

---

**Desarrollo tecnológico de albendazol 200 mg/ 5mL, polvo para suspensión**

**Autores:** María Teresa Herrera Santi<sup>1</sup>, Caridad Margarita García Peña<sup>\*2</sup>, Oscar García Pulpeiro<sup>3</sup>, Ennis Hernández Frometa<sup>4</sup>, Vivian Martínez Espinosa<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Master en Tecnología y Control de Medicamentos. Empresa Farmacéutica Roberto Escudero). correo electrónico: [investigaciones@re.biocubafarma.cu](mailto:investigaciones@re.biocubafarma.cu)

<sup>2</sup>Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Auxiliar. Tecnólogo de primer nivel. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). correo electrónico: [caridad.garcia@cidem.cu](mailto:caridad.garcia@cidem.cu)

<sup>3</sup>Master en Tecnología y Control de Medicamentos. Empresa Farmacéutica Roberto Escudero. correo electrónico: [investigaciones@re.biocubafarma.cu](mailto:investigaciones@re.biocubafarma.cu)

<sup>4</sup>Técnico medio. Empresa Farmacéutica Roberto Escudero. correo electrónico: [investigaciones@re.biocubafarma.cu](mailto:investigaciones@re.biocubafarma.cu)

<sup>5</sup>Técnico medio. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). correo electrónico: [vivian.martinez@cidem.cu](mailto:vivian.martinez@cidem.cu)

\*Autor de correspondencia: DraC. Caridad Margarita García Peña. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave 26 No. 1605 e/ Boyeros y Puentes Grandes. Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba. e-mail: [caridadgp@infomed.sld.cu](mailto:caridadgp@infomed.sld.cu); [caridad.garcia@cidem.cu](mailto:caridad.garcia@cidem.cu)

## RESUMEN

El albendazol, se considera un fármaco antiparasitario fuerte y efectivo, que actúa como antihelmíntico de amplio espectro para administración oral. Se usa en el tratamiento de infecciones causadas por nemátodos en el tracto digestivo (ascariasis, oxiuriasis, estrongiloidiasis, tricuriasis e invasiones de ancilostomas) así como también en helmintos causantes de hidatidosis, triquinosis, cisticercosis, toxocariasis.

Desarrollar una formulación de albendazol 200mg/5mL, que cumpla con las especificaciones de control de calidad para esta forma farmacéutica y que garantice un efecto terapéutico adecuado.

Se realizaron los estudios de formulación correspondientes con el objetivo de determinar la formulación idónea, el procedimiento tecnológico y el envase adecuado para garantizar la estabilidad del producto terminado. Se elaboraron 3 lotes del medicamento, y se almacenaron a temperatura ambiente de  $30 \pm 2$  °C y  $70 \pm 5$  % de humedad relativa, durante 12 meses; se estudió su estabilidad física y química por el método acelerado y vida de estante.

El desarrollo tecnológico de la formulación resultó satisfactorio, y se obtuvo un producto que cumplió

con todas las especificaciones descritas en la técnica desarrollada por el fabricante para el control de la calidad del producto. Se demostró la estabilidad del producto terminado durante 12 meses y almacenado a temperatura ambiente.

El albendazol 200 mg/ 5 mL, polvo para suspensión oral, de producción nacional, cumple con todas las especificaciones de calidad para este tipo de forma farmacéutica, lo cual puede aumentar los productos terapéuticos de Cuba.

**Palabras clave:** diseño de formulación, estabilidad, polvo para suspensión, albendazol.

---

**Technological development of albendazole 200 mg/5mL, powder for suspension****ABSTRACT**

Albendazole is considered a strong and effective antiparasitic drug, which acts as a broad spectrum anthelmintic for oral administration. It is used in the treatment of infections caused by nematodes in the digestive tract (ascariasis, oxiuriasis, strongyloidiasis, trichuriasis and invasions of hookworms) as well as in helminths that cause hydatidosis, trichinosis, cisticercosis, toxocariasis. To develop a formulation of albendazole 200mg/5mL, which meets the quality control specifications for this pharmaceutical form and which guarantees an adequate therapeutic effect. The corresponding formulation studies were carried out in order to determine the ideal formulation, the technological procedure and the appropriate packaging to guarantee the stability of the finished product. Three batches of the drug were prepared and stored at room temperature of  $30 \pm 2$  ° C and  $70 \pm 5\%$  relative humidity for 12 months; its physical and chemical stability was studied by the accelerated and shelf life method.

The technological development of the formulation was satisfactory, and a product was obtained that fulfilled all the specifications described in the technique developed by the manufacturer to control the quality of the product. The stability of the finished product was demonstrated for 12 months and stored at room temperature.

Albendazole 200 mg/5 mL, powder for oral suspension, of national production, meets all the quality specifications for this type of pharmaceutical form, which can increase the therapeutic products of Cuba.

**Key words:** formulation design, stability, powder for suspension, albendazole.

---

**INTRODUCCIÓN**

El albendazol muestra actividad larvicida, ovicida y vermícida, y se cree que ejerce un efecto antihelmíntico inhibiendo la polimerización de la tubulina. Esto causa la disrupción del metabolismo del helminto, incluyendo la disminución de energía, que inmoviliza y después mata el helminto sensible. El albendazol es eficaz en el tratamiento de parásitos tisulares como *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, causantes respectivamente de la equinococosis quística y de la equinococosis alveolar. También es efectivo en los tratamientos de la neurocisticercosis causada por la infección de *Taenia solium*.<sup>(1-2)</sup>

Se metaboliza en el hígado a albendazol sulfóxido, este metabolito es escolicida y alcanza niveles relativamente elevados en suero y dentro del quiste hidatídico. Presenta en su estructura química un centro quiral en la posición del átomo de azufre, dando lugar a la existencia de dos enantiómeros, el positivo (+) y el negativo (-), los cuales presentan diferente comportamiento farmacológico.<sup>(3-5)</sup>

En el uso oral, en niños pequeños y neonatales, la tableta de 500 mg no facilita la dosificación, por lo que proponemos la preparación del aciclovir 200 mg/ 5 mL, en forma de polvo para suspensión oral, con el objetivo de lograr una mejor dosificación en los tratamientos infantiles, ya que admite a través del vaso o gotero dosificador lograr las pequeñas dosis necesarias para los neonatos y niños menores de 2 años, pudiéndose utilizar esta forma farmacéutica también en otros niños, pacientes encamadas y pacientes de la tercera edad.

Por tanto, el objetivo fundamental de este trabajo, consistió en desarrollar una formulación de albendazol 200 mg/ 5 mL, en forma de polvo para suspensión oral, para facilitar la dosificación de este medicamento en niños pequeños y neonatos y mejorar la forma de administración del medicamento en personas encamadas y adultos de la tercera edad.

**MÉTODOS****Desarrollo tecnológico**

En el desarrollo tecnológico de la formulación, se empleó albendazol ingrediente farmacéutico activo, correspondiente al lote Y3020154001, del fabricante Huazhongfarmaceutical CO LTD y fue importada por FARMACUBA desde China, valorada previamente en los laboratorios del CIDEM, realizándose los ensayos establecidos en las especificaciones de calidad reportadas en la USP 37.<sup>(8)</sup>

Todos los reactivos empleados fueron de calidad para análisis y los equipos y cristalería de laboratorio se encontraban debidamente certificados.

Primeramente, se sometió el Albendazol a diferentes condiciones de estrés tales como: calor 45°C, luz solar, hidrólisis ácida (HCl 5 N), hidrólisis básica (NaOH 5 N), humedad (84 % humedad relativa)

Posteriormente, se realizó un estudio de compatibilidad a excipientes, mezclando el ingrediente farmacéutico activo con cada uno de los excipientes con posibilidades de utilizar. Se almacenó en condiciones de estrés a 45 °C y a temperatura ambiente (30 ± 2 °C) y se analizó por cromatografía en capa delgada, a tiempo cero y a los tres meses. Los excipientes estudiados de calidad farmacéutica fueron: benzoato de sodio, fresa sólida, lactosa monohidratada, aerosil, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, carboximetilcelulosa (CMC), Kollidon CL-M, Kollidon -30, hidroxipropilcelulosa F-4M, ludipress, goma xantana, tabulosa SC-580, ácido cítrico, cloruro de sodio, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio.

En el presente estudio se tuvieron en cuenta varios factores importantes en esta forma farmacéutica: agente suspendente a utilizar y la viscosidad necesaria para la suspensión; la reconstitución (humectación del albendazol y formación de espuma) y la fluidez de los polvos en la tolva de llenado.

(6)

Con el objetivo de determinar el agente suspendente idóneo se evaluaron, la Carboximetilcelulosa (CMC), Kollidón 30, Kollidon CL-M, Hidroximetilpropilcelulosa F-4M, goma xantana, Tabulosa SC-580 y aerosil V-200, a tres niveles. Así como la selección del agente regulador de flujo a utilizar evaluándose el Aerosil V-200, magnesio estearato, la tabulosa SC-580 (por el contenido de celulosa microcristalina que contiene), y el ludipress (utilizándolo por la esfericidad de la partícula), a tres niveles; ambos estudios se reportan en la tabla I.

Debido a la alta higroscopicidad del Albendazol, se realizó un estudio de humectación, porque esta característica del ingrediente farmacéutico activo (IFA) hace que se dificulte la reconstitución del producto quedando el polvo en la superficie de los frascos sin mojarse, por lo tanto el desarrollo tecnológico de esta formulación gira fundamentalmente sobre cómo lograr la humectación del polvo. En este estudio se evaluó el efecto de los agentes humectantes y co-disolventes presentados en la tabla II.

Una vez culminada esta etapa de selección de los componentes de la formulación, se procedió a elaborar diferentes ensayos tecnológicos, para ello primeramente, se pesaron el IFA y los excipientes y se incorporaron en una bolsa de polietileno mezclándose en el siguiente orden: agente regulador de pH, agente humectante, co-disolvente, edulcorante, preservante, regulador de flujo y relleno. Se molieron en un molino de laboratorio con el implemento de martillo utilizando una malla 0,25. Se recogió el resultado en bolsa de nylon de polietileno. En otra bolsa de nylon se mezclaron los agentes suspendentes, el saborizante, el principio activo y la Tabulosa SC-580. A esta mezcla se le añadió la mezcla resultante de la molienda y se mezcló todo en un mezclador en V de laboratorio.

---

## Estudio de estabilidad

El presente estudio se realizó por el método de estabilidad acelerada, de vida de estante y de suspensión reconstituida. Se emplearon muestras de 3 lotes identificados como: 15001, 15002 y 15003, envasados en frascos de vidrio ámbar de 75 mL acabado 28 PP, calidad hidrolítica IV, tapa PEBD con obturador PEAD y sello de inviolabilidad 28 PP.

Para el estudio de estabilidad acelerada, se almacenaron muestras de los lotes en una estufa con temperatura controlada de  $40 \pm 2$  °C y  $75 \pm 5$  % de humedad relativa (HR) y se valoraron al inicio, 2, 3 y 6 meses de elaborados; se analizaron en el período evaluado las características organolépticas, identificación, contenido de humedad, el contenido de albendazol, así como la presencia de los productos de degradación teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el estudio de especificidad del método cromatográfico desarrollado y validado al someter la muestra a condiciones drásticas.<sup>(7)</sup>

Para el estudio de estabilidad por vida de estante, los lotes estudiados fueron almacenados a temperatura ambiente ( $30 \pm 2$  °C y HR de  $70 \pm 5$  %), y se valoraron al inicio, a los 3, 6, 9 y 12 meses de fabricados. Los parámetros evaluados fueron los mismos que se estudiaron en el estudio de estabilidad acelerada.<sup>(7)</sup>

La cuantificación del contenido de ingrediente farmacéutico activo en el producto terminado, se realizó aplicando un método analítico, por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR), previamente validado para estos fines. Para la determinación se utilizó un cromatógrafo KNAUER con detector UV/VIS ajustado a 308 nm, un dosificador (*loop*) de 20 µL e integrador SHIMADZU CR 8 A. La separación se realizó isocráticamente sobre una columna Lichrocart RP- 18 con tamaño de partícula de 5 µm (4,6 mm x 25 cm). La fase móvil consistió en una mezcla desgasificada de metanol: solución de fosfato de sodio monobásico (11,0 g en 800 mL de agua destilada) (70:30); con una velocidad de flujo de 2,0 mL/min.<sup>(8)</sup>

Se realizó una prueba microbiológica a la formulación empleando el método de conteo en placas reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 37, 2015)<sup>(8)</sup> y se analizó al inicio y a los 12 meses de comenzado el estudio de estabilidad por vida de estante.

## RESULTADOS

Se comprobó que el ingrediente farmacéutico activo cumplió con las especificaciones de calidad establecidas para la misma en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 37, 2015.<sup>(8)</sup>

En la tabla III, se reportan los principales resultados tecnológicos obtenidos en el estudio de selección de los componentes de la formulación. En la tabla IV, se muestran los resultados del estudio de estabilidad.

---

**DISCUSIÓN****Desarrollo tecnológico**

Los resultados de cada uno de los análisis establecidos en las especificaciones de calidad del Albendazol ingrediente farmacéutico activo se encontraron dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 37,<sup>(8)</sup> demostrándose que podía emplearse en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas.

En el estudio de compatibilidad del IFA con los excipientes se demostró que no existía incompatibilidad con los mismos excipientes estudiados.

Con el uso del cloruro de sodio se logró disminuir la cantidad de laurilsulfato de sodio necesaria en la formulación para humectar el albendazol. Obteniéndose una suspensión estable por más de 24 horas, homogénea, de aspecto agradable, sin sabor salino, con un nivel de espuma moderado que desaparece rápidamente posibilitando una buena dosificación y lográndose una resuspensión instantánea con poca agitación.

Se eligieron los ensayos que tenían menor índice de Hausner, lo que se logró fundamentalmente con la utilización de la tabulosa SC-580 al 20 % y con el Aerosil al 5 %. El magnesio estearato no influyó en la fluidez del polvo por lo que se decidió no incorporarlo a la formulación.<sup>(6)</sup>

Con el objetivo de lograr la suspensión de los polvos se ajustó la viscosidad en un rango ligeramente bajo, sin estabilizar la espuma. El uso de Kollidon-30 no impartió ningún beneficio en la formulación por lo que no se incluyó entre los excipientes utilizados, se seleccionó la CMC como agente suspendente y viscosante principal, aunque no se descarta la posibilidad del uso de la goma tragacanto ni de la hidroxipropilmetilcelulosa F-4 M.

Por los resultados tecnológicos obtenidos de buena humectación, espuma moderada, de buena viscosidad, buena resuspendibilidad y por sus características de flujo, se eligió como mejor candidato el ensayo 5/15.

**Estudio de estabilidad**

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada, demostraron que en las condiciones estudiadas de temperatura y humedad<sup>(7)</sup>, el producto mantiene su estabilidad, ya que el tratamiento no alteró su calidad final, y se mantuvo las características organolépticas, contenido de humedad y el contenido del ingrediente farmacéutico activo dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad.

Según los valores obtenidos en el estudio de estabilidad por vida estante, se puede concluir que el producto presentó una estabilidad satisfactoria a temperatura ambiente, ya que se mantuvo los parámetros que determinan su calidad en los 12 meses de fabricado el producto; no se evidenciándose cambios significativos en la cuantificación del ingrediente farmacéutico activo, ya que

la disminución fue inferior al 5 %, límite establecido por nuestro órgano regulador. Los valores de contenido de humedad, se mantuvieron dentro de los límites permisibles para esta formulación. De igual manera se comportaron los resultados de microbiología; se pudo comprobar que no aparecía crecimiento microbiano, transcurridos 12 meses de elaborado el producto. <sup>(7)</sup>

Se desarrolló una formulación nacional de albendazol 200 mg/5 mL polvo para suspensión que cumple con las especificaciones de calidad a nivel nacional e internacional para esta forma farmacéutica.

### LITERATURA CITADA

1. Mckellar, Q.A., Scott, E.W. The benzimidazole anthelmintic agents-a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1990. 13; p 223-247.
2. Vives E A, Medvedovsky D y Rothlin R. Drogas antiparasitarias. *Farmacología II*. 2004. p. 10 Disponible en: <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/05/quinolonas.pdf>.
3. Toriz, C.A. Antiparasitarios usados en Medicina Veterinaria y Zootecnia. Actividad de apoyo a docencia para obtener el título de Médico Veterinario Zootecnista. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México, 2013. p 42
4. Pérez Fernández Rubén, *Farmacología Veterinaria*. Edición de Mayo. Chile: Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Concepción, 2010.
5. Colectivo de autores. *Formulario Nacional de Medicamentos*. Editorial: Ecimed, La Habana, 2006. ISBN 959-212-208-3.
6. Voigt R. *Tratado de Tecnología Farmacéutica*. Zaragoza: Editorial Acribia; 1979. p. 417, 427, 430, 442-443, 631, 540.
7. CECMED. *Regulación 23 -2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos*. La Habana: Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED); 2000.
8. *Farmacopea de Estados Unidos/Formulario Nacional [USP 37/ NF 33]. Volumen III. The United States Pharmacopeial Convention*. Rockville. MD: Twinbrook Parkway; 2015.

Tabla I. Estudios de diferentes componentes de la formulación

<b>Agentes suspendentes</b>	Niveles ( % en el polvo)		
CMC	0,0	2,5	5,0
Hidroxipropilmetilcelulosa F- 4 M	0,0	2,5	5,0
Goma Xantana	0,0	2,5	5,0
Kollidón 30	0,0	5,0	10,0
Kollidón CL-M	0,0	5,0	10,0
Aerosil V-200	0,0	2,5	5,0
Tabulosa SC-580	0,0	10,0	20,0
<b>Agentes deslizantes antiadherentes</b>	Niveles ( % en el polvo)		
Aerosil v-200	0,0	2,5	5,0
Magnesio estearato	0,0	-	0,5
Tabulosa SC-580	0,0	10,0	20,0
Ludipress	0,0	-	20,0

Tabla II. Estudios de humectación del Albendazol

<b>Agentes humectantes y co-disolventes</b>	Niveles ( % en el polvo)		
Sodio lauril sulfato	0,0	0,5	1,0
Cloruro de sodio	0,0	2,5	5,0

Tabla III. Resultados del estudio de selección de componentes

No de ensayo	Kollidon 30 (%)	Kollidon Cl-M (%)	CMC (%)	Aerosil V-200 (%)	tabulosa SC-580 (%)	sodio lauril sulfato (%)	cloruro de sodio (%)
15/14	5,0	5,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
19/14	5,0	5,0	5,0	10,0	0,0	0,0	0,0
24/14	0,0	2,5	5,0	5,0	20,0	1,0	0,0
4/15	0,0	2,5	5,0	5,0	20,0	0,5	0,0
5/15	0,0	2,5	5,0	5,0	20,0	0,5	5,0
No de ensayo	Viscosidad (cps) Spindle SC4-31; 30 rpm		Índice de Hausner	Humectación del polvo	Formación de espuma		
15/14	26,49		1,3426	mala	No espuma		
19/14	168,23		1,3577	mala	No espuma		
24/14	96,98		1,3220	buena	Mucha espuma		
4/15	75,26		1,2844	excelente	Mucha espuma		
5/15	61,76		1,2247	excelente	Espuma moderada		

Tabla IV. Estudios de estabilidad

Parámetros	Acelerada				Vida de estante			
	Tiempo (meses)	Lote			Tiempo (meses)	Lote		
		001	002	003		001	002	003
C. org	0	Resp	Resp	Resp	0	Resp	Resp	Resp
	1	Resp	Resp	Resp	3	Resp	Resp	Resp
	2	Resp	Resp	Resp	6	Resp	Resp	Resp
	3	Resp	Resp	Resp	9	Resp	Resp	Resp
	6	Resp	Resp	Resp	12	Resp	Resp	Resp
Identificación	0	Resp	Resp	Resp	0	Resp	Resp	Resp
Contenido de humedad (%)	0	2,9	3,0	2,9	0	2,9	3,0	2,9
	1	2,9	3,0	2,9	3	2,9	3,0	3,1
	2	2,9	3,1	3,0	6	3,0	3,1	3,1
	3	3,0	3,0	3,0	9	3,1	3,2	3,3
	6	3,0	3,1	3,1	12	3,3	3,2	3,3
Contenido de albendazol (%)	0	101,9	101,6	100,7	0	101,9	101,6	100,7
	1	101,4	101,1	100,1	3	101,6	101,4	100,3
	2	101,1	100,9	99,9	6	101,2	101,1	100,2
	3	100,7	100,4	99,6	9	101,1	101,0	100,0
	6	99,5	99,2	98,8	12	100,9	100,9	99,8
Productos de degradación	0	Inap	Inap	Inap	0	Inap	Inap	Inap
	1	Inap	Inap	Inap	3	Inap	Inap	Inap
	2	Inap	Inap	Inap	6	Inap	Inap	Inap
	3	Inap	Inap	Inap	9	Inap	Inap	Inap
	6	Inap	Inap	Inap	12	Inap	Inap	Inap
Conteo microbiológico					0	Resp	Resp	Resp
					12	Resp	Resp	Resp

C. org – características organolépticas; Resp - Responde; Inap - Inapreciable