



Sistema de liberação prolongada a partir de comprimidos matriciais bioadesivos vaginais contendo metronidazol

Dias, A.¹; Soares Sobrinho, J.L.¹; Nunes, L.C.C.¹; La Roca, M.F.¹; Cunha Filho, M.S.S.²; Rolim Neto, P.J.^{1*}

¹ Departamento de Ciências Farmacêuticas, Disciplina Desenvolvimento Farmacotécnico Industrial, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil

² Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Campus Universitario Sur, Santiago de Compostela, Espanha.

Recebido 31/10/05 / Aceito 11/04/06

RESUMO

A vaginose bacteriana é a mais comum das infecções do trato genital feminino. O metronidazol, droga de escolha no tratamento, possui boa resposta terapêutica, mas, devido à sua toxicidade após doses contínuas, tem sua capacidade de combate e reversão da doença limitada pela efemeridade do tratamento. Desenvolveu-se a forma farmacêutica comprimido matricial bioadesivo vaginal contendo metronidazol que levou em conta, tanto a redução das quantidades administradas da droga, quanto o uso de atributos que desfavoreçam a permanência da flora patógena no meio vaginal, como a liberação prolongada e a acentuada adesão da forma à mucosa. Foram obtidos durante o estudo três formulações chamadas de lotes de bancada (LB I, LB II e LB III) com variações quali-quantitativas dos excipientes utilizados. Nos LB I e LB II utilizou-se o hidropropilmetilcelulose e carbopol como constituintes da matriz, porém no LB III foi utilizado uma composição de hidropropilmetilcelulose, etilcelulose e carbopol. As formulações apresentaram resultados dentro das especificações frente aos testes físico-químicos habituais de acordo com a Farmacopéia brasileira. Os comprimidos LB I e LB II liberaram todo seu conteúdo após seis e 12 horas, respectivamente, a partir de matrizes de caráter notadamente adesivo e ao fim dos ensaios mantiveram-se na forma de pequena estrutura gelificada. Mesmo sob essas condições, e após 48 horas de ensaio, a formulação LB III não liberou todo seu conteúdo, pode-se levar em conta a mudança da natureza dos componentes da matriz assim como a necessidade de um desenvolvimento e validação de método mais específico para dissolução.

Palavras-chave: Comprimidos matriciais, metronidazol, liberação prolongada.

INTRODUÇÃO

O metronidazol é um composto antibacteriano

pertencente à classe dos imidazóis, sub-grupo dos nitroimidazóis, que exerce atividade contra uma extensa variedade de microrganismos (Murphy & Jones, 1994; Goodman & Gilman, 2001). É um fármaco clinicamente efetivo no tratamento de tricomoníase, amebíase e giardíase, além de bactérias anaeróbias, como as espécies *Bacterioides*, *Clostridium* e *Helicobacter*. Uma de suas principais indicações está no tratamento de infecções vaginais causadas por *Gardnerella vaginalis*, contra as quais os derivados imidazólicos administrados via oral são considerados fármacos de primeira escolha (Stranz & Bradley, 1981; Halbe, 1998).

A posologia para tratamento de vaginite bacteriana varia conforme as considerações clínicas e o histórico do paciente, podendo ser utilizado a dose única de 2g via oral; doses de 500mg administradas durante um período de cinco a sete dias ou doses de 250mg administradas três vezes ao dia durante sete dias, para pacientes com intolerância a quantidades mais elevadas do fármaco. A terapia vaginal pode ser utilizada em associação à terapia oral, variando a dose de administração oral de 37,5mg a 1000mg (Hillier et al., 1993; Goodman & Gilman, 2001). No entanto, o prolongamento do tratamento ou a elevação das doses administradas têm como principal obstáculo a exposição do paciente à toxicidade do fármaco. (Akyol et al., 2000).

Por esta razão, a terapêutica mais adotada para o tratamento de vaginose bacteriana baseia-se na utilização concomitante das duas vias de administração, oral e vaginal. Tal esquema terapêutico é utilizado com a finalidade de aumentar a eficácia clínica e reduzir as possibilidades de recidivas, minimizando as conseqüências de tratamentos posteriores (Hillier et al., 1993; Goodman & Gilman, 2001).

A utilização de comprimidos vaginais de liberação prolongada obtidos a partir de matrizes hidrofílicas pode contribuir com o aumento da adesão terapêutica, ao propor a redução do esquema posológico para apenas uma dose, sem redução na quantidade total administrada do fármaco, contribuindo por sua vez com a redução de casos de recidivas. A taxa na qual o fármaco é liberado constitui a principal variável nos sistemas matriciais hidrofílicos, sendo controlada pela formação de uma camada do hidrogel em

*Autor correspondente: Pedro José Rolim Neto - Disciplina Desenvolvimento Farmacotécnico Industrial, Depto de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE - Av. Arthur de Sá s/n - Cidade Universitária - 50740-521 - Recife - PE - Email: prolim@ufpe.br - Tel/Fax: 81-32721383

Sistema de liberação prolongada contendo metronidazol

torno da matriz após a sua exposição a um fluido aquoso (Bouckaert et al., 1995).

Em contato com o meio aquoso, os poros mais próximos à superfície da matriz absorvem pequenas quantidades de água e a liberação do fármaco passa a ser controlada pela sua dissolução e difusão no meio aquoso interno, até o exterior da matriz. A alta viscosidade da dispersão polimérica nos poros reduz a velocidade no transporte do fármaco através da formação de uma camada de gel. Ou seja, as matrizes hidrofílicas sofrem, no seu meio de aplicação, uma hidratação seguida de gelificação, produzindo uma barreira que pode reduzir a liberação do fármaco a depender da composição da formulação (Jimenez-Castellanos et al., 1993; Lee & Chien, 1996).

Outra vantagem da utilização de comprimidos vaginais obtidos a partir de polímeros formadores de matrizes hidrofílicas é a prolongada permanência no sítio de liberação, devido ao poder de adesão das matrizes hidrofílicas ao epitélio vaginal, circunstância não observada na administração das formas farmacêuticas gel e creme, as quais são removidas mais rapidamente pelas secreções (Bouckaert et al., 1995). A vantagem desta permanência prolongada da forma farmacêutica no meio vaginal pode ser observada no potencial de redução da frequência de dosagens sem prejuízo dos resultados terapêuticos (Wain, 1998; Woolfson et al., 2000).

O presente trabalho teve por objetivo desenvolver formulações de comprimidos vaginais de liberação prolongada contendo metronidazol, bem como avaliar a influência dos excipientes utilizados sobre o perfil de liberação do fármaco e sobre as características físicas dos comprimidos.

MATERIAL E MÉTODOS

Tecnologia de obtenção das matrizes: Foram desenvolvidos e testados três lotes de bancada (LB) diferentes, todos calculados para 300g. Os lotes de bancada I e II foram obtidos utilizando hidropropilmetilcelulose (HPMC) e carbopol como matriz polimérica em concentrações de 37,5 e 12,5 % e 37,5 e 12 % respectivamente com um acréscimo de 0,5% de estearato de magnésio no LB II. No LB III além dos compostos usados no LB I foi adicionado como parte da matriz 20 % de etilcelulose.

Tabela 1 - Formulações submetidas aos ensaios de liberação prolongada.

CONSTITUINTES %	FORMULAÇÕES		
	LB I	LB II	LB III
Metronidazol	50,0	50,0	50,0
HPMC	37,5	37,5	20,0
Carbopol 934	12,5	12,0	10,0
Estearato de magnésio	-	0,5	-
Etilcelulose	-	-	20,0

LB= Lote de bancada

Foi utilizado, para obtenção dos lotes de bancada, o setor de sólidos do Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) da UFPE, com temperatura e umidade controladas. Realizou-se a pesagem dos constituintes em balança analítica marca Sartorius modelo CP 64, a mistura dos pós foi realizada em misturador em "V" de bancada com capacidade para um kg. No desenvolvimento de lotes de comprimidos vaginais de 300mg de metronidazol de liberação controlada, foram padronizados os procedimentos farmacotécnicos, empregando-se a via de compressão direta, utilizou-se máquina compressora rotativa com 16 punções Neuberg®.

Controle de Qualidade dos Lotes de Bancada Obtidos: Os comprimidos de cada formulação foram examinados segundo suas características externas, tais como cor, formato, integridade e regularidade da superfície. Os testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração seguiram a Farmacopéia brasileira (1988). Com relação a quantificação do fármaco foi feita segundo o método descrito na *United States pharmacopeia* (2005) para doseamento de metronidazol em comprimidos orais.

A curva de calibração foi construída com seis pontos, traçando-se um gráfico das áreas dos picos obtidos pela injeção de 20µL das soluções padrão de metronidazol em concentrações de 0,001mg/mL, 0,01mg/mL, 0,1mg/mL, 0,2mg/mL, 0,3mg/mL, 0,6mg/mL. A precisão do método foi verificada através da injeção em triplicata das soluções. A solução utilizada para obtenção do primeiro ponto da curva corresponde ao limite inferior de quantificação.

Perfil de Liberação *in vitro*: Através do aparato 1 de dissolução da *United States pharmacopeia* (2005), as amostras LB I, LB II e LB III foram submetidas às condições sink, em meio de dissolução contendo 900mL de água deionizada, a $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$, velocidade de agitação de 50 r.p.m., até completa liberação ou no máximo 48 horas do início dos testes. O volume coletado para cada alíquota foi de 2mL do meio de dissolução. As amostras foram coletadas nos intervalos de tempo de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 720, 1440 e 2880 minutos. Os gráficos foram obtidos pela substituição dos valores de fármaco dissolvido *versus* tempo.

RESULTADOS

Os resultados dos comprimidos obtidos foram submetidos aos testes físico-químicos habituais e estes apresentaram resultados dentro das especificações, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2 - Parâmetros de qualidade dos comprimidos contendo 300mg de metronidazol

FORMULAÇÕES	LB I	LB II	LB III
ASPECTO	De acordo	De acordo	De acordo
PESO MÉDIO (g) (DP)	602,88 (5,12)	607,6 (2,63)	622,99 (5,59)
TEOR DE MTZ (mg) \pm CV	308,67 \pm 1,1	308,95 \pm 0,3	312,12 \pm 1,8
DUREZA (Kg \bar{f}) \pm CV	21,94 \pm 0,02	14,01 \pm 0,07	9,05 \pm 0,03
FRIABILIDADE (%)	0,07	0,11	0,41
DESINTEGRAÇÃO (min)*	300	300	300

DP = Desvio Padrão, n = 20; CV = Coeficiente de Variação, n = 20; * n = 6; tempo máximo: 5 horas

Sistema de liberação prolongada contendo metronidazol

A curva de calibração para validação parcial do método apresentou coeficiente de correlação igual a 0,9997, portanto, superior ao mínimo exigido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA para validação parcial de métodos analíticos, que corresponde a 0,98 segundo a resolução nº 899, de 29 de maio de 2003 (Brasil, 2003).

Em relação a liberação *in vitro*, o LB III, único a não formar matriz definida durante a exposição ao meio de dissolução, não liberou completamente a droga, mesmo após 48 horas ininterruptas, o que inviabiliza a formulação enquanto forma de aplicação vaginal. A liberação do fármaco a partir do LB II ocorreu em período e tempo aproximadamente três vezes maior do que o tempo necessário para liberar toda a droga encerrada no LB I, apesar dos perfis de liberação semelhantes das duas formulações. O LB I liberou seu conteúdo em quatro horas, enquanto a LB II levou pouco menos de doze horas para o mesmo fim.

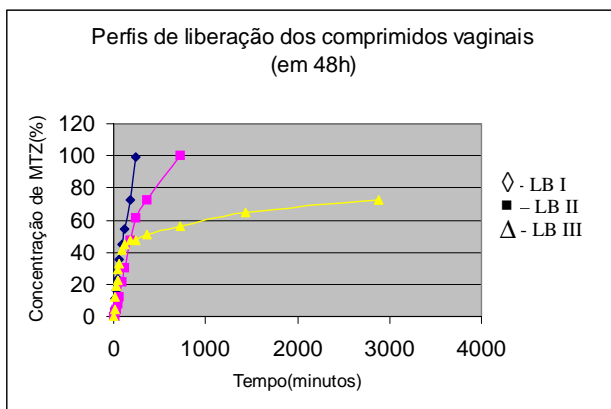


Figura 1 – Perfis de dissolução de comprimidos de liberação prolongada (fórmulas LB I, LB II e LB III), contendo 300mg de metronidazol.

DISCUSSÃO

Estes resultados indicam o bom potencial do uso vaginal de uma composição contendo HPMC e carbopol, dada a formação de matrizes adesivas e a liberação prolongada da droga. Entretanto, a inclusão de etilcelulose resulta em um comprimido com características de liberação insatisfatórias.

A adição do agente lubrificante estearato de magnésio, com sua característica hidrofóbica, ao LB II resultou em um comprimido de liberação mais prolongada do que o LB I. A gelificação, e decorrente formação de matriz, foi semelhante em ambos, porém, a presença do estearato parece ter agido de forma inibitória na difusão do princípio ativo dentro da forma. Principalmente, se for levada em consideração a presença de uma porção não-gelificada no interior do comprimido, na qual, quando acrescida de estearato, penetraria o líquido com maior dificuldade.

A liberação do metronidazol nas três formulações ocorreu de modo menos dependente da concentração de droga na forma. Esta aproximação com um modelo de liberação constante durante período de quatro a 48 horas, não pode ser considerada definitiva, pois, além, da falta de uma formulação de referência e de um método de avaliação mais específico para comprimidos dessa natureza, a quantidade de dados seguros na literatura dificulta a definição de um perfil padrão, modelo de liberação a partir de comprimidos vaginais. Por outro lado, o resultado dos ensaios permitiu comparar as formulações entre si, a partir dos seus comportamentos distintos sob as condições de estudo, como mostra a Figura 1.

As diferenças entre as formulações a partir de seus componentes mostrou-se bastante influente sobre as respectivas durezas e friabilidades dos comprimidos em questão. A inclusão de estearato de magnésio na formulação LB II e a presença de etilcelulose no LB III provocou a redução da dureza, em graus e motivos diferentes. No caso do estearato de magnésio pela sua natureza lubrificante, já no LB III a redução na quantidade do núcleo matricial (HPMC e carbopol) em favor da inclusão da etilcelulose provocou uma queda ainda maior na dureza do produto.

Considerando a utilização de apenas um método de obtenção, a composição de cada um dos três comprimidos vaginais de liberação prolongada levou a um perfil de liberação do fármaco específico, variando de seis a 48 horas o tempo de dissolução total do fármaco.

As formulações propostas apresentaram nos ensaios físico-químicos valores compatíveis com a performance de matrizes poliméricas, mantendo sua estrutura nos testes de desintegração sem, contudo, impedir a liberação do fármaco em meio convencional de dissolução. Todas as formulações formaram durante os ensaios de dissolução uma matriz íntegra gelificada lenta e progressivamente, de modo a controlar a liberação do fármaco por dissolução e difusão na matriz. Tal característica, conseguida inicialmente com a mistura de HPMC e carbopol 934, foi evidenciada com a inclusão de Etilcelulose na composição.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa), a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e ao LAFEPE (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco) pelo apoio financeiro na realização desta pesquisa.

ABSTRACT

Sustained release system from vaginal bioadhesive matrix tablets containing metronidazole

Bacterial vaginosis is the commonest vaginal infection

Sistema de liberação prolongada contendo metronidazol

in women. Metronidazole is the drug of choice for its good therapeutic response, but, owing to its toxicity after repeated doses, its capacity to fight and revert the infection is limited by the shortness of the treatment. Vaginal bioadhesive matrix tablets containing metronidazole were designed to allow a decreasing dose of metronidazole to be delivered and to include special features that disfavor the pathogen flora of the vagina, such as sustained release and accentuated adhesion to the vaginal mucosa. Three formulations were developed during the study, designated Bench Batch (BB) I, II and III, which varied in the amount and type of excipients used. In BB I and BB II, hydropropyl methylcellulose was used as the matrix constituent, while in BB III, hydropropyl methylcellulose, ethyl cellulose and carbopol were used. When the usual physical-chemical tests in the Brazilian Pharmacopoeia were applied, all the formulations were within specifications. BB I and BB II tablets released all their contents after six and 12 hours respectively from the notably adherent matrix and, by the end of assays, they maintained a small jelly structure. Under the same conditions, even after 48 hours of study, BB III did not release its full content; the change in the matrix components may account for this, and the need to design and test a more specific method for dissolution should be considered.

Keywords: Matrix tablets, metronidazole, sustained release.

REFERÊNCIAS

- Akyol D, Mungant T, Baltaci V. A comparative study of genotoxic effects in the treatment of trichomonas vaginalis infection: metronidazole or nalidixic acid. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264(1):20-3.
- Bouckaert S, Temmerman M, Voorepoels J, Van Kets H, Remon JP, Dhont M. Preliminary efficacy study of a bioadhesive vaginal metronidazole tablet in the treatment of bacterial vaginosis. *J Pharm Pharmacol* 1995;47(11):970-1.
- Brasil. Resolução n. 899 de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, 02 jun 2003. p.104.
- Farmacopéia brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu; 1988. pt.1.
- Goodman LS, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th.ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p.1232.
- Halbe HW. *Tratado de ginecologia*. 2.ed. São Paulo: Roca; 1998. v.1.
- Hillier SL, Lipinski C, Briselden AM, Eschenbach DA. Efficacy of intravaginal 0.75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1993;81(6):963-7.
- Jiménez-Castellanos MR, Zia H, Rhodes CT. Assessment of an in vitro method for measuring the bioadhesiveness of tablets. *Int J Pharm* 1993;89:223-8.
- Lee CH, Chien YW. In vitro permeation study of a mucoadhesive drug delivery system for controlled delivery of nonoxynol-9. *Pharm Dev Technol* 1996;1(2):135-45.
- Murphy PA, Jones E. Use of oral metronidazole in pregnancy. Risks, benefits, and practice guidelines. *J Nurse Midwifery* 1994;39(4):214-20.
- Stranz, MH, Bradley, WE. Metronidazole. *Drug Intell Clin Pharm* 1981;15(11):838-46.
- United State pharmacopeia. 28th.ed., Rockville: The United Pharmacopeial Conventional, 2005. p.1236.
- Wain AM. Metronidazole vaginal gel 0.75% (MetroGel-Vaginal): a brief review. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1998;6(1):3-7.
- Woolfson AD, Malcolm RK, Gallagher R. Drug delivery by the intravaginal route. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2000;17(5):509-55.