

SUSPENSIÓN ORAL DE ABEXOL Y SU MÉTODO ANALÍTICO

ORAL SUSPENSION OF ABEXOL AND ITS ANALYTICAL METHOD

Víctor L. González Canavaciolo^{a,*} (0000-0001-5294-8758)

Roxana Vicente Murillo^a (0000-0002-5311-1877)

Eduardo A. Rodríguez Leyes^a (0000-0002-6833-8038)

Niurka Benitez Guerra^b (0009-0006-3342-6149)

Reynerio Rodríguez Zamora^b (0009-0008-1089-2344)

Carmen R. Cruz Valiente^c (0009-0004-6780-6807)

a Centro Nacional de Investigaciones Científicas

b Laboratorios Farmacéuticos Medilip.

c Laboratorios Farmacéuticos Medsol, UEB Solmed.

^{a,*} victor.gonzalez@cnic.edu.cu

Recibido: 03 de diciembre de 2024;

Aceptado: 12 de diciembre de 2024;

RESUMEN

Se presenta una nueva formulación con el Ingrediente Activo (IA) del Abexol®, consistente en una suspensión acuosa oral con mayor potencia gastroprotectora que la tableta que se comercializa actualmente, lo cual fue demostrado farmacológicamente y en un ensayo clínico. Dicha suspensión se formuló con 10 mg de alcoholes grasos por mililitro, por lo que 5 ml contienen la dosis equivalente a una tableta. En esta nueva formulación se disminuyó el tamaño de las partículas del IA a 0,52µm por cambio de temperatura a alta velocidad de agitación en medio acuoso, con el empleo de Cremophor RH40 como tensoactivo, y posteriormente se añadieron glicerina refinada como humectante, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica como suspendentes, metil y propilparabeno en etanol, como preservantes, extracto con sabor a platanito y agua purificada. La suspensión así preparada, después de agitar, resultó un líquido homogéneo blanco opaco con ligero olor a platanito, con pH de 6,5 - 8,0, viscosidad de 380 cPs, tiempo de separación de fases > 1 h y además cumplió con los demás parámetros de calidad exigidos por la industria farmacéutica, como el volumen de entrega y el contenido microbiológico. Con vistas a poder determinar la concentración de alcoholes grasos (marcadores químicos de calidad) en esta nueva formulación, se desarrolló una metodología analítica por Cromatografía de Gases, cuyo proceso de validación demostró que es lineal del 50 al 150 % de la dosis nominal, exacta de 80 a 120 % de la dosis nominal (porcentajes de recuperación no significativamente diferentes del 100 %), precisa (CV de repetibilidad y precisión intermedia < 4 %) y específica (incluso para muestras sometidas a condiciones de degradación). Los resultados de esta validación demostraron la idoneidad de esta metodología para el control de calidad y los estudios de estabilidad de este nuevo producto.

Palabras claves: Abexol suspensión, alcoholes grasos de cera de abeja, cuantificación, validación.

ABSTRACT

A new formulation with the active ingredient (AI) of Abexol® is presented. This formulation consists on an oral aqueous suspension with gastroprotective effects greater than that of the current commercialized tablet, which was demonstrated through pharmacological and clinical studies. This suspension was formulated for containing 10 mg fatty alcohols per milliliter, so that 5 ml contain a doses equivalent to one tablet. In this formulation, the particle size of the AI was reduced to 0,52µm by change of temperature at high stirring speed in aqueous medium with Cremophor RH40 as surfactant, and later the following excipients were added: refined glicerine as moisturizer, microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium as suspending agents, methyl and propylparabene in ethanol, as preservatives, extract with banana flavor and purified water. The obtained suspension, after shaking, was a homogeneous, white, and opaque liquid with a light banana flavor, pH from 6.5 to 8.0, viscosity of 380 cPs, phases separation time > 1 h and also fulfilled the other quality parameters of the pharmaceutical industry, such as the deliverable volume and the microbiological content. For determining the concentration of fatty alcohols (chemical markers) in this suspension, it was developed a method by Gas Chromatography. Validation process of this method demonstrated that it is linear from 50 to 150 % of the nominal doses, accurate from 80 to 120 % of the nominal doses (recoveries not significantly different from 100 %), precise (CV of repeatability and intermediate precision < 4%) and specific (even for samples submitted to degradation conditions). This validation results demonstrated the suitability of the method for the quality control and stability studies of this new product.

Keywords: Abexol suspension, beeswax fatty alcohols, quantitation, validation.

INTRODUCCIÓN

Entre los ingredientes activos (IA) desarrollados por el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) se encuentra una mezcla de compuestos, extraídos y purificados de la cera de abejas *Apis mellifera*, con alcoholes grasos como componentes principales (González *et al.*, 2006). Diversos estudios farmacológicos y clínicos han demostrado los efectos antiinflamatorios (Carbajal *et al.*, 2013; Pérez *et al.*, 2014; 2015), antioxidante (López *et al.*, 2008; Ravelo *et al.*, 2016) y gastroprotector de este IA (Hano *et al.*, 2001; Illnait *et al.*, 2013; Pérez *et al.*, 2013; Molina *et al.*, 2014), el cual se administra en forma de tabletas con 50 mg de alcoholes grasos (Abexol®). Estas tabletas tienen alta demanda, pero su gran tamaño (655 mg) dificulta su ingestión e implica un alto gasto de excipientes, dos de los cuales presentan restricciones de uso en varios países.

Como solución alternativa a los problemas anteriores se desarrolló una suspensión oral, con este IA y celulosa microcristalina, entre otros excipientes, la cual presenta mayor potencia gastroprotectora que la tableta, según fue demostrado farmacológicamente (Breñas, 2023) y en un ensayo clínico (Hierro, 2024). Esta forma terminada se formuló con 10 mg de alcoholes grasos por mililitro (González *et al.*, 2023), por lo que para lograr la dosis equivalente a una tableta de Abexol, se recomienda la ingestión de 5 ml de suspensión. El desarrollo de esta formulación conllevó una serie de ensayos, inicialmente encaminados a disminuir el tamaño de las partículas del IA, y posteriormente a seleccionar los excipientes y el proceso tecnológico para su fabricación.

En toda suspensión, las partículas sólidas tienden a agregarse con el tiempo, lo que provoca una separación de las fases. Una de las posibles acciones para disminuir la velocidad de ese proceso e incrementar la estabilidad física del producto es reducir el tamaño de las partículas sólidas (Nielloud y Marti-Mestres, 2000). Por otra parte, dada la baja solubilidad y escasa penetrabilidad del IA del Abexol, este se ubica dentro del grupo IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, junto a las drogas con menor biodisponibilidad (*Food and Drug Administration* [FDA], 2000), motivo por el cual también es recomendable disminuir su tamaño de partícula (Liu *et al.*, 2024). Aunque este IA consiste en un polvo blanco-hueso, que puede ser considerado como muy fino según criterios de la *United States Pharmacopoeia* 40 (USP 40, 2017), teniendo en cuenta las razones anteriores y con vistas a lograr que la textura de la suspensión fuera más agradable, se decidió someterlo a un proceso de disminución de tamaño de partícula.

El método que permitió obtener el menor tamaño medio de partícula fue mezclar el IA con agua y Cremophor RH 40 a 90°C en un reactor de acero inoxidable con agitación a 1000 rpm, con posterior disminución de la temperatura hasta 30 °C, manteniendo igual velocidad de agitación. De esta forma se logró disminuir en aproximadamente 100 veces el tamaño de partícula, de 50,6µm a 0,52µm Dn(90). Una vez logrado lo anterior, se continuó la preparación de la suspensión, con igual agitación, adicionando excipientes ampliamente utilizados en la industria farmacéutica: glicerina refinada como humectante, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica como suspensivos, metilparabeno y propilparabeno disueltos en etanol, como preservantes, extracto con sabor a platanito y agua purificada. La nueva formulación, después de agitar, resultó un líquido homogéneo blanco opaco con olor a platanito, con pH entre 6,5 y 8,0, una viscosidad de 380 cPs y un tiempo de separación de las fases superior a una hora. Además, la suspensión cumplió con los demás parámetros de calidad exigidos por la industria farmacéutica como el volumen de entrega y el contenido microbiológico.

El desarrollo de esta nueva formulación requirió contar con una metodología analítica para la determinación de su dosis, con vistas a poder realizar los controles de calidad y estudios de estabilidad. La validación de dicha metodología, presentada en este trabajo, permite garantizar un alto grado de confianza y seguridad en los resultados analíticos, siendo esto además un requisito actual para toda forma terminada (Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos [CEDMED], 2014; *International Conference of Harmonization* [ICH], 2000).

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos y Disoluciones

N-metil, N-trimetilsililtrifluoroacetamida (MSTFA) como agente derivatizante, 1-eicosanol (C₂₀) como Patrón Interno, 1-tetracosanol (C₂₄), 1-hexacosanol (C₂₆), 1-octacosanol (C₂₈) y 1-triacontanol (C₃₀) como sustancias de referencia, cloroformo (99 %, Sigma, EUA), ácido clorhídrico (37 %, Merck, Alemania), hidróxido de sodio (97 %, Merck, Alemania), peróxido de hidrógeno (30 %, Sigma, USA). Además, se prepararon las disoluciones siguientes: ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (0,1 mol/L), Patrón interno (DPI): C₂₀ (0,4 mg/mL) en cloroformo, Referencia de alcoholes (DRA): C₂₄ (0,12 mg/mL), C₂₆ (0,12 mg/mL), C₂₈ (0,13 mg/mL) y C₃₀ (0,20 mg/mL) en cloroformo, Matriz de referencia (DMR): 0,5 mL de DRA se llevaron a sequedad, se añadieron 0,150 mL de DPI y 0,05 mL de MSTFA; se cerró el vial y se calentó a 65 °C durante 15 min. Para la validación del método analítico se empleó el lote 0116 y una muestra de suspensión placebo (Laboratorios Farmacéuticos Medilip, Cuba).

Equipos

Agitador mecánico (Heidolph RZR 50, Alemania), balanza analítica (Mettler Toledo, modelo AG 245, Suiza), baño de agua (UNIPAM 365, Polonia), compresor de aire (SHIMADZU, Japón), estufa (Electric Drying OVEN, China), generador de hidrógeno (Domnick Hunter, modelo ALPHAGAZ FLO, Inglaterra), termostato seco (Multiblock, USA), zaranda (CNIC, Cuba), y cromatógrafo de gases GC-14A con detector de ionización por llama (Shimadzu, Japón), equipado con una columna BPX-5 (30 m x 0,53 mm d.i. x 1,5 µm de espesor de película, SGE, Australia). Condiciones cromatográficas: de 200°C (1 min) hasta 320 °C (3 min) a 8 °C/min, detector e inyector a 320 °C, volumen de inyección 1 µL en modo *splitless*, y gas portador (hidrógeno) a 8 mL/min.

Preparación de la muestra

Se pesaron 2,5 ml de suspensión, se añadieron 5 ml de la DPI, se calentó a 65°C durante 20 min con agitación ocasional, se transfirió a un embudo separador, se recolectó la fase orgánica (inferior), se evaporó a sequedad a 65°C con corriente de aire, se adicionaron 5 ml de cloroformo, se calentó a 65°C durante 3 min, se trasvasaron 500 µl a un vial, se añadieron 50 µl de MSTFA y se calentó a 65°C durante 15 min, como paso previo a la inyección de 1 µl de muestra en el cromatógrafo.

La determinación cualitativa se basó en la comparación de las retenciones relativas, con las obtenidas al analizar, en iguales condiciones, muestras de referencia de los alcoholes C₂₄, C₂₆, C₂₇, C₂₈ y C₃₀, empleando al alcohol C₂₀ como patrón interno. La cuantificación se realizó por el método del patrón interno, previo cálculo de los factores másicos de respuesta relativa con el empleo de la DMR, según los métodos de cálculo anteriormente descritos por González *et al.* (2006).

Validación del método analítico

La Aplicabilidad del Sistema se determinó a partir de seis inyecciones de una misma réplica, preparada según la metodología descrita anteriormente. A partir de los cromatogramas se determinaron las resoluciones cromatográficas entre los alcoholes C₂₈-C₃₀ y C₃₀-C₃₂ y la repetibilidad de la inyección, dada por el coeficiente de variación (CV %) con que se cuantificó el total de los alcoholes (Castro *et al.*, 1989; ICH, 2000; CECMED, 2014).

El ensayo de Linealidad del Método se llevó a cabo por adición de IA (lote 030430717, con 90,32 % de alcoholes grasos) a un placebo de suspensión, y contó de 5 puntos, entre 50 y 150 % de la concentración nominal (10 mg/mL), con 3 réplicas cada uno. La ecuación de regresión ($y = bx + a$) y el coeficiente de correlación (r) se calcularon por mínimos cuadrados, teniendo en cuenta las relaciones de las áreas obtenidas ($y = A_i/A_p$) en función de las relaciones de masas teóricas ($x = m_i/m_p$), donde A_i y m_i son el área y masa de alcoholes grasos, mientras A_{pi} y m_{pi} son el área y la masa del patrón interno. Se realizaron pruebas estadísticas de linealidad y proporcionalidad, siguiendo las metodologías y criterios establecidos (ICH, 2000; CECMED, 2014; *International Standardization Organization* 9001 [ISO 9001], 2015).

La Exactitud del método se determinó mediante el recobrado al 80, 100 y 120 % de la dosis nominal, con tres réplicas en cada nivel. Para determinar si había diferencias significativas entre el recobrado promedio obtenido en cada nivel de dosis y el 100 % se aplicó la prueba estadística *t de Student*. Además, se aplicó la prueba de *G de Cochran* para determinar si la concentración influía en la variabilidad de los resultados, (Castro *et al.*, 1989; ICH, 2000; CECMED, 2014).

La Precisión se determinó mediante los ensayos de Repetibilidad (un analista analizó 10 réplicas de la misma muestra, en el mismo día y equipo) y de Precisión Intermedia (dos analistas, en dos días, analizaron tres réplicas independientes del mismo lote). En ambos ensayos se calcularon los CV (%) con los que se determinó el contenido total de alcoholes, así como los límites de confianza ($LC = Media \pm t \times DE$, $p = 0,05$). Para determinar si hubo diferencias significativas, se realizó una prueba ANOVA de dos vías ($p = 0,05$) (Castro *et al.*, 1989; ICH, 2000; CECMED, 2014).

La Especificidad del Método se determinó inicialmente por el análisis de muestras de suspensión y de placebo, preparadas sin patrón interno, y de una muestra de 1-eicosanol, con vistas a determinar posibles interferencias cromatográficas. Además, se sometieron muestras de la suspensión a condiciones extremas, propicias a la ocurrencia de hidrólisis ácida y básica (NaOH y HCl, 1 mol/l), oxidación (H_2O_2 , 30 %), fotólisis (254 nm) y termólisis (80°C), para determinar la posible interferencia de productos de degradación. Todos los ensayos se realizaron por triplicado y se compararon los cromatogramas de las muestras sometidas a condiciones extremas con los de la muestra original (ICH, 2000; CECMED, 2014; ISO 9001, 2015).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el ensayo de Aplicabilidad del sistema, las resoluciones cromatográficas promedio entre los alcoholes C_{28} y C_{30} (7,13), y entre C_{30} y C_{32} (6,50), fueron muy superiores al límite de aceptación (2,5); lo cual garantizó una separación adecuada entre estos componentes. La determinación del contenido total de alcoholes en las seis réplicas de inyección presentó un CV (0,44 %), inferior al límite de aceptación (0,50 %), todo lo cual permitió comprobar que el sistema instrumental se encontraba en condiciones para realizar la validación.

La ecuación de regresión, obtenida en el ensayo de Linealidad del método, para el contenido total de alcoholes, fue $y = 1,8492x - 0,0576$. Tanto el coeficiente de correlación ($r=0,9999$), como los CV de los factores de respuesta (0,46 %) y de la pendiente (0,0064 %) cumplieron con los límites de aceptación (0,99; $< 5\%$ y $< 2\%$, respectivamente), y los límites de confianza del intercepto (-0,136 a 0,021) incluyeron al cero, lo que indica que no existe sesgo. Teniendo en cuenta que estos resultados cumplen con los criterios exigidos, se puede afirmar que el método es lineal y proporcional en el intervalo de concentraciones estudiado.

Los resultados analíticos del ensayo de Exactitud, expresados como porcentaje de recuperación al determinar el contenido de alcoholes grasos en muestras con 80, 100 y 120 % de la dosis nominal (99,94; 99,05 y 100,49 %, respectivamente) no presentaron diferencias estadísticamente significativas con el 100 % ($t_{exp} = 0,32 < t_{tab} = 2,306$; $p = 0,05$), lo cual confirma que el método es exacto. Al aplicar la prueba G de Cochran a estos resultados se pudo concluir que, en el intervalo de concentraciones estudiado, la concentración no tiene influencia en la variabilidad de los resultados ($G_{exp} = 0,56 < G_{tab} = 0,8709$; $p = 0,05$).

Los CV determinados en los ensayos de Repetibilidad y Precisión intermedia (3,53% y 1,08 %, respectivamente) permitieron conocer que la cuantificación de los alcoholes en la suspensión, mediante este método, cumple con lo establecido ($CV < 5,7\%$) para las determinaciones cromatográficas de compuestos al 1 % (Castro *et al.*, 1989). Los límites de confianza calculados en ambos ensayos fueron similares (9,18 - 9,66 mg/ml y 9,19 - 9,33 mg/ml) y la prueba ANOVA no mostró diferencias significativas, evidenciando que los factores analista ($p = 0,7912$) y día ($p = 0,4344$) no influyeron en la dispersión de los resultados. Teniendo en cuenta estos resultados, se puede afirmar que el método es preciso.

El ensayo de Especificidad permitió comprobar que el método es capaz de determinar los seis alcoholes grasos que constituyen los marcadores químicos de calidad de este producto (C_{24} , C_{26} , C_{28} , C_{30} , C_{32} y C_{34}), sin interferencia del patrón interno (1-eicosanol) ni de otros compuestos presentes en la suspensión (Figura 1). Al analizar las muestras sometidas a condiciones de estrés, no se observó la aparición de ninguna señal que interfiriera con los analitos de interés; por tanto, los productos de degradación que se pudieron haber formado no eluyeron con los alcoholes de interés. Lo anterior evidencia que el método es específico, incluso ante muestras potencialmente degradadas, por lo que puede ser empleado en los controles de calidad y en los estudios de estabilidad.

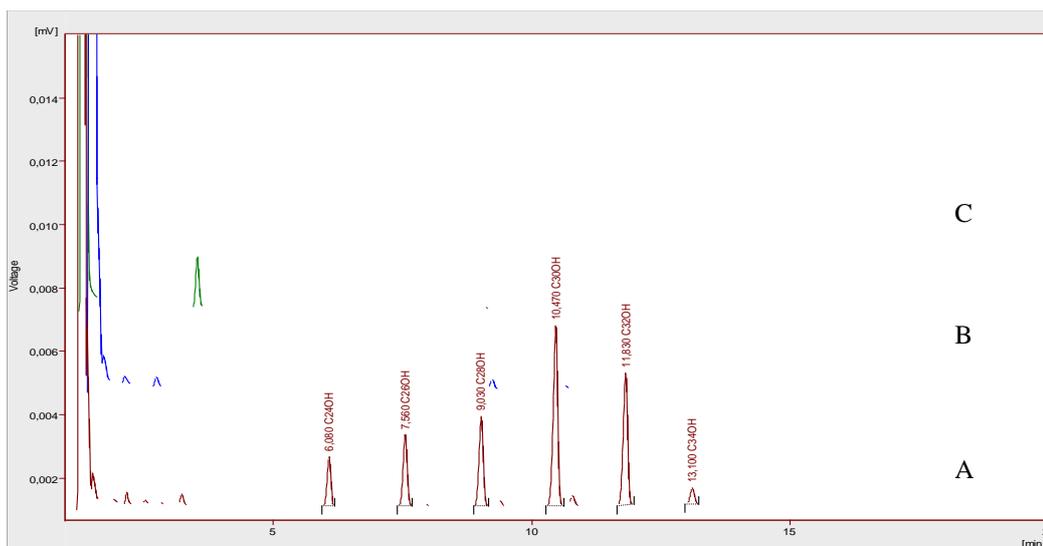


Fig. 1. Perfiles cromatográficos de: A: suspensión, B: placebo y C: patrón interno.

CONCLUSIONES

El método analítico desarrollado para determinar el contenido de alcoholes grasos en la suspensión de Abexol es exacto, lineal y preciso en los intervalos de dosis estudiados, y también resultó específico incluso para muestras sometidas a condiciones de degradación, por lo que puede ser utilizado en el control de calidad y los estudios de estabilidad de dicha suspensión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Breñas, G., Zamora, Z., Oyarzabal, A., Pérez, M. F., Vicente, R., González, V., & Molina, V. (2023) Estudio comparativo de los efectos de los alcoholes de la cera de abejas como ingrediente activo y sus formulaciones farmacéuticas sobre la úlcera gástrica inducida por etanol en ratas. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 54, 287-294.
- Carbajal, D., Ravelo, Y., Molina, V., Mas, R., & Arruzazabala, M.L. (2013). Effect of D-002 on models of acute inflammation. *IJPSRR.*, 21(2), 62- 67.
- Castro, M., Gascón, S., Pujol, J. M., & Vicente, I. (1989). Validación de métodos analíticos, A.E.F.I., Sec. Catalana, Comisión de Normas de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad.
- CECMED (2014) Regulación 40. Validación de métodos analíticos, Centro Estatal de Control de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos.
- FDA Guidance for industry (2000). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System", Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Rockville, U.S.A. Recuperado de: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fn1.htm>.
- González, V., Sierra, R., Magraner, J., & Rodríguez, E. (2006). Método para la determinación por cromatografía de gases del contenido de D002, una nueva sustancia biológicamente activa purificada de la cera de abejas. *Rev CENIC Cienc. Quím.*, 37(1), 75 - 76.
- González, V., Vicente, R., Rodríguez, R., Benitez, N., Rodríguez, E. A., Molina, V., Mendoza, S., & Oyarzábal, A. (2023) *Suspensión oral con efectos antiulceroso y quimio protector sobre el cáncer de colon* (Cuba Patente No. 24638) Oficina Cubana de la Propiedad Intelectual.
- Hano, O., Illnait, J., Mas, R., Fernández, L., Piñol, F., & Fernández, J. (2001). Effects of D-002, a Product Isolated from Beeswax, on Duodenal Ulcer: A Double-Blind, Placebo- Controlled Study. *Curr Ther Res.*, 62(3), 394-407.
- Hierro, A., Fernández, J. C., Hernández, Y., Borges, S., *et al.* (2024). Estudio comparativo de la eficacia y seguridad del Abexol (suspensión versus tabletas) en pacientes con síntomas gastrointestinales. *Korean J Intern Med*, 39,57-67. E-issn: 2005-6648.
- Illnait, J., Rodríguez, I., Molina, V., Mendoza, S., Mas, R., Fernández, L., Oyarzábal, A., Pérez, Y., Mesa, M., Fernández, J.C., Gámez, R., Jimenez, S., Ruiz, D., & Cruz, Y. (2013). Effects of D-002 (beeswax alcohols) on gastrointestinal symptoms and oxidative markers in middle-aged and older subjects. *Lat Am J Pharm.*, 32(2),166-174.

- International Conference of Harmonization. (2000). Harmonized Tripartite Guideline. Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and methodology, London, UK.
- ISO 9001 (2015). Norma Internacional: Sistema de Gestión de la calidad: Requisitos, 1 - 13.
- Liu, Y., Liang, Y., Yuhong, J., Xin, P., Han, J. L., Du, Y., Yu, X., Zhu, R., Zhang, M., Chen, W., & Ma, Y. (2024). Advances in Nanotechnology for Enhancing the Solubility and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs Drug Design. Development and Therapy, 18, 1469–1495.
- López, E., Illnait, J., Molina, V., Oyarzábal, A., Fernández, L., Pérez, Y., Mas, R., Mesa, M., Fernández, J., Mendoza, S., Gómez, M., Jiménez, S., & Ruiz, D. (2008). Effects of D-002 (beeswax alcohols) on lipid peroxidation in middle-aged and older subjects. Latin Am J Pharm., 27, 695-703.
- Molina, V., Zamora, Z., & Mas, R. (2014). Effects of the combined therapy D-002 plus grape seed extract (GSE) on aspirin-induced gastric ulcer in rats. J Harmonization Pharmacy, 3(3), 113-120.
- Nielloud, F., & Marti-Mestres, G. (2000). Pharm. Emulsions and Suspensions. U.S.A.: Editorial Taylor & Francis CRC. DOI:10.1201/9780429344688.
- Pérez, Y., Oyarzábal, A., Mas, R., Molina, V., & Jiménez, S. (2013). Protective effect of D002, a mixture of beeswax alcohols against indomethacin-induced gastric ulcers and mechanism of action. J Nat Med., 67(1), 182-189.
- Pérez, Y., Oyarzábal, A., Ravelo, Y., Mas, R., Jiménez, S., & Molina, V. (2014). Inhibition of ciclooxigenase and 5-lipoxygenase enzymes by D-002 (beeswax alcohols). Current Top Nutra Res, 12(1-2), 13 - 18.
- Pérez, Y., Mas, R., Oyarzábal, Á., Jiménez, S., & Molina V. (2015). Efecto sobre la actividad in vitro de las enzimas ciclooxigenasa y 5-lipoxygenasa de los alcoholes octacosanol y el triacontanol. Rev Cub Farm., 49(1), 117 - 131.
- Ravelo, Y., Molina, V., Oyarzábal, A., Pérez, Y., Noa, M., Mas, R., Jiménez, S., & Mendoza N. (2016). Effects of D-002 (beeswax alcohols) on lung leukocyte infiltration and lipid peroxidation in rats with carrageenan-induced pleurisy. Int J Pharm Scienc Review Res, 38(1), 8-12.
- United States Pharmacopoeia 40 and National Formulary 35. (2017). USA: The United States Pharmacopoeial Convention.

CONTRIBUCIÓN AUTORAL

Víctor L. González Canavaciolo: Autor, conceptualización, análisis formal, investigación, metodología.

Roxana Vicente Murillo: conceptualización, curación de datos, revisión

Eduardo A. Rodríguez Leyes: Conceptualización, revisión del borrador

Niurka Benítez Guerra: Redacción del borrador original, edición, supervisión

Reynerio Rodríguez Zamora: conceptualización, curación de datos, edición

Carmen R. Cruz Valiente: conceptualización, supervisión, edición

En este artículo no existen conflicto de interes entre los autores.