la precisión, se determinó el factor respuesta, dividiendo la absorbancia obtenida en cada uno de los puntos de la curva, entre la concentración nominal correspondiente. A partir de estos datos, se calculó el coeficiente de variación del factor respuesta (% CV).

Criterio de aceptación: *el coeficiente de variación del factor respuesta (% CV) debe ser ≤ 2*

→ Estabilidad de la muestra

La estabilidad de la muestra se evaluó a temperatura ambiente. Se preparó la concentración más alta de la curva de calibración, y se analizó inmediatamente y a los 30, 60, 90 y 120 min. Se comparó la respuesta inicial de absorbancia contra la respuesta obtenida a cada uno de los tiempos.

Criterio de aceptación: *la diferencia absoluta del porcentaje cuantificado entre el análisis inicial y final debe ser $\leq 3.0 \%$* .

→ Influencia del filtro

Para determinar que el filtro era inerte, se preparó una solución de 13 $\mu\text{g} / \text{mL}$ y se tomaron seis alícuotas de 5 mL depositándolas en tubos de ensaye limpios y secos. Las muestras se filtraron con ayuda de una jeringa adaptada con una cánula y un acrodisco de nylon de 0.45 μm . Este procedimiento se repitió seis veces y se determinó la absorbancia promedio de las seis muestras filtradas y de la solución sin filtrar en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 287 nm, empleando como blanco HCl 0.1 N al 1.0 % de LSS.

Criterio de aceptación: *la diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser ≤ 2.0 %.*

8.7.2 Validación con el medicamento

Preparación de la solución stock [100 μg / mL] y de trabajo [50 μg / mL] del medicamento en HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS

A cada uno de los medicamentos seleccionados, se les agitó durante 30 s manualmente. Con base en su densidad, se pesó el equivalente a 10 mg de MBZ el cual se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL. Se adicionó 1 mL de ácido fórmico al 96 % y se agitó. Se añadieron lentamente 50 mL de HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS y se sonicó durante 30 min, se dejó atemperar y se llevó a la marca del aforo con el mismo medio tratando de generar la mínima cantidad de burbujas. De la solución obtenida, se filtraron 60 mL con ayuda de una jeringa adaptada con una cánula y un acrodisco de nylon de 0.45 μm y de estos 60 mL, se tomaron 50 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL, y se llevó a la marca del aforo con HCl 0.1 N al 1.0 % de LSS para obtener la solución de trabajo de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Para la validación con el medicamento, se siguió lo indicado en la NOM-177-SSA1-2013, y los parámetros a evaluar fueron:

→ Linealidad

Se prepararon 3 curvas de calibración de acuerdo con lo descrito en la tabla 6 empleando para ello la solución de trabajo de 50 μg / mL de cada medicamento. Se calculó el coeficiente de correlación (r), pendiente (m) y ordenada al origen (b), así como también, el error relativo debido a la regresión (ERR).

Criterio de aceptación: $r \geq 0.99$ y $ERR < 3.0$ %.

→ Exactitud

Se determinó en cada una de las concentraciones de la curva promedio, calculando el promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Recuperación} = \left(\frac{\text{Concentración nominal} - \text{Concentración recuperada}}{\text{Concentración nominal}} \right) \times 100$$

Criterio de aceptación: *el porcentaje de recuperación no debe de variar en más del 3.0 % con respecto a la cantidad nominal en cada punto.*

→ Repetibilidad

A partir de los datos de exactitud, se calculó la media (\bar{X}), desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (% CV), para cada concentración de la curva.

Criterio de aceptación: *El coeficiente de variación (% CV) global deberá ser ≤ 3.0 %*

→ Selectividad

Para demostrar que el método analítico es selectivo para la cuantificación de MBZ, se realizó la técnica de estándar adicionado. Para ello, se prepararon soluciones de trabajo del producto A y de la sustancia de referencia del MBZ y a partir de estas soluciones de trabajo, se prepararon tres muestras de 5 μg / mL del producto A y 3 muestras de la sustancia de referencia de MBZ, siguiendo la metodología de la tabla 6. A partir de estas soluciones de trabajo, se prepararon tres muestras tomando 1 mL de la solución de trabajo del producto A y 1 mL de la solución de trabajo del fármaco y se mezclaron en un matraz volumétrico de 10 mL llevando a la marca del aforo con HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS para tener una concentración final de 10 μg / mL. Las muestras se leyeron al espectrofotómetro a 287 nm interpolando en una curva de calibración preparada el mismo día.

Criterio de aceptación: *se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.*

8.8 Estudio de perfil de disolución de productos comerciales conteniendo MBZ en suspensión

Los estudios se llevaron a cabo empleando dos aparatos de disolución, el aparato 2 y el aparato 4. A continuación se describe la metodología empleada en cada uno de ellos.

8.8.1 Estudio de disolución empleando el aparato 2

8.8.1.1 Evaluación del sitio de colocación de la muestra

Para este estudio se seleccionó el producto de referencia. La metodología fue la siguiente: se agitó la suspensión durante 30 s, y con base en su densidad, se pesó el equivalente a 100 mg en jeringas de plástico de 5 mL previamente pesadas. La muestra se colocó en tres diferentes zonas del vaso de disolución: en la zona inferior, en la zona media y en la superficie del medio de disolución. La muestra se colocó a través de la tapa de los vasos del disolutor.

Para colocar la muestra en la zona inferior del vaso, se tomó la cantidad de MBZ en jeringas de plástico unidas a una cánula de plástico y a la punta de una micropipeta previamente pesadas, dejándolas fluir por una orilla, procurando que la punta de la micropipeta no tocara el fondo ni la pared del vaso (Sánchez, Luz, 2022)

Para la colocación de la muestra en la zona media del vaso, la jeringa se unió a la cánula de plástico, y se depositó la muestra de manera tal que no tocara la paleta de agitación, ni la pared del vaso.

Para la colocación en la superficie del medio de disolución, se depositó la muestra exactamente por encima del medio de disolución, teniendo especial cuidado de que la punta de la jeringa no tocara el medio de disolución.

Una vez que se depositó la muestra, se pesó la jeringa para determinar la cantidad de MBZ depositada. En los tres casos, se tomó una muestra de 5 mL a los 60 min, y se filtró a través de un acrodisco de nylon de 0.45 μm , para después tomar una alícuota de 1 mL y realizar una dilución 1:10. Las muestras se analizaron por UV/Vis y los valores se interpolaron en una curva de calibración preparada el mismo día.

Se escogió la zona que presentó el coeficiente de variación más bajo

8.8.1.2 Velocidad de introducción de la muestra

Al tratarse de una forma farmacéutica líquida, una de las principales variables a considerar fue la velocidad en la que el analista introduce la muestra en el vaso del disolutor, por lo que se evaluó que el tiempo requerido para colocar la suspensión

al momento de iniciar la prueba de disolución. Para evaluar esta variable, se depositó por triplicado una muestra equivalente a 100 mg de MBZ de una manera rápida (5 mL en menos de 1 s) y de una manera controlada o más lenta (5 mL en 5 s).

Se observaron visualmente las diferencias obtenidas con ambos procedimientos y se tomó una alícuota a los 60 min la cual se analizó espectrofotométricamente interpolando el valor de respuesta en una curva de calibración preparada el mismo día. Se escogió la velocidad de inyección que presentó el coeficiente de variación más bajo.

8.8.1.3 Velocidad de agitación

Se evaluó la velocidad de agitación a 25 y 50 rpm, que son las velocidades recomendadas para las suspensiones (Soares et al, 2022). Se seleccionó la velocidad en la que la liberación de MBZ fue mayor.

8.8.1.4 Estudios de perfil de disolución de los productos comerciales

Para cada perfil de disolución, se utilizaron tres envases de cada uno de los productos bajo estudio. En un matraz Erlenmeyer de 200 mL, se colocaron volúmenes iguales (30 mL) de las muestras para formar un *pool*, se colocó un agitador magnético, de manera que el agitador tuviera la mayor superficie de contacto y una mejor homogenización de las muestras. Se agitó durante 10 min a 100 rpm en una parrilla de agitación. Transcurrido este tiempo, se pesó el equivalente a 100 mg de MBZ en una jeringa de plástico de 5 mL previamente pesada.

Para el estudio de disolución en Aparato 2, paletas, se utilizaron 900 mL de HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS a 37 ± 0.5 °C a una velocidad de agitación de 50 rpm, con una colocación rápida de la muestra en la superficie del medio. La forma de muestreo fue con una jeringa unida a una cánula de plástico, tomando 5 mL de muestra y filtrando a través de un acrodisco de 0.45 μm , sin reposición de medio. Los tiempos de muestreo fueron 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min.

Las muestras se diluyeron 1:10 con el medio de disolución y se analizaron espectrofotométricamente a 287 nm. La respuesta obtenida se interpoló en una curva de calibración preparada el mismo día en el que se llevó a cabo el estudio.

8.8.2 Estudio de disolución empleando el Aparato 4

En todos los estudios, se usaron las celdas de 22.6 mm conteniendo una perla de 5 mm de diámetro.

Las variables evaluadas fueron las siguientes: velocidad de flujo y colocación de las perlas en las celdas.

8.8.2.1 Velocidad de flujo

Las velocidades de flujo evaluadas fueron 8 mL / min y 16 mL / min. Se escogió la velocidad que en la que el porcentaje de MBZ disuelto a los 90 min fue mayor.

8.8.2.2 Colocación de perlas de vidrio

Las perlas de vidrio utilizadas fueron de 1 mm de diámetro para tener condiciones de un flujo laminar. Se evaluaron diferentes acomodos de perlas, y se escogió el que presentó el coeficiente de variación más bajo y el porcentaje disuelto de MBZ más alto. Las condiciones evaluadas fueron las siguientes :

- a) 15 g de perlas en las que se homogeneizaron 20 mg de suspensión
- b) Tipo sándwich: Perlas 10 g - suspensión 20 mg - Perlas 5 g
- c) Tipo sándwich: Perlas 3 g – suspensión 20 mg - Perlas 3 g
- d) Tipo sándwich: Perlas 2 g - suspensión 20 mg - Perlas 2g
- e) 3 g de perlas y. 20 mg de suspensión
- f) Flujo turbulento: sin perlas y 20 mg de suspensión

8.8.2.3 Estudio de perfil de disolución

Para los productos A, B y C, se utilizaron doce envases de cada uno, a excepción del producto D, que solamente se evaluó un *pool* de tres envases. Las condiciones bajo las cuales se llevaron a cabo los perfiles de disolución fueron: celdas de 22.6 mm de diámetro, una velocidad de flujo de 16 mL / min con un acomodo de perlas

tipo sándwich (Perlas 3 g - suspensión 20 mg - Perlas 3 g). El medio de disolución fue HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS a 37 ± 0.5 °C y se utilizó una configuración abierta (*open loop*).

Para el estudio, se colocaron las perlas de vidrio en la celda y con base en la densidad de cada suspensión, se tomó el equivalente a 20 mg de MBZ (Siewert et al., 2003), y se adicionó sobre las perlas. Se montó el cabezal del filtro y se fijaron las piezas mediante un dispositivo que las sujetara. Se tomaron muestras a los 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min.

Las muestras se diluyeron y se analizaron espectrofotométricamente a 287 nm. La respuesta obtenida se interpoló en una curva de calibración preparada el mismo día en el que se llevó a cabo el estudio.

9. Resultados y discusión

9.1 Solubilidad

En la tabla 7 se presentan los resultados de solubilidad del MBZ en los medios seleccionados. Se puede observar que el medio de HCl 0.1 N, la solubilidad fue muy baja y se incrementa conforme se aumenta al porcentaje de LSS. Dado que la dosis de MBZ a ser utilizada en el estudio era de 100 mg con un volumen de medio de 900 mL, la concentración final en el medio sería 111.11 $\mu\text{g} / \text{mL}$.

Tomando como base estos cálculos, se seleccionó como medio el HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS, ya que bajo estas condiciones el estudio se llevaría a cabo en condiciones *sink*. Para el presente trabajo, se consideran condiciones *sink* aquellas en las que la solubilidad del fármaco es al menos 3 veces mayor que la concentración en el medio de disolución. (Garbuio et al., 2014; Liu et al., 2013).

Tabla 7. Solubilidad de MBZ en los diferentes medios evaluados ($\mu\text{g} / \text{mL}$)

HCl 0.1 N	HCl 0.1 N + 0.5 % LSS	HCl 0.1 N + 1.0 % de LSS
79.76	209.05	488.64

9.2 Control de calidad

En la tabla 8 se presentan los resultados de control de calidad de los productos bajo estudio. En el anexo 1, se presentan los resultados gráficos obtenidos de los productos estudiados.

Tabla 8. Parámetros de control de calidad de los cuatro productos evaluados.
Aspecto, Densidad, Variación de volumen y pH.

Producto	Aspecto	Densidad a 25° C (g/mL)	Variación de volumen		pH	Diferencia de pH	Dictamen
			Rango (mL)	Promedio ± DE (mL)			
A	Suspensión blanca homogénea, sin partículas extrañas. Se vacía con fluidez. Al agitarse forma burbujas y a las 24 h no hay sedimentación, ni separación de fases.	1.1239	30.0 – 31.0	30.5 ± 0.6	5.63 5.64	0.01	No cumple
B	Suspensión de color amarillo, sin partículas extrañas. Se vacía con fluidez. A las 24 h no hay sedimentación, pero si una ligera separación de fases. Se resuspende fácilmente	1.1391	30.0 – 33.0	31.5 ± 1.3	5.32 5.55	0.23	No cumple
C	Suspensión de color rosa, con presencia de partículas extrañas esféricas de color blanco, se vacía con fluidez y presento ligera formación de burbujas después de si agitación. A las 24 h, no hay sedimentación, ni separación de fases. Las partículas extrañas se mantuvieron, pero no sedimentaron	1.0951	19.0 – 24.0	19.0 ± 3.6	5.16 4.92	0.24	No cumple
D	Suspensión de color rosa, con presencia de grumos, que no se vacía con fluidez, dejando grumos en el envase. No presentó burbujas después de su agitación. A las 24 h, presento ligera sedimentación y se observa una fase acuosa en la superficie. Los grumos no se disolvieron a pesar de la agitación para resuspenderlos	1.1672	29.0 – 30.0	29.5 ± 0.6	6.25 6.25	0.0	Cumple

Como se puede observar, las densidades de los productos fueron similares entre ellos. Para los productos B, C y D, se indica el porcentaje de azúcar en el marbete (27.5 %, 20.0 % y 33.33 %, respectivamente). Para el producto A, solo esta reportado que *“cada 5 mL contiene 500 mg de sacarosa”*.

En la prueba de aspecto, los productos A y B, cumplieron con la especificación mientras que los productos C y D, presentaron partículas extrañas que no se lograron homogenizar al momento de la agitación. Al no presentarse un sedimento estos 2 productos podrían clasificarse como suspensiones de tipo defloculadas

Con lo presentado en la tabla 8, los productos A, B y D, cumplen con la especificación de variación de volumen, ya que el volumen de ninguno de los envases evaluados fue menor al 95 % de lo declarado en el marbete. El producto C, no cumplió con la especificación, y resalta que los volúmenes evaluados corresponden a un 70 – 80 % de lo especificado en el marbete, por lo que se recomienda evaluar otro lote para corroborar estos resultados.

También, en la tabla 8 se presentan los valores de pH de los cuatro productos, mostrando que el producto D cumplió con la especificación. Para los demás productos, el valor de pH fue menor a lo establecido la actual especificación, siendo un rango de pH de entre 6.0 a 7.0. En la FEUM edición 11, el rango aceptado era entre 4.0 a 7.0, con una diferencia de pH de solo 0.05 unidades de pH. Al analizar los resultados, se encontró que, con esta especificación, el producto A cumpliría al tener una diferencia menor a 0.05 unidades de pH. Una de las principales razones por las que se controla el pH en una suspensión, es para ejercer una solubilidad del principio activo condicionando la estabilidad del medicamento (Vázquez-Blanco et al., 2018).

9.3 Valoración

Con la metodología descrita en la FEUM 13 edición, los resultados no fueron satisfactorios, ya que el contenido de MBZ fue mucho menor a lo indicado en el marbete (70 %), lo cual podría deberse a la baja concentración de ácido fórmico 10 % (v / v), lo cual no asegura una correcta solubilización del MBZ presente en la

muestra, por lo que se decidió utilizar el porcentaje recomendado en la USP, que es al 96 %. Con esta técnica, el contenido fue de 95.37 %, lo cual pone de manifiesto la importancia de utilizar el disolvente en la proporción adecuada. A pesar de que se logró una cuantificación más confiable, el método requiere del uso de un gran volumen de disolventes orgánicos para cada valoración, lo cual es costoso, por lo que se utilizó la metodología por HPLC publicada por Al-Kurdi et al., 1999 encontrando que el método puede ser confiable para la cuantificación de MBZ.

Para la selectividad del método analítico por HPLC, se demostró que no existe interferencia del medio ocupado para la fase móvil, además, se compararon los cromatogramas obtenidos, tanto para la sustancia de referencia como para los cuatro medicamentos, presentando un pico con un tiempo de retención de 6 min para el MBZ, asimismo, se observó otro pico con un tiempo de retención de 3 min, esto debido a un producto de degradación, estos resultados concuerdan con lo presentado por Al-Kurdi et al., 1999.

Los resultados promedio de valoración por HPLC se presentan en la tabla 9, mientras que los resultados individuales se presentan en el anexo 2, así como los resultados de dos lotes distintos del producto D. Para el caso del producto D, se encontró que este producto presentaba grumos en su envase, por lo que fue necesario agitarlos para homogenizarlos. Uno de los lotes presentaba grumos más grandes que el otro lote, por lo que se decidió agitarlo con ayuda de una barra magnética durante 10 min. Estos resultados muestran que para el producto D, la agitación juega un papel importante para su correcta homogenización, puesto que el MBZ queda atrapado en los grumos presentes en la suspensión, y al no agitarse correctamente, estos grumos impiden la liberación del mebendazol; la agitación magnética ayudo a romper los grumos para liberar al mebendazol, logrando un contenido del 96.02%, siendo el producto con el mayor contenido de MBZ . El producto C presentó un 84.6 % de contenido, siendo el producto con el contenido más bajo de los cuatro productos bajo estudio, siendo 84.6%, menor a lo indicado en la especificación de la monografía de Mebendazol, Suspensión Oral, que indica un 90% - 110%.

Tabla 9. Resultados de valoración de los cuatro productos bajo estudio empleando el método cromatográfico

Producto	% Contenido promedio	%CV	Dictamen
A	93.7	1.00	Cumple
B	90.5	0.24	Cumple
C	84.6	1.46	No cumple
D	96.02	1.68	Cumple

Con los datos presentados, se concluye que ningún producto bajo estudio pasó el control de calidad conforme a la monografía de Mebendazol, Suspensión Oral

9.4 Validación del método analítico para la cuantificación de MBZ en el medio de disolución.

9.4.1 Validación con el fármaco

En la figura 7, se presentan los espectros de absorción UV de MBZ a una concentración de 10 µg / mL. De acuerdo con lo reportado por García-Rodríguez et al., 2011, la absorbancia del MBZ en HCl 0.1 N es de 286.6 nm. Los resultados del barrido muestran una meseta entre 300 y 250 nm, por lo que se empleó la longitud de onda de 287 nm. En la figura 8 se presentan las curvas de calibración.

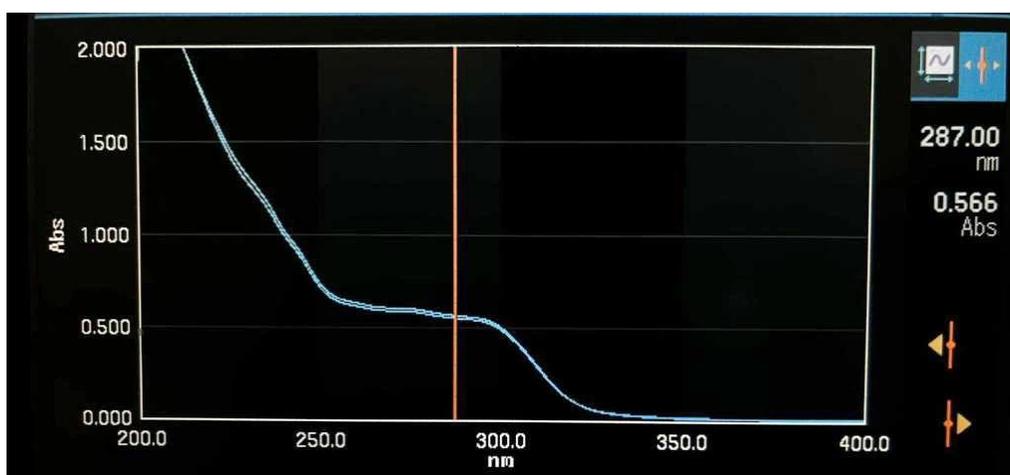


Figura 7. Barrido de absorbancia del MBZ empleando un espectrofotómetro UV / Vis.

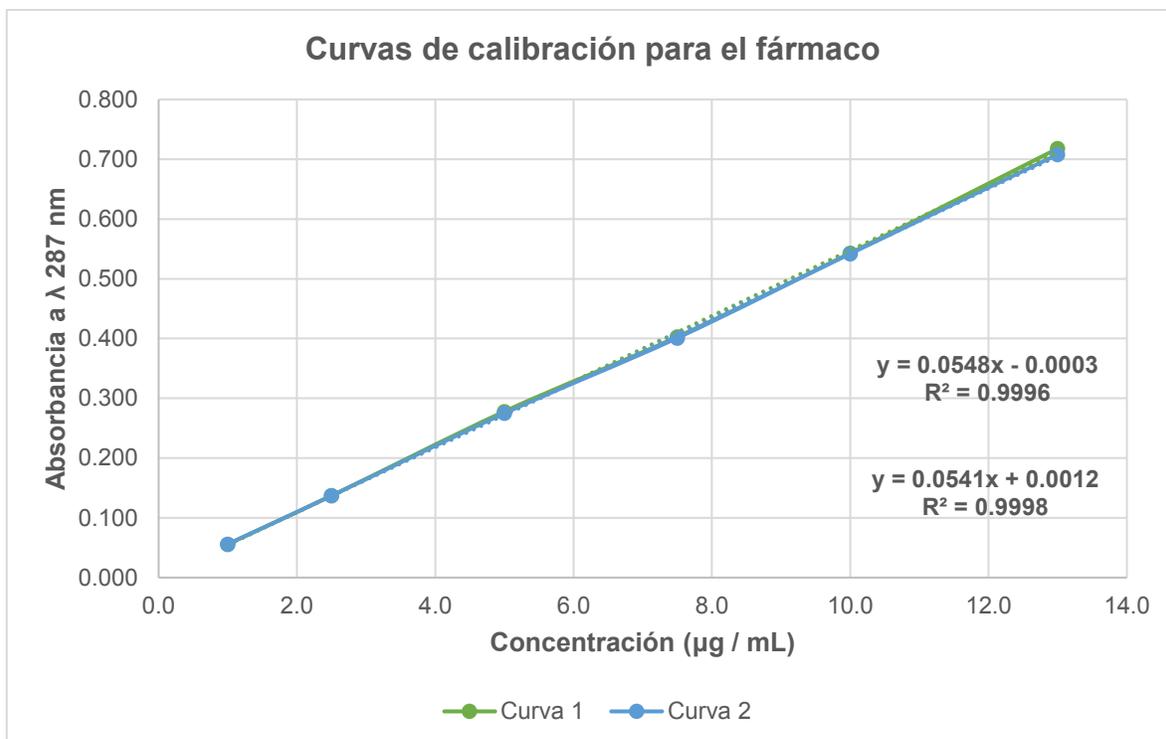


Figura 8. Curvas de calibración de MBZ en medio HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS

En la tabla 10, se presentan los resultados de la validación con el fármaco. Se puede observar que el método es lineal en el rango de concentración de 1 - 13 µg / mL, con valores de coeficiente de correlación (r) mayores a 0.99. El método fue preciso y exacto ya que el valor del error relativo de la regresión fue menor a 2.0 %, y el coeficiente de variación fue de 1.5 %. Los datos de estabilidad mostraron que se puede mantener en la mesa de trabajo durante 2 h. De igual forma se encontró que el filtro utilizado no interfiere en el análisis.

Tabla 10. Validación del método analítico para la cuantificación de mebendazol en HCL conteniendo 1% de LSS

	Parámetro	Criterio de aceptación	Curva 1	Curva 2
Linealidad	Coeficiente de correlación (r)	≥ 0.99	0.9998	0.9999
	Error relativo debido a la regresión	$< 2.0\%$	1.6%	1.1%
Precisión	%CV del Factor respuesta	$\leq 2.0\%$		1.5%
Estabilidad de la muestra	Diferencia del promedio del porcentaje inicial y final	$\leq 3.0\%$		0.5%
Influencia del filtro	Filtro de nylon de 0.45 μm	Fármaco retenido $\leq 2.0\%$		0.4%

9.4.2 Validación con el medicamento

En la figura 9 se muestra el espectro de barrido de una solución conteniendo 10 $\mu\text{g/mL}$ de MBZ del producto A, así como el espectro de la sustancia de referencia a la misma concentración. Se observa que la suspensión y el fármaco presentan la misma meseta entre 300 y 250 nm, por lo que se considera que los componentes de la suspensión no interfieren en el análisis del fármaco. Para confirmar la selectividad del método, se utilizó la técnica de estándar adicionado. Los resultados de la tabla 11 muestran que los excipientes no interfieren en la cuantificación del MBZ, al tener una respuesta más baja que el último punto de la curva de calibración.

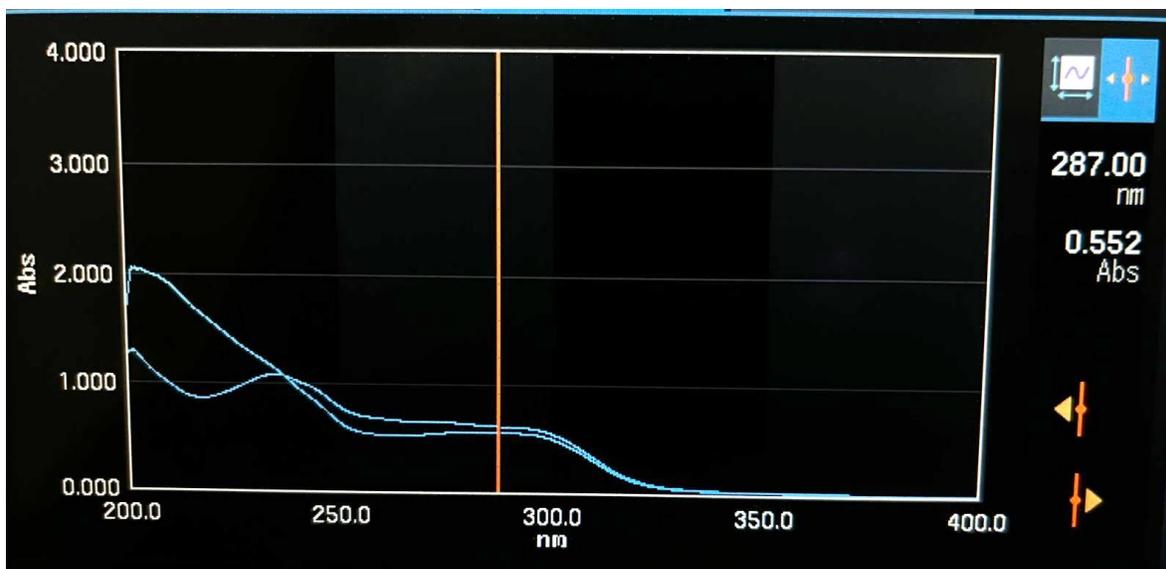


Figura 9. Barrido de absorbancia del producto A y de la sustancia de referencia empleando un espectrofotómetro UV / Vis

Tabla 11. Selectividad del producto A para el MBZ empleando la técnica de estándar adicionado.

Absorbancias de [5 µg/mL]		Absorbancias de [10 µg/mL] Fármaco + Medicamento	Conc. Recuperada de fármaco	% Fármaco recuperado promedio	FE-F
Fármaco	Medicamento	FEF - FE			
0.278	0.314	0.587	0.273	4.99	0.036
0.278	0.312	0.589	0.277	5.06	100.61
0.277	0.313	0.589	0.276	5.04	0.036

Dónde:

FEF-FE: diferencia de la absorbancia de 10 µg/mL con respecto a la de 5 µg/mL, (absorbancia correspondiente al fármaco).

FE-F: diferencia de la absorbancia del medicamento con respecto a la del fármaco (absorbancia de los excipientes).

En la figura 10 y la tabla 12 se presentan los resultados de la validación del producto A. Los resultados de validación de los productos B, C y D, así como las estabildades de los productos, se presentan en los anexos 3 y 4. Dado que todos los productos cumplieron las especificaciones de la NOM-177-SSA1-2013, el método se consideró confiable para llevar a cabo las pruebas de perfil de disolución.

Tabla 12. Parámetros de validación del método analítico con el producto A

Parámetro	Criterio de aceptación	Día 1			Día 2			
		1	2	3	1	2	3	
Linealidad	Coefficiente de correlación @	≥ 0.99	0.9999	0.9998	0.9998	0.9999	0.9998	0.9998
	Error relativo debido a la regresión (ERR)	< 3.0%	1.2	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0
Exactitud	Porcentaje de recuperación	< 3.0%	0.3, 0.2, 1.3, 1.7, 0.2, 0.2			0.2, 0.3, 0.9, 1.9, 0.7, 0.7		
Precisión	Repetibilidad: %CV del porcentaje recuperado	≤ 3.0%	0.1, 0.3, 0.1, 0.3, 0.2, 0.2			0.2, 0.4, 0.1, 0.2, 0.1, 1.3		

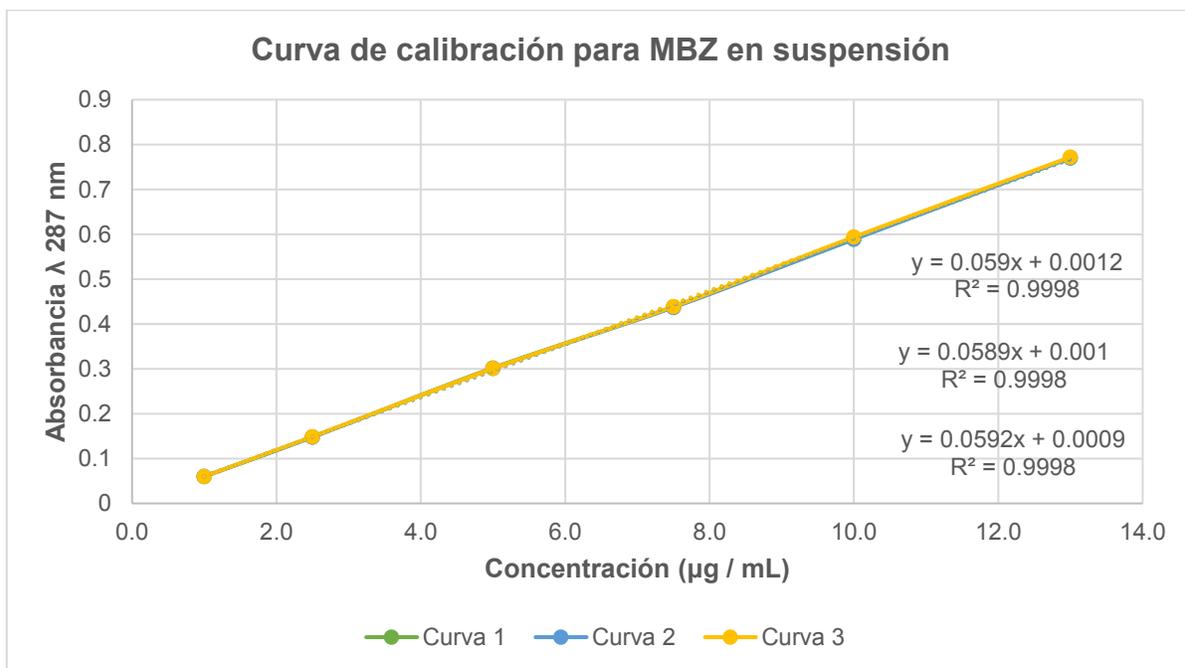


Figura 10. Curvas de calibración del MBZ presente en la suspensión usando HCl 0.1 N conteniendo 1.0% de LSS.

9.5 Estudios de disolución de productos comerciales conteniendo MBZ en suspensión

9.5.1 Estudio empleando el Aparato 2

9.5.1.1 Variables que influyen en la disolución

9.5.1.1.1 Zona de colocación de la muestra

En la FEUM 13 edición y en la USP se menciona que, para los estudios de disolución de suspensiones orales, es importante documentar el sitio de colocación de la muestra para que los resultados sean reproducibles. En la publicación de, Brown & Marques del 2014, se recomienda que la colocación de la muestra se realice de manera tal que la dispersión sea lo más rápida posible. Mencionan que, en la mayoría de los casos, la introducción se debe realizar con la paleta girando lentamente para permitir la dispersión del producto. Soares et al., 2022, indican que dado que, a la fecha, no se cuenta con una técnica estandarizada para la colocación de la muestra, esta debe estandarizarse, tomando en cuenta la reología y las propiedades fisicoquímicas de la suspensión. De acuerdo con los resultados descritos en la tabla 13, para la suspensión de MBZ el mejor lugar para la colocación de la muestra fue en la parte superior, ya que el coeficiente de variación fue menor.

Tabla 13. Coeficiente de variación del porcentaje disuelto de mebendazol a los 60 min para el producto A colocado en distintas zonas del vaso de disolución

Lugar de colocación	% CV
Parte superior	2.8
En medio del vaso	52.3
Parte inferior	45.4

9.5.1.1.2 Velocidad de introducción de la muestra

Dada la importancia de tomar en cuenta la velocidad a la que se introduce la muestra en el vaso del disolutor (Soares et al., 2022), para el presente trabajo, se evaluaron dos formas de introducción de la muestra, una súbita y otra de manera controlada. En la tabla 14 se presentan los resultados obtenidos y en el anexo 5, la

representación gráfica de la formación del *cake*. Se encontró que el método que presentó los mejores resultados, fue la rápida, ya que no se presentaron flóculos y la toma de la muestra fue más fácil. Al utilizar la velocidad moderada, se formó un *cake* en el fondo del vaso, produciendo valores de porcentaje disuelto variados. Este *cake* es característico en las suspensiones defloculadas, ya que las partículas presentes se van sedimentando y predominan las fuerzas de repulsión eléctricas que surgen de la interacción de la doble capa eléctrica que rodea las partículas, sobre las fuerzas de atracción (Sprakel & Moorthaemer, 2020). Cabe mencionar que este fenómeno se presentó con los cuatro productos bajo estudio, solo que, en algunos casos, el *cake* tardó más de 60 min para empezar a romperse, dando como resultado porcentajes bajos de MBZ y coeficientes de variación altos. Esta formación de flóculos se concentró principalmente en la parte superior de los vasos de disolución, y no permitieron la liberación del fármaco tal y como se observa en la figura 11. Los acrodiscos utilizados en esta prueba quedaron saturados de los flóculos, dando como desventaja tener que usar uno para cada tiempo de muestreo y para cada vaso.

Tabla 14. Porcentaje disuelto de MBZ a los 60 min con dos distintas velocidades de inyección

Velocidad de introducción	% Disuelto de MBZ
Rápida: menos de un segundo	101.0
Moderada: 5 mL en 5 seg	45.7



Figura 11. Formación de flóculos con la colocación lenta.

9.5.1.1.3 Velocidad de agitación

Soares et al., 2022 recomiendan para estudios de disolución de suspensiones, una velocidad de 50 rpm, sin embargo, si la viscosidad es baja, se puede utilizar una velocidad de agitación de 25 rpm. En el caso de seleccionar una velocidad de agitación mayor, esta debe estar fundamentada en la viscosidad y propiedades reológicas de la formulación. Con base en los resultados de densidad, en el presente trabajo se evaluaron 2 velocidades de agitación: 25 y 50 rpm. En la figura 12, se presentan los perfiles de disolución obtenidos para los productos A y B. Se puede apreciar que en el caso del producto A, la velocidad de agitación no tuvo impacto en la disolución, pero si para el producto B, con un mayor porcentaje disuelto al emplear la velocidad de 50 rpm, por lo que se decidió seleccionar esta velocidad para llevar a cabo los perfiles de disolución.

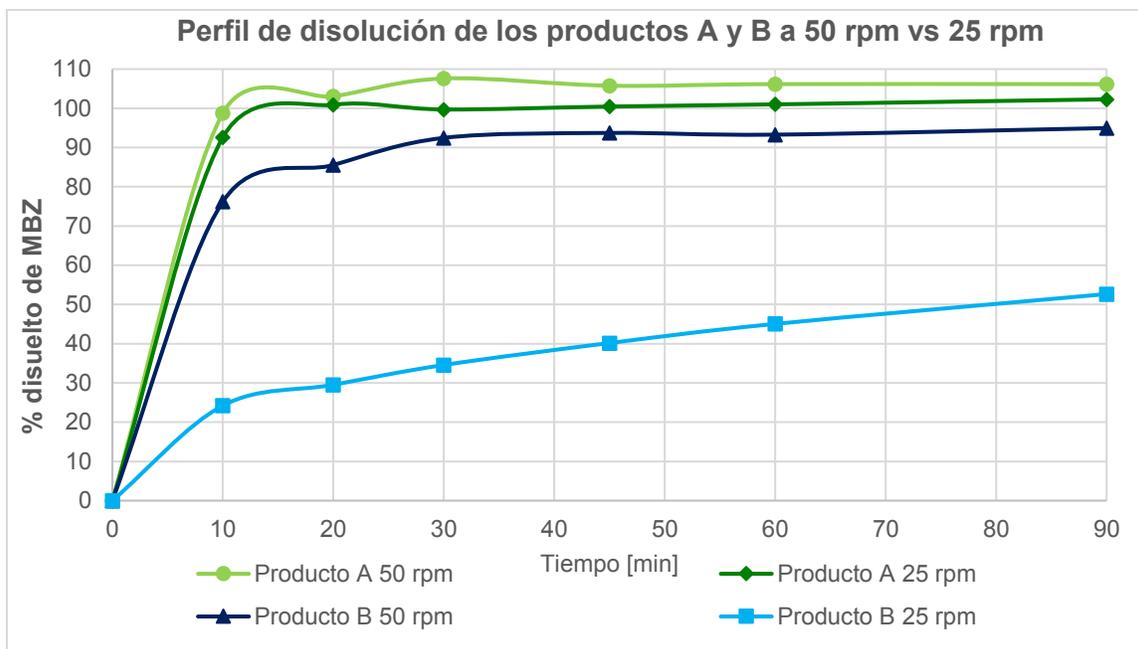


Figura 12. Comparación de los perfiles de disolución de los productos A y B a 25 y 50 rpm

9.5.1.1.4 Perfiles de disolución empleando el Aparato 2

Con base los resultados obtenidos, los perfiles de disolución se realizaron empleando 900 mL de HCL 0.1 N conteniendo 1 % de LSS a 50 rpm y colocando la muestra de manera rápida en la superficie del vaso. En la tabla 15 se presentan los resultados promedio del porcentaje de MBZ disuelto a los diferentes tiempos de muestreo, así como sus % CV. En el anexo 6 se presentan los resultados individuales obtenidos.

En la figura 13 se muestran los perfiles de disolución. Se puede observar los productos A, B y C mostraron ser de muy rápida disolución, ya que desde los primeros 10 min, se disolvió más del 85 % (94.8 %, 92.9 %, 87.5 %, respectivamente), mientras que el producto D, se disolvió en un 86% a los 20 min, por lo que se clasificaría como de rápida disolución. Considerando que el producto de referencia presentó una muy rápida disolución, no fue posible calcular el factor de similitud.

Los resultados mostraron que, a pesar de que la colocación rápida es más efectiva, ésta no permitió diferenciar la velocidad de liberación del fármaco entre productos, lo cual puede estar asociado a la rápida dispersión de la muestra. De acuerdo con los resultados publicados por Smith et al en 2021, el tamaño de partícula tiene un efecto directo en la disolución, y se debe considerar el impacto de la fuerza de cizallamiento en la disolución del principio activo. Sería importante realizar un estudio reológico de los productos, para evaluar el tipo de fluido que presenta la suspensión y así, tomar una mejor decisión en cuanto a la forma en que se debe de colocar.

Tabla 15. Valores promedio de porcentaje disuelto de los productos conteniendo MBZ en suspensión

Tiempo (min)	Productos							
	A		B		C		D	
	\bar{X}	% CV	\bar{X}	%CV	\bar{X}	% CV	\bar{X}	% CV
10	94.8	4.5	92.9	0.8	87.5	4.8	82.2	4.3
20	92.9	4.7	96.8	1.5	93.3	2.2	86.0	4.5
30	90.3	6.4	98.7	1.4	94.1	2.4	83.0	12.3
45	91.5	5.0	94.6	3.0	93.6	2.2	80.9	12.4
60	99.6	3.8	98.8	1.2	93.9	1.1	89.1	3.8
90	96.0	5.7	100.0	1.7	96.4	2.8	90.3	2.0
120	100.0	3.7	100.8	1.8	94.8	1.8	81.3	6.5

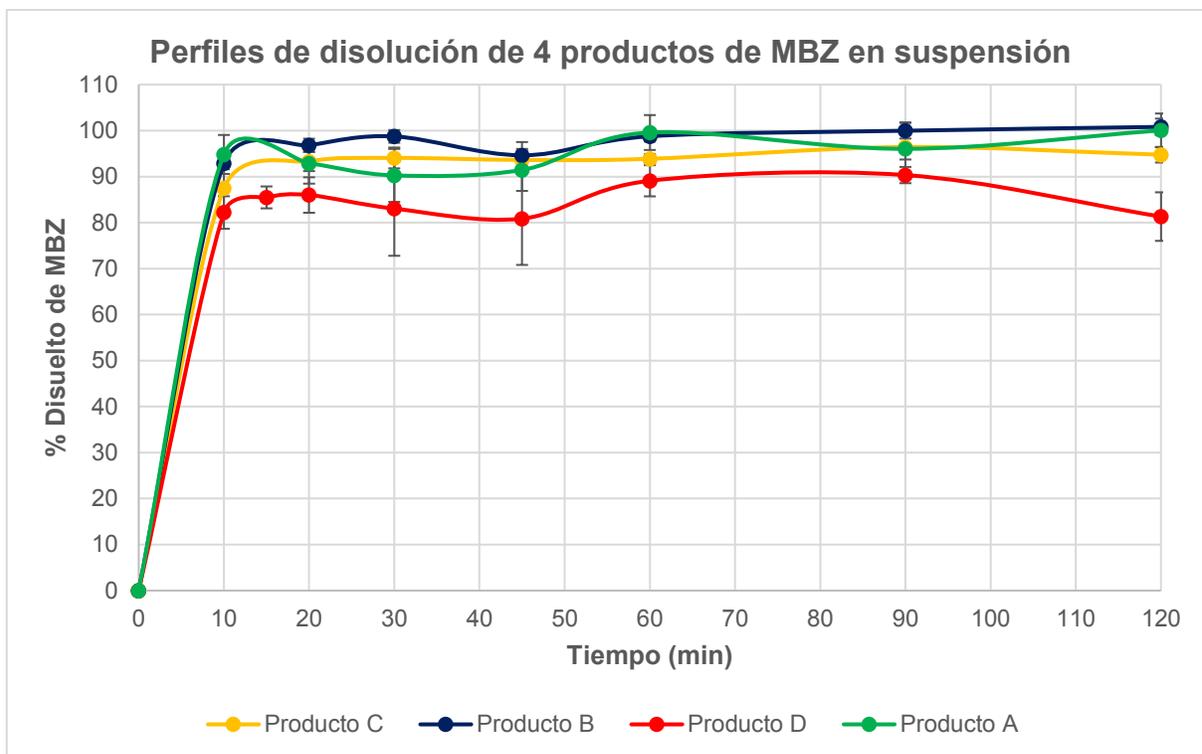


Figura 13. Perfiles de disolución de los productos conteniendo MBZ en suspensión utilizando el Aparato 2 (Dosis: 100 mg)

9.5.2 Estudio empleando el aparato 4

9.5.2.1 Variables que influyen en la velocidad de disolución

9.5.2.1.1 Velocidad de flujo

De acuerdo con un consenso entre las distintas farmacopeas, los flujos permitidos para utilizar en el aparato 4 son, 4, 8 y 16 mL / min. Con respecto a las suspensiones, las velocidades más utilizadas son 8 y 16 mL / min. Para los fármacos de clase II, se recomienda evaluar la velocidad de 8 mL / min (Hurtado y de la Peña et al., 2003; Medina et al., 2017).

En la tabla 16, se presentan los resultados del porcentaje disuelto de MBZ utilizando las velocidades de 8 mL / min y 16 mL / min empleando el producto de referencia (A). Para el estudio se seleccionó la velocidad de flujo de 16 mL / min, ya que la disolución fue más alta y el coeficiente de variación fue menor.

Tabla 16. Porcentaje disuelto de MBZ del producto A empleando velocidades de flujo de 8 y 16 mL / min

Tiempo	Flujo de 8 mL / min		Flujo de 16 mL / min	
	% Disuelto de MBZ	%CV	% Disuelto de MBZ	%CV
30	45.90	47.2	55.24	0.60
60	64.90	33.8	73.81	1.12
90	76.40	24.1	81.95	1.61

9.5.2.1.2 Colocación de las perlas de vidrio

En la tabla 17, se presentan los resultados de porcentaje disuelto después de colocar las perlas de vidrio en diferentes acomodados. Se puede observar que el patrón de perlas de tipo “sándwich” con 3 g de perlas, fue el más adecuado, ya el porcentaje disuelto fue más alto en un tiempo de 60 min y presentó el menor coeficiente de variación, lo cual podría estar relacionado a con esta disposición de las perlas, el fármaco se va liberando lentamente por difusión, permitiendo una mayor interacción con el medio de disolución. En la figura 14 se muestra el arreglo utilizado.

Tabla 17. Porcentaje disuelto de MBZ a los 60 min empleando diferentes acomodados de las perlas de vidrio.

Colocación de las perlas	% Disuelto de MBZ a los 60 min	% CV
15 g de perlas y adición de 20 mg de la suspensión	54.49	6.54
Tipo sándwich: 10 g de perlas - 20 mg de suspensión - 5 g de perlas	24.22	5.41
Tipo sándwich: 3 g de perlas- 20 mg de suspensión- 3 g de perlas 3 g	70.38	2.98
Tipo sándwich: 2g de Perlas - 20 mg de suspensión- 2g de perlas	66.07	7.24
3 g de perlas, 20 mg de suspensión	56.57	0.41
Sin perlas / Flujo turbulento	20.23	16.29

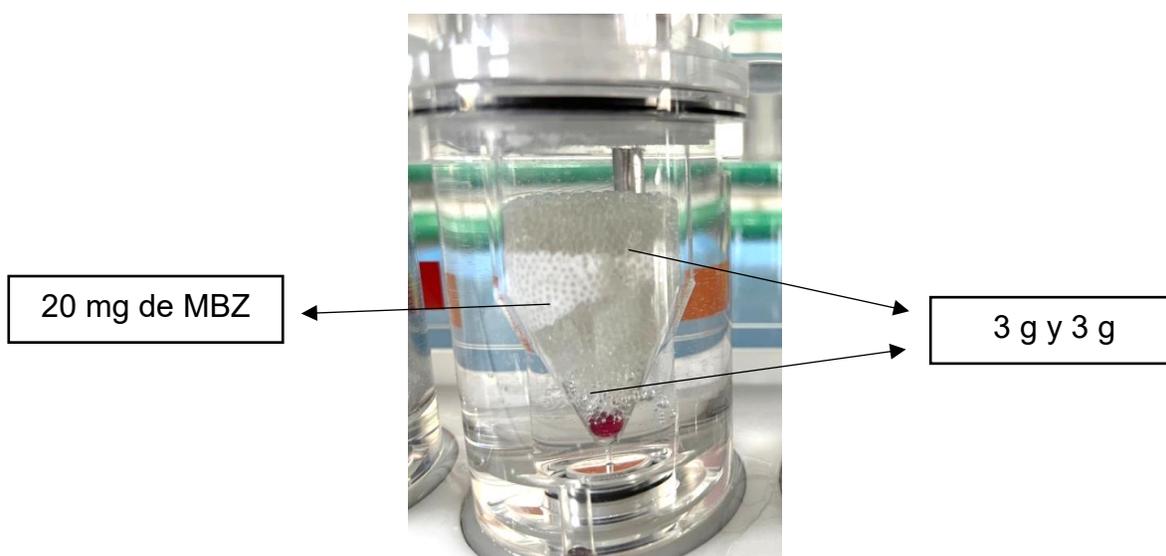


Figura 14. Fotografía del acomodo de perlas de tipo “sándwich”.

9.5.2.2 Perfiles de disolución del aparato 4

En la tabla 18 se muestran los resultados del porcentaje disuelto de MBZ a los distintos tiempos de muestreo, así como sus coeficientes de variación. La figura 15 muestra los perfiles de disolución obtenidos con el aparato 4. En ella se puede apreciar que este aparato permitió una mejor visualización de la liberación del MBZ de cada uno de los productos evaluados, siendo capaz de discriminar entre productos. En el caso del producto D, la liberación fue muy rápida, en los demás productos la mayor proporción de MBZ se disolvió a los 10 min. Con relación a la variabilidad, se encontró que los productos B y C presentaron coeficientes de variación altos. Sería recomendable emplear un *pool* de los productos con el fin de visualizar si con ello disminuye la variabilidad. La figura 16 muestra los valores de perfil de disolución diferencial, en la que se puede observar que los productos A y C presentan un perfil similar, mientras que el producto B presenta perfil mucho más bajo. Sería conveniente realizar estudios con otros lotes con el fin de visualizar el comportamiento de los productos. El uso del aparato 4 en sistema cerrado, es también una opción que hay que considerar.

Tabla 18. Porcentaje disuelto promedio de los productos conteniendo MBZ en suspensión empleando el aparato 4

Tiempo (min)	Productos							
	A		B		C		D	
	\bar{X}	% CV						
10	28.9	7.3	11.1	57.0	28.3	17.4	47.8	11.1
20	40.5	7.8	20.9	52.1	48.9	14.8	74.8	6.2
30	49.6	7.5	28.8	47.4	61.8	12.1	83.3	6.3
45	59.7	7.2	38.8	39.9	75.6	8.5	86.6	7.0
60	67.2	7.2	47.1	33.7	83.7	5.6	86.6	7.0
90	77.4	7.5	60.8	25.4	91.3	3.9	86.6	7.0
120	84.4	7.8	70.2	22.1	95.4	4.8	86.6	7.0

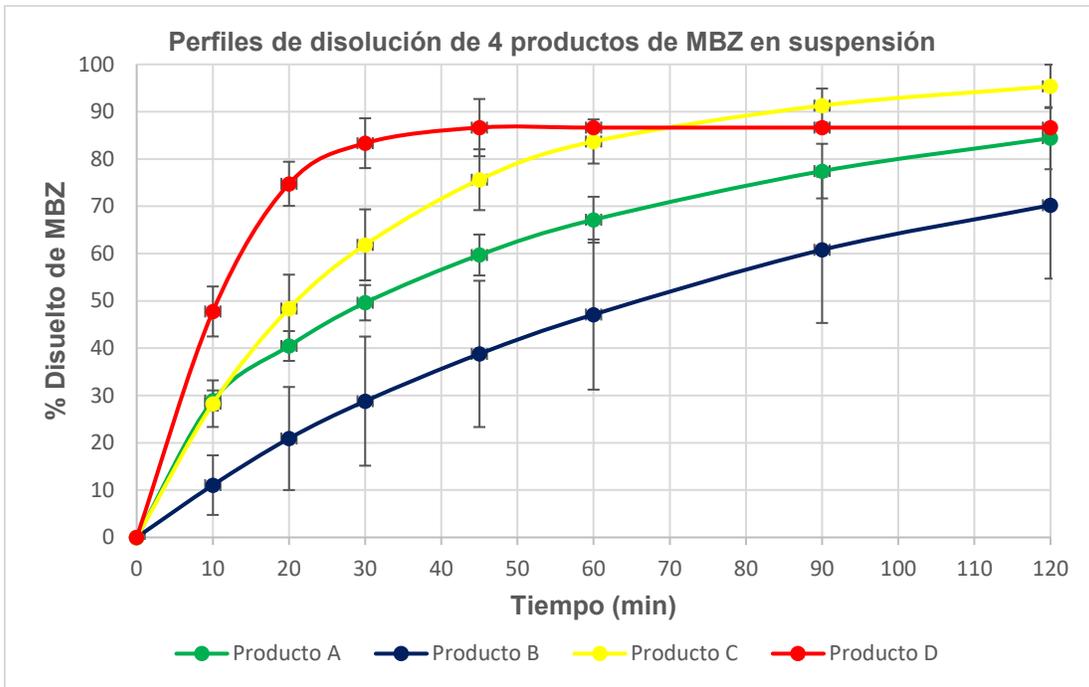


Figura 15. Perfiles de disolución de los productos conteniendo MBZ en suspensión utilizando el Aparato 4 (20 mg)

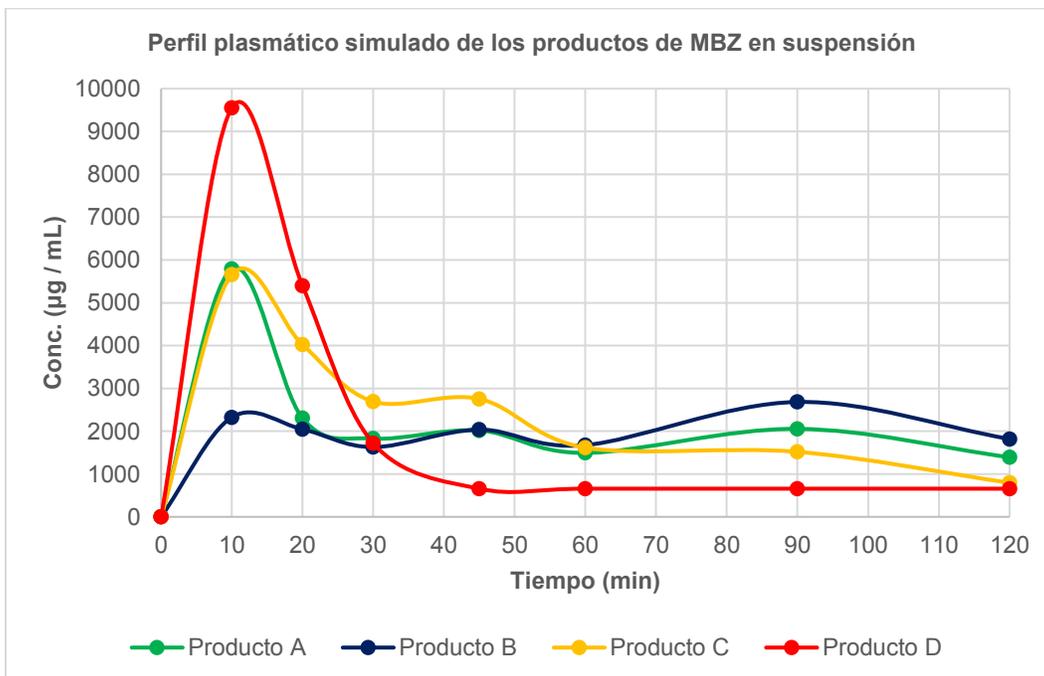


Figura 16. Perfiles de disolución diferencial de los productos evaluados conteniendo MBZ en suspensión utilizando el Aparato 4 (20 mg).

10 Conclusiones

- El método analítico empleado para la cuantificación de MBZ utilizando como medio HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS, cumplió con las especificaciones establecidas por la NOM-177-SSA1-2013, al ser lineal, preciso y exacto.
- Las muestras pueden mantenerse hasta 2 h a temperatura ambiente sin que sufran degradación.
- El método propuesto empleando el aparato 2, a una velocidad de 50 rpm y velocidad rápida de introducción de la muestra, no fue capaz de discriminar entre los diferentes productos.
- El aparato 4 fue capaz de discriminar entre lotes de distintos productos y se considera más adecuado para llevar a cabo los estudios de perfil de disolución de suspensiones.

11 Perspectivas

- Validar el método analítico por HPLC para que pueda ser utilizado como método alternativo para la valoración de MBZ en suspensión
- Evaluar el impacto de la velocidad de colocación de la muestra en los resultados de disolución.
- Realizar un estudio *in vivo* para observar si los resultados de disolución en el aparato 2 y 4, se relacionan con el comportamiento *in vitro* del MBZ en suspensión.

12 Referencias

- Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles. Revisado el 06 de noviembre del 2023.
- Al-Fatlawi, M. A. A., Neama, A. A., & Mansour, K. A. (s/f). *Dynamics of some anthelmintic on internal parasites in camels: Review Phylogenetic tree analysis of FMDV (strain A&O) during outbreak in iraq View project Clinical, Molecular, Histopathology and Phylogeny Study of Rabies Infection in cattle of Iraq View project*. <https://www.researchgate.net/publication/340549035>
- Alfonso-Cristancho, R., Andia, T., Barbosa, T., & Watanabe, J. H. (2015). Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. En *Applied Health Economics and Health Policy* (Vol. 13, pp. 5–11). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0146-1>
- Al-Karmalawy, A. A., & Khattab, M. (2020). Molecular modelling of mebendazole polymorphs as a potential colchicine binding site inhibitor. *New Journal of Chemistry*, 44(33), 13990–13996. <https://doi.org/10.1039/d0nj02844d>
- Al-Kurdi, Z., Al-Jallad, T., Badwan, A., & Jaber, A. M. Y. (1999). High performance liquid chromatography method for determination of methyl-5-benzoyl-2-benzimidazole carbamate (mebendazole) and its main degradation product in pharmaceutical dosage forms. *Talanta*, 50(5), 1089–1097. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(99\)00212-X](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(99)00212-X)
- Azarmi S, Roa W, Löbenberg R. (2007). Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *Int. J. Pharm.*;328(1),12-21
- Baena, Y., & Ponce D'León, L. F. (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 37(1), 18–32.

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182008000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Bai, R. Y., Staedtke, V., Wanjiku, T., Rudek, M. A., Joshi, A., Gallia, G. L., & Riggins, G. J. (2015). Brain penetration and efficacy of different mebendazole polymorphs in a mouse brain tumor model. *Clinical Cancer Research*, 21(15), 3462–3470. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2681>

Brown, C. K., Friedel, H. D., Barker, A. R., Buhse, L. F., Keitel, S., Cecil, T. L., Kraemer, J., Morris, J. M., Reppas, C., Stickelmeyer, M. P., Yomota, C., & Shah, V. P. (2011). FIP/AAPS joint workshop report: dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech*, 12(2), 782–794. <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9634-x>

Brown, W., Marques, M. (2014). Dissolution Technologies. Question and Answer Section - November 2014. Revisado el 06 de noviembre del 2023

Calvo, N. L., Kaufman, T. S., & Maggio, R. M. (2016). Mebendazole crystal forms in tablet formulations. An ATR-FTIR/chemometrics approach to polymorph assignment. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 122, 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.01.035>

Capítulo 711. Dissolution (2021). In United States Pharmacopeia Convention Committee of Revision (Ed.), United States Pharmacopeia – National Formulary (43rd ed.). United States Pharmacopeial Convention.

Cardone, Mario J. (1983) “Detection and Determination of Error in Analytical Methodology. Part 11. Corrections for Corrigible Systematic Error in the Course of Real Sample Analysis.” *Journal Association of Analytical Chemistry*, Vol. 66, (2), 1283-1293.

Consejo de Salubridad General: Compendio Nacional de Insumos para la salud (2023). Disponible en: http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/compendio_nacional.html
Revisado el 06 de noviembre del 2023

Crist, B. (s/f). *Agilent Practical Solutions Newsletter Enhanced Mechanical Qualification of the Dissolution Apparatus and the Chinese Pharmacopeia.*

da Costa, M. A. B., Villa, A. L. V., Barros, R. de C. da S. A., Ricci-Júnior, E., & dos Santos, E. P. (2015). Development, characterization and evaluation of the dissolution profile of sulfasalazine suspensions. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51(2), 449–459. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000200022>

Dressman J.B., Amidon GL, Reppas C Shah VP (1998). Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.* 15, 11-22

Drugbank (2023). Mebendazol. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00643> Revisado el 06 de noviembre del 2023

Emara, L. H., Emam, M. F., El-Ashmawy, A., Emam, M. F., Taha, N. F., El-Ashmawy, A. A., & Mursi, N. M. (2014). In-vitro dissolution study of meloxicam immediate release products using flow through cell (usp apparatus 4) under different operational conditions. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6 <https://www.researchgate.net/publication/269222632>

FDA, Dissolution Methods Database (2023). Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm> Revisado el 06 de noviembre del 2023

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> Revisado el 06 de noviembre del 2023

Fliszar, K. A., Forsyth, R. J., Li, Z., & Martin, G. P. (2005). Effects of dissolved gases in surfactant dissolution media. *Dissolution Technologies*, 12(3), 6–10. <https://doi.org/10.14227/DT120305P6>

Flow-Through Cell Dissolution Tester Medical Devices Ophthalmic Suspensions Microspheres Nanoparticles Injectables Granules IVIVC Studies. (s/f).

Fonseca L.B, Labastie M, Sousa VP (2009). Development and validation of a discriminative dissolution test for nimesulide suspensions. *AAPS PharmSciTech*. 10(4), 1145- 1152

Gao, Z. (2009a). In vitro dissolution testing with flow-through method: A technical note. *AAPS PharmSciTech*, 10(4), 1401–1405. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9339-6>

Garbuio, A. Q. P., Hanashiro, T., Markman, B. E. O., Fonseca, F. L. A., Perazzo, F. F., & Rosa, P. C. P. (2014). Evaluation and study of mebendazole polymorphs present in raw materials and tablets available in the Brazilian pharmaceutical market. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(11), 1–7. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.4111>

García-Rodríguez, J. J., De La Torre-Iglesias, P. M., Vegas-Sánchez, M. C., Torrado-Durán, S., Bolás-Fernández, F., & Torrado-Santiago, S. (2011). Changed crystallinity of mebendazole solid dispersion: Improved anthelmintic activity. *International Journal of Pharmaceutics*, 403(1–2), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.002>

Guerini, Triggiani, Maddalo, Bonù, Frassine, Baiguini, Alghisi, et al. (2019). Mebendazole as a Candidate for Drug Repurposing in Oncology: An Extensive Review of Current Literature. *Cancers*, 11(9), 1284. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11091284>.

Hurtado y de la Peña, M., Vargas Alvarado, Y., Domínguez-Ramírez, A. M., & Cortés Arroyo, A. R. (2003). Comparison of dissolution profiles for albendazole tablets using USP apparatus 2 and 4. *Drug Development and*

Industrial Pharmacy, 29(7), 777–784. <https://doi.org/10.1081/DDC-120021777>

Kulshreshtha, A. K., Singh, O. N., & Wall, G. M. (2010). Pharmaceutical suspensions: From formulation development to manufacturing. En *Pharmaceutical Suspensions: From Formulation Development to Manufacturing*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1087-5>

Kalepu, S., & Nekkanti, V. (2015). Insoluble drug delivery strategies: Review of recent advances and business prospects. En *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5, 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>

Liu, P., De Wulf, O., Laru, J., Heikkilä, T., Van Veen, B., Kiesvaara, J., Hirvonen, J., Peltonen, L., & Laaksonen, T. (2013). Dissolution studies of poorly soluble drug nanosuspensions in non-sink conditions. *AAPS PharmSciTech*, 14(2), 748–756. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-9960-2>

López Marín, L. M. (1988). Tesis. *Determinación de Mebendazol en Suspensiones*. UNAM.

Luder, P. J., Siffert, B., Witassek, F., Meister, F., & Bircher, J. (1986). European Journal of Clinical Pharmacology Treatment of Hydatid Disease with High Oral Doses of Mebendazole* Long-Term Follow-Up of Plasma Mebendazole Levels and Drug Interactions. En *Eur J Clin Pharmacol* (Vol. 31).

M. Ofner, C., & I. Schnaare, R. (s/f). FMC BioPolymer. *Section 9 Suspensions*.

Marques, M. R., & Liddell, M. (2022, noviembre). Dissolution Technologies. *Questions and Answers November 2022*. Revisado el 06 de noviembre del 2023

Mebendazol, Suspensión Oral, FEUM 13va edición, Tomo III.

- Medina, J. R., Cortes, M., & Romo, E. (2017). Comparison of the USP Apparatus 2 and 4 for testing the in vitro release performance of ibuprofen generic suspensions. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 9(4), 90–95. <https://doi.org/10.22159/ijap.2017v9i4.19926>
- Mena Hernández, J. A. (2020). Tesis. *PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA Y EVALUACIÓN IN VIVO DE UNA MICROEMULSIÓN DE MEBENDAZOL PARA ADMINISTRACIÓN NASAL*. UNAM.
- Nainar, S.; Rajiah, K.; Angamuthu, S.; Prabakaran, D.; Kasibhatta, R. (2012). Biopharmaceutical Classification System in In-vitro/In-vivo correlation: concept and development strategies in drug delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(2), 319-329 DOI: 10.4314/tjpr.v11i2.20
- Nishimuta, H., Nakagawa, T., Nomura, N., & Yabuki, M. (2013). Significance of reductive metabolism in human intestine and quantitative prediction of intestinal first-pass metabolism by cytosolic reductive enzymes. *Drug Metabolism and Disposition*, 41(5), 1104–1111. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.051177>
- 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. Revisado el 06 de noviembre del 2023
- Noory, C., Tran, N., Outderkirk, L., & Shah, V. (2000). *Dissolution Technologies. Steps for Development of a Dissolution Test for Sparingly Water-Soluble Drug Products*.

- PubChem (2023). Mebendazol. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mebendazole> Revisado el 06 de noviembre del 2023
- Poturcu, K., & Demiralay, E. Ç. (2019). Determination of Some Physicochemical Properties of Mebendazole with RPLC Method. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 64(6), 2736–2741. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00131>
- Qureshi, S. A., Caillé, G., Brien, R., Piccirilli, G., Yu, V., & Mcgilveray, I. J. (1994). Application of flow-through dissolution method for the evaluation of oral formulations of nifedipine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20(11), 1869–1882. <https://doi.org/10.3109/03639049409050214>
- Sánchez Galicia Luz Angélica. (2022). Tesis. *EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS CONTENIENDO ALBENDAZOL EN SUSPENSIÓN*. UNAM.
- Santos da Silva, A., et al. (2016). Discriminative Dissolution Method for Benzoyl Metronidazole Oral Suspension. *AAPS PharmSciTech*, 17(3). DOI: 10.1208/s12249-015-0407-9
- Sha DA. Murdande SB. Dave RH (2016) A Review: Pharmaceutical and Pharmacokinetic Aspect of Nanocrystalline Suspensions. *J. Pharm. Sci.* 105(1), 10-24. DOI: 10.1002/jps.24694
- Siewert, M., Dressman, J., Brown, C. K., Shah, V. P., Aiache, J.-M., Aoyagi, N., Bashaw, D., Brown, C., Brown, W., Burgess, D., Crison, J., Deluca, P., Djerki, R., Foster, T., Gjellan, K., Gray, V., Hussain, A., Ingallinera, T., Klancke, J., ... Dissolu, F. (2003). (<http://www.pharmscitech.org>). FIP/AAPS Guidelines to Dissolution/in Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms*. En *AAPS PharmSciTech* (Vol. 4, Número 1). <http://www.pharmscitech.org>
- Smith, W. C., Bae, J., Zhang, Y., Qin, B., Wang, Y., Kozak, D., Ashraf, M., & Xu, X. (2021). Impact of particle flocculation on the dissolution and

bioavailability of injectable suspensions. *International Journal of Pharmaceutics*, 604, 120767
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120767>

Soares, T. dos S. P., Souza, J. de, Rosa, L. de S., & Marques-Marinho, F. D. (2022). Dissolution test for oral suspension: an overview about use and importance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58.
<https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e19423>

Sprakel, J., & Moorthaemer, B. (2020). Improving the stability of a suspension. *PharmTech*.
<https://www.pharmtech.com/view/improving-stability-suspension>

USP 32-NF 27. General Monographs: Mebendazole, Oral Suspension, United States Pharmacopeial Convention, ed., Rockville, MD. Revisado el 06 de noviembre del 2023

USP 32-NF 27. General Monographs: Megestrol Acetate, Oral Suspension, United States Pharmacopeial Convention, ed., Rockville, MD. Revisado el 06 de noviembre del 2023

USP 32-NF 27. General Monographs: Phenytoin, Oral Suspension, United States Pharmacopeial Convention, ed., Rockville, MD. Revisado el 06 de noviembre del 2023

Vázquez-Blanco, S., González-Freire, L., Dávila-Pousa, M. C., & Crespo-Diz, C. (2018). Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas. *Farmacia Hospitalaria*, 42(6), 221–227. <https://doi.org/10.7399/fh.10932>

13. Anexos.

ANEXO 1. Figuras representativas de apariencia y volumen de las suspensiones estudiadas



Figura 17. Prueba de apariencia y variación de volumen del producto A. Cumple con las especificaciones al tener 30 mL de suspensión y no presentar partículas extrañas.



Figura 18. Prueba de apariencia del producto B.

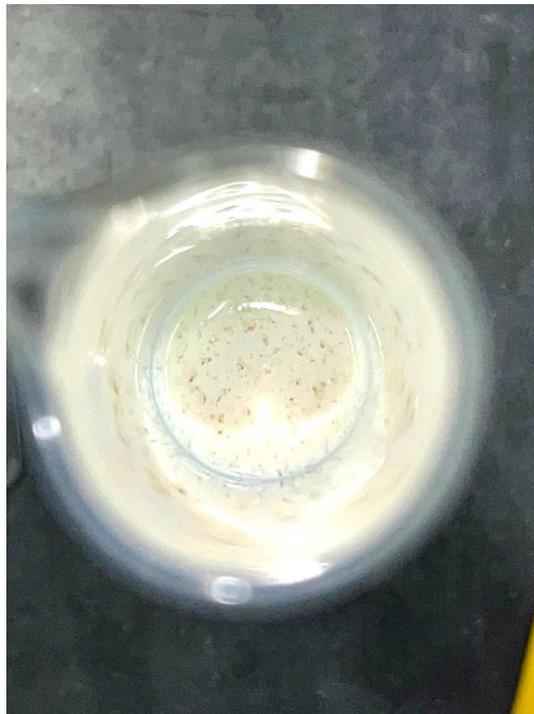


Figura 19. Después de 24 h, presentó ligera separación de fases en su superficie, que al momento de resuspender se volvió a homogenizar .



Figura 20. Prueba de apariencia y variación de volumen del producto C. El volumen es menor a lo descrito en el marbete y muestra presencia de partículas. Después de 24 h, presentó ligera separación de fases y las partículas se mantuvieron flotando en la suspensión.



Figura 21. Prueba de apariencia para el producto D. Se puede observar que presenta grumos. Fue necesario pasarlo a un vaso de pp para poder observar con mayor detalle sus grumos.



Figura 22. Precipitado encontrado al fondo de su envase. Se dejó en reposo durante 24 h y los grumos no desaparecieron.

ANEXO 2. Resultados de la valoración para los productos bajo estudio

Producto	Área	Altura	% MBZ	DE
Referencia	4,692,694	216,642	100.00	---
A 1	4,413,308	207,957	94.05	0.94
A 2	4,426,759	208,439	94.33	
A 3	4,344,568	206,684	92.58	
D 1	4,589,170	214,016	97.79	1.61
D 2	4,441,711	208,384	94.65	
D 3	4,486,604	209,413	95.61	
D* 1	4,136,461	197,875	88.15	0.37
D* 2	4,109,768	185,779	87.58	
D* 3	4,104,630	197,361	87.47	

Nota: El producto D* corresponde a un lote distinto , en el que los grumos fueron más evidentes

Resultados de la valoración para los productos B y C

Producto	Área	Altura	% MBZ	DE
Referencia 1	6,493,228	331,059	(\bar{X} área: 6,437,475) 100.00	---
Referencia 2	6,432,888	327,535		
Referencia 3	6,386,310	326,094		
B 1	5,810,600	301,655	90.26	0.24
B 2	5,840,485	300,225	90.73	
B 3	5,828,061	299,007	90.53	
C 1	5,461,287	285,689	84.84	1.56
C 2	5,335,446	278,417	82.88	
C 3	5,534,481	287,531	85.97	

ANEXO 3. Validación del método analítico para los productos B, C y D.

A. Producto B

Parámetro		Criterio de aceptación	Día 1			Día 2		
			1	2	3	1	2	3
Linealidad	Coefficiente de correlación (r)	≥ 0.99	0.9997	0.9998	0.9997	0.9999	0.9999	0.9998
	Error relativo debido a la regresión (ERR)	$< 3.0\%$	1.4	1.2	1.3	1.0	1.1	1.4
Exactitud	Porcentaje de recuperación	$< 3.0\%$	0.6, 0.6, 1.4, 1.4, 1.3, 1.3			0.4, 0.4, 1.3, 1.7, 0.5, 1.1		
Precisión	Repetibilidad: %CV del porcentaje recuperado	$\leq 3.0\%$	0.1, 0.3, 0.2, 0.3, 0.9, 1.8			0.2, 0.3, 0.2, 0.3, 1.0, 1.2		

B. Producto C

Parámetro		Criterio de aceptación	Día 1			Día 2		
			1	2	3	1	2	3
Linealidad	Coefficiente de correlación (r)	≥ 0.99	0.9999	0.9999	1.0000	1.0000	0.9999	0.9999
	Error relativo debido a la regresión (ERR)	$< 3.0\%$	1.1	1.1	0.8	0.7	0.9	1.2
Exactitud	Porcentaje de recuperación	$< 3.0\%$	0.4, 0.4, 1.0, 1.5, 0.5, 0.4			0.5, 0.7, 0.6, 1.1, 0.7, 1.6		
Precisión	Repetibilidad: %CV del porcentaje recuperado	$\leq 3.0\%$	0.1, 0.3, 0.2, 0.3, 0.1, 0.6			0.1, 0.5, 0.3, 0.5, 0.4, 1.1		

C. Producto D

	Parámetro	Criterio de aceptación	Día 1		
			1	2	3
Linealidad	Coefficiente de correlación (r)	≥ 0.99	1.0000	0.9999	0.9999
	Error relativo debido a la regresión (ERR)	$< 3.0\%$	0.6	1.1	1.1
Exactitud	Porcentaje de recuperación	$< 3.0\%$	0.1, 0.2, 0.7, 1.4, 0.2, 2.2		
Precisión	Repetibilidad: %CV del porcentaje recuperado	$\leq 3.0\%$	0.2, 0.3, 1.0, 0.9, 0.8, 1.6		

ANEXO 4. Resultados de estabilidad de los productos A, B y C en el medio HCl 0.1 N conteniendo 1.0 % de LSS (tiempo 2 h)

A. Producto de referencia A

Determinación	Abs					Diferencia con respecto al tiempo 0 min			
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	30 min	60 min	90 min	120 min
1	0.719	0.719	0.719	0.720	0.725	0.000	0.000	0.139	0.834
2	0.712	0.711	0.710	0.714	0.714	0.140	0.281	0.281	0.281
3	0.712	0.713	0.712	0.715	0.715	0.140	0.000	0.421	0.421

B. Producto B

Determinación	Abs					Diferencia con respecto al tiempo 0 min			
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	30 min	60 min	90 min	120 min
1	0.742	0.745	0.742	0.743	0.743	0.404	0.000	0.135	0.135
2	0.729	0.734	0.735	0.737	0.736	0.689	0.823	1.097	0.960
3	0.745	0.739	0.737	0.740	0.742	0.805	1.074	0.671	0.403

C. Producto C

Determinación	Abs					Diferencia con respecto al tiempo 0 min			
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	30 min	60 min	90 min	120 min
1	0.696	0.696	0.705	0.699	0.701	0.000	1.293	0.431	0.718
2	0.693	0.692	0.694	0.695	0.698	0.144	0.144	0.289	0.722
3	0.696	0.696	0.698	0.698	0.700	0.000	0.287	0.287	0.575

ANEXO 5. Velocidad de colocación de la muestra en el Aparato 2.



Figura 23. Colocación lenta al inicio de la prueba. Hay una formación de un *cake* que sedimenta al fondo del vaso. Este *cake* se queda la mayor parte del tiempo al fondo del vaso.

ANEXO 6. Resultados individuales del porcentaje disuelto de cada uno de los productos evaluados empleando el Aparato 2

A. Producto de referencia A (Vermox®)

Tiempo (min)	Porcentaje (%) disuelto de MBZ					
	V1	V2	V3	V4	V5	V6
10	96.06	96.88	97.53	97.04	86.36	95.07
20	90.80	95.07	90.80	93.75	87.02	99.84
30	94.88	80.36	92.10	86.73	95.51	91.99
45	92.77	94.17	84.30	87.38	94.21	95.89
60	92.93	102.25	101.43	102.57	101.16	97.18
90	86.66	97.11	92.76	96.19	102.13	101.36
120	99.45	102.39	101.70	101.89	92.86	102.00

B. Producto B

Tiempo (min)	Porcentaje (%) disuelto de MBZ					
	V1	V2	V3	V4	V5	V6
10	91.52	93.14	92.82	93.46	93.63	92.82
20	94.93	95.90	97.98	96.00	98.79	97.18
30	97.97	99.43	97.02	98.22	101.03	98.78
45	90.33	91.94	95.90	95.53	98.01	96.07
60	99.19	99.54	96.85	99.63	97.85	99.55
90	100.93	97.34	100.16	98.69	102.10	100.66
120	101.08	101.09	101.10	97.44	102.88	101.28

C. Producto C

Tiempo (min)	Porcentaje (%) disuelto de MBZ					
	V1	V2	V3	V4	V5	V6
10	95.70	85.38	86.53	86.86	84.07	86.20
20	96.03	91.12	95.70	91.61	93.08	92.26
30	94.73	93.40	96.68	94.54	89.99	95.03
45	95.37	95.18	95.06	93.08	90.15	92.93
60	93.76	93.41	95.22	94.69	92.24	93.89
90	95.05	94.21	100.50	98.21	93.36	97.26
120	95.20	93.73	97.48	95.19	92.41	94.55

D. Producto D

Tiempo (min)	Porcentaje (%) disuelto de MBZ					
	V1	V2	V3	V4	V5	V6
10	84.63	76.41	84.30	85.95	80.03	81.84
15	87.76	84.47	85.45	81.35	87.59	86.28
20	88.90	88.88	83.00	79.55	87.59	88.07
30	89.22	81.08	91.29	88.81	84.34	66.53
45	85.02	88.19	93.23	75.88	65.11	77.75
60	90.65	90.28	92.59	88.48	89.86	82.74
90	91.29	90.60	93.23	89.06	89.54	88.33
120	78.42	87.42	75.75	79.52	88.42	78.32

ANEXO 7. Resultados individuales del porcentaje disuelto de cada uno de los productos evaluados en el Aparato 4.

A. Producto de referencia A (Vermox®)

Tiempo (min)	Porcentaje (%) disuelto de MBZ											
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
10	30.69	28.12	31.31	27.58	30.69	27.58	28.06	24.26	30.63	27.40	30.62	31.06
20	43.12	42.18	43.89	41.41	42.88	39.62	39.30	32.12	39.61	38.13	41.93	41.41
30	52.47	52.75	53.06	53.68	52.74	48.57	48.19	40.78	47.53	46.38	50.31	48.86
45	63.36	64.36	62.85	65.17	64.25	58.87	57.77	51.39	56.32	55.12	59.32	57.63
60	71.54	72.54	70.33	72.91	73.48	66.56	64.24	59.39	62.81	61.50	66.03	64.65
90	83.66	83.82	81.61	82.56	85.78	77.47	73.59	69.69	71.40	70.88	75.32	73.54
120	91.81	91.32	89.72	88.76	94.45	85.26	80.07	76.69	77.35	76.79	81.62	78.97

B. Producto B

Tiempo (min)	Porcentaje (%) disuelto de MBZ											
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
10	5.84	14.04	9.33	6.96	5.35	6.19	10.62	10.77	13.42	17.46	26.87	5.82
20	10.40	25.21	17.86	14.46	11.41	11.86	21.90	22.42	26.46	33.23	46.17	9.51
30	14.32	34.61	25.33	21.37	18.31	17.36	30.97	31.40	34.70	45.17	59.29	12.89
45	19.99	46.51	37.05	32.01	29.52	25.66	40.79	41.95	43.58	57.38	72.33	18.74
60	26.03	56.69	47.06	41.81	38.92	34.10	48.79	49.66	50.58	66.06	80.44	25.22
90	41.19	74.95	63.90	58.11	54.55	49.64	62.79	61.54	62.60	76.84	89.99	33.44
120	50.33	88.15	75.97	69.84	65.36	60.54	73.40	70.70	70.48	83.44	95.35	39.15

C. Producto C

Tiempo (min)	Porcentaje (%) disuelto de MBZ											
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
10	22.75	26.36	20.40	38.48	29.00	28.63	30.24	30.31	33.28	23.28	26.25	30.31
20	38.82	43.45	38.09	60.79	48.89	49.62	54.61	53.45	54.61	41.93	43.59	52.72
30	53.35	56.73	52.47	74.51	63.34	58.87	70.57	69.41	69.19	55.57	55.93	62.21
45	68.29	71.93	68.63	85.72	78.13	73.10	82.99	83.05	81.85	69.77	69.24	74.74
60	77.42	82.77	80.90	91.09	86.56	81.58	88.19	88.88	88.36	79.69	78.42	80.66
90	88.88	94.17	94.42	94.04	96.25	89.94	91.90	93.63	92.98	85.15	88.13	85.93
120	95.25	99.19	99.83	95.42	100.64	93.63	91.90	93.63	92.98	87.05	91.79	85.93

D. Producto D

Tiempo (min)	Porcentaje (%) disuelto de MBZ					
	C1	C2	C3	C4	C5	C6
10	56.75	46.07	45.54	49.48	40.83	47.89
20	78.23	79.20	72.93	75.19	66.38	76.59
30	84.27	89.22	81.41	85.44	73.91	85.84
45	86.49	94.28	84.55	89.32	76.25	88.89
60	86.49	94.28	84.55	89.32	76.25	88.89
90	86.49	94.28	84.55	89.32	76.25	88.89
120	86.49	94.28	84.55	89.32	76.25	88.89



Universidad Autónoma del Estado de México



F-09287

El Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A. C.

y la Universidad Autónoma del Estado de México

Otorgan el presente

RECONOCIMIENTO

a: **pQFB Espinoza Bañuelos Dilan Hassan, Dra. en C. Jung Cook Helgi Helene y M. en C. Mayet Cruz María de Lourdes Beatriz**



Por haber obtenido el **TERCER LUGAR** en el Concurso de Trabajos Libres con el trabajo titulado: **“Desarrollo de un método para evaluar la disolución de productos comerciales conteniendo mebendazol en suspensión”**

en el **XXXI Congreso de Educación Químico Farmacéutica Biológica y a la XXVII Reunión de Estudiantes de Farmacia,** realizado los días 14 al 17 de marzo de 2023.

Toluca, Edo. Mex., a 17 de marzo de 2023



Dr. en Química Víctor Varela Guerrero
Director de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México

[Signature]

DAR Juan José Díaz Esquivel
Presidente Comisión de Educación del CNCQFBM, A.C.

[Signature]

DIES Rodolfo Cruz Rodríguez
Presidente Comisión de Fomento Profesional de Estudiantes de Farmacia del CNCQFBM, A.C.

[Signature]

QFB María Catalina Díaz Gutiérrez
Presidente Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.

[Signature]

CRC's = Créditos para el Reifrendo de la Certificación (0.6 Crc's por hora de capacitación), avalado por la Subcomisión de Educación Continua del COMECEP. Registro de idoneidad DGP-SEP: SEP/DGP/CP089/17.

NOTA: Para ser válida en términos de certificación, esta constancia deberá estar impresa, contar con el sello del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. y cuando menos, una firma autográfica.