

# OTIMIZAÇÃO DA FORMULAÇÃO E ESTUDO DE ESTABILIDADE DO LAFEPE METRONIDAZOL GELÉIA VAGINAL 500mg/5g

Rosilane Soares Pinto da Silva<sup>1</sup>, Aíla Karla Mota Santana<sup>1,2</sup>, Tereza Raquel Fernandes Almeida<sup>1,2\*</sup>.

## RESUMO

O *Trichomonas vaginalis* é o agente causador de doença sexualmente transmissível (DST) não viral mais comum e mais incidente mundialmente. O Metronidazol é o fármaco de escolha para o tratamento das tricomoníases segundo a Organização Mundial da Saúde. A aplicação local é preferível quando comparada a administração sistêmica devido à diminuição dos efeitos colaterais. O objetivo deste trabalho é a otimização da formulação do LAFEPE<sup>®</sup> Metronidazol 500mg/5g geléia vaginal e o desenvolvimento de metodologia analítica capaz de detectar e quantificar metronidazol na forma farmacêutica gel por cromatografia líquida de alta eficiência. O desenvolvimento da formulação foi realizado a partir de uma planificação qualitativa e quantitativa dos excipientes, o produto obtido foi um gel aquoso à base de carboximetilcelulose que apresentou características organolépticas, pH e o teor dentro das especificações, no procedimento de manipulação da nova formulação foi removida a etapa de aquecimento o que resultou numa diminuição do custo de produção quando comparado com a atualmente produzida. O método cromatográfico desenvolvido foi capaz de quantificar o metronidazol e a substância relacionada A na matéria-prima. Foi realizada uma adequação no método para a extração do ativo do produto acabado gel utilizando N,N-dimetilformamida e aquecimento como etapas de preparo da amostra.

**UNITERMOS:** Metronidazol, desenvolvimento farmacotécnico, método indicativo de estabilidade.

<sup>1</sup> Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS. <sup>2</sup> Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A – LAFEPE. TEL.: (81) 3183-1227. E-mail: terezaraquel@fps.edu.br

## **ABSTRACT**

The *Trichomonas vaginalis* is the agent of nonviral most common and globally incident cause of sexually transmitted disease (STD). Metronidazole is the drug of choice for treatment of trichomoniasis according the World Health Organization. A local application is preferable when compared to systemic administration due to decreased side effects. The objective of this work is the optimization of the formulation of LAFEPE® Metronidazole 500mg / 5g vaginal jelly and the development of an analytical method for detecting and quantifying the metronidazole jelly form dosage by liquid chromatography high efficiency. The formulation development was performed using a qualitative and quantitative planning of excipients, the product obtained was an aqueous gel by carboxymethylcellulose which showed organoleptic properties, pH and content within specifications, the handling procedure of the new formulation was removed from the heating step resulting in a reduction in the cost of production compared with currently produced. The chromatographic method was capable of quantifying metronidazole and related substance A in the raw material. An adjustment was made in the method for the extraction of the active in the gel product using N, N-dimethylformamide and heating as steps in sample preparation.

**UNITERMS:** Metronidazole, pharmaceuticals development, method indicative of stability.

## INTRODUÇÃO

*Trichomonas vaginalis* é o agente causador de doença sexualmente transmissível (DST) não viral mais comum e mais incidente mundialmente, este agente predispõe mulheres a doença inflamatória pélvica atípica, câncer cervical, infertilidade além de promover a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Mulheres grávidas infectadas têm alto risco de desenvolver complicações na gravidez, como por exemplo, o nascimento de bebês prematuros. (MACIEL, 2004, p. 152-60).

O Metronidazol é um derivado do nitroimidazol, conforme demonstrado na figura 1, classificado terapeuticamente como um agente antiprotozoário e antibacteriano, possui atividade contra bacilos gram-negativos anaeróbios, contra bacilos gram-positivos esporulados e contra todos os cocos anaeróbios. (KOROLKOVAS, 2001, p. 18-37). O mecanismo de ação do fármaco consiste na inibição da síntese de ácido desoxirribonucléico e na degradação do DNA. (ALVES, 2010). É indicado como fármaco de escolha para o tratamento das tricomoníases segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), podendo ainda ser utilizado para o tratamento de varginites bacterianas inespecíficas. Contudo já existem relatos de resistência a esta droga. (RABIEE, 2012, p. 24-30; MACIEL, 2004, p. 152-60). Sua aplicação local é preferível devido à diminuição dos efeitos colaterais, da toxicidade e do potencial teratogênicos desta droga quando comparada a sua administração sistêmica (YELLANKI, 2010, p.1746-1750).

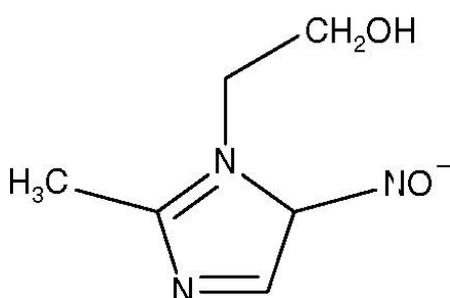


FIGURA1: Estrutura química do metronidazol

O desenvolvimento farmacotécnico de um medicamento deve ser realizado de modo racional, originando um produto com qualidade, segurança e eficácia e a um baixo custo. (SOUZA, 2006, p.139-144). Para garantir que o produto desenvolvido e fabricado possua suas

características de qualidade e eficácia comprovadas durante o prazo de validade do medicamento, se faz necessário a realização dos testes de estabilidade. (SILVA, 2009, p. 129-135).

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, da forma farmacêutica e da sua composição, bem como dos processos de fabricação e do tipo e propriedades dos materiais de embalagem. (SILVA, 2009, p. 129-135).

A Resolução Nº 1 de 29 de julho de 2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem como finalidade instruir a realização dos estudos para determinação e o acompanhamento do prazo de validade do medicamento, através da verificação do doseamento da substância ativa e da quantificação dos produtos de degradação ao longo do período de avaliação do medicamento sob condições variadas de estresse determinadas neste guia. (ANVISA/Ago. 2005). Tanto a realização do teste de estresse quanto o desenvolvimento do método analítico para a identificação e quantificação dos produtos de degradação são de extrema importância para as indústrias farmacêuticas, pois no momento do registro, pós-registro e da renovação do registro do produto farmacêutico, o estudo de estresse acompanhado de sua análise crítica deverá ser contemplada. (ANVISA/ jul. 2008).

Para a realização do estudo de estabilidade de um medicamento é fundamental o desenvolvimento de uma metodologia analítica capaz de detectar e quantificar não apenas a substância ativa como também os seus produtos de degradação, a essa metodologia dá-se o nome método indicativo de estabilidade (NGWA, 2010). Esses produtos são impurezas resultantes de alterações químicas que surgem durante a síntese do fármaco e /ou durante o armazenamento do medicamento. A presença desses compostos de degradação na formulação farmacêutica pode representar não somente um decréscimo da atividade terapêutica, mas o surgimento de reações tóxicas, alergênicas e irritantes ao organismo (SERAFIM, 2007).

O objetivo deste trabalho é a otimização da formulação do LAFEPE® Metronidazol 500mg/5g geléia vaginal e o desenvolvimento de metodologia analítica capaz de detectar e quantificar metronidazol na forma farmacêutica gel por cromatografia líquida de alta eficiência, esta metodologia será utilizada no estudo de degradação forçada com o objetivo de utilização posterior como método indicativo de estabilidade.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **MATERIAIS E REAGENTES**

As matérias-primas utilizadas neste estudo foram: Metronidazol micronizado (Hubei Hongyan Pharmaceutical Co. Ltd); Carboximetilcelulose sódica (Denver Especialidades Químicas); Propilparabeno (Ueno Fine Chemicals Industry, Ltd); Metilparabeno (Jiangxi Splendid Dragon Chemical Ltd); Fostato de sódio monobásico (Casa da Química); Propilenoglicol (SKC) e Glicerina branca (Química Anastacio).

Os medicamentos utilizados foram LAFEPE<sup>®</sup> Metronidazol 500mg/5g Geleia Vaginal LOTE 14010127 e o referência Flagyl<sup>®</sup> Gel Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda LOTE 4V5002.

Reagentes utilizados nas análises: água ultrapura; N-N Dimetilformamida, Fosfato de potássio e Metanol todos da marca Merck<sup>®</sup>.

### **EQUIPAMENTOS**

Todos os equipamentos utilizados no desenvolvimento deste trabalho encontravam-se calibrados e certificados. Foram utilizados: Balança analítica Shimadzu modelo AW220, Agitador mecânico Fisatom modelo 713d, Batedeira planetária Arno modelo BPA - série LC, pHmetro Tecnal, espectrofotômetro modelo Cary 50, Lavadora ultrassônica Unique modelo USC-1880 e cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) Hitachi Elite Lachrom - Merck<sup>®</sup> equipado com bomba quaternária L-2130, auto injetor L-2200, detector de arranjo de diodo (DAD) L-2455 e forno para coluna. L-2300, dotado de bomba de filtro a vácuo.

### **MÉTODO PARA O DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO**

O desenvolvimento farmacotécnico industrial foi realizado através de uma planificação qualitativa e quantitativa dos excipientes na qual houve variação na composição, nos percentuais e no procedimento de manipulação dos lotes. Os tamanhos variaram de 100 a 1.000g.

As matérias-primas foram pesadas separadamente e acrescentadas em etapas. A etapa A foi constituída pela solução conservante, composta pelos parabenos e propilenoglicol. A etapa B composta por fosfato monobásico de sódio, o ativo metronidazol e água purificada e por fim a etapa C com o agente geleificante a carboximetilcelulose (CMC). Em alguns lotes foi acrescentada a glicerina, ora na etapa A juntamente com os parabenos, ora na etapa B

dispersando o metronidazol ou ainda na etapa C dispersando o CMC, as formulações dos lotes de bancada iniciais estão apresentadas na tabela I o tamanho do lote foi de 100g.

MATERIA-PRIMA	FUNÇÃO NA FORMULAÇÃO	1402LBSS01	1402LBSS02	1402LBS03	1402LBSS04	1402LBSS05
Metronidazol	Principio ativo	X	X	X	X	X
Metilparabeno	Conservante	X	X	X	X	X
Propilparabeno	Conservante	X	X	X	X	X
Fosfato monobásico de sódio	Agente tamponante	X	X	X	X	X
(CMC) Carboximetilcelulose pH600 a 1200	Agente geleificante	X	X	X	X	X
Glicerina	Umectante/ dispersante	-	-	4,0	2,0	-
Propilenoglicol	Umectante / dispersante	2,0	6,0	-	2,0	2,0
Água Purificada	Veículo	X	X	X	X	X

TABELA I – Composição qualitativa e quantitativa (% p/p) das formulações de bancadas

O lote de bancada 1402LBSS01 foi manipulado com água a temperatura ambiente, sem adição de glicerina, em um béquer foi acrescentada a água, o fosfato monobásico e o metronidazol (etapa 2), sob agitação com auxílio de agitador mecânico, foi adicionada a carboximetilcelulose (etapa 3) e por fim adicionada a etapa 1 (solução de conservantes). No lote 1402LBSS02 foi adicionada a etapa1, seguida da etapa 3 e por fim a etapa 2, a água utilizada também estava na temperatura ambiente e sem adição de glicerina. No lote 1402LBSS03 parte da água foi aquecida a 70°C, na qual foram solubilizados os parabens constituindo a etapa 1, neste lote foi retirado o propilenoglicol, em seguida foi adicionada a dispersão de CMC em glicerina, numa temperatura em torno de 60°C e por fim acrescentado o ativo, etapa 2. No lote 1402LBSS04 foi adicionada a solução conservante, etapa 1, seguida da etapa 2 com a água em temperatura ambiente e por fim acrescentada CMC dispersa na glicerina, etapa 3. Para finalização da planificação qualitativa foi formulado o lote de bancada 1402LBSS05, partindo da solução conservante etapa 1, seguida da etapa 2 com água na temperatura ambiente foi acrescida a CMC.

As variações na concentração dos excipientes propilenoglicol e glicerina foram realizadas com o objetivo de se obter uma formulação com procedimento de manipulação

com facilidade de incorporação do CMC e adequado ao processo produtivo além da diminuição dos custos de produção.

Foi realizada uma segunda planificação quantitativa com as formulações de dez lotes de bancadas do 1402LBSS06 ao 1404LBSS15, em que o tamanho do lote foi duplicado, passando a ser de 200g. As formulações obtidas foram avaliadas quanto às características organolépticas e físico-químicas, e a evolução do desenvolvimento farmacotécnico permitiu a obtenção de uma formulação com manipulação adequada ao processo industrial. A partir destas avaliações foram selecionadas duas formulações as quais tiveram o tamanho do lote aumentado em cinco vezes, passando a ser de 1.000g, estes lotes foram manipulados em batedeira planetária de bancada.

A manipulação foi realizada inicialmente com a adição do propilenoglicol e os parabenos, após solubilização foi adicionada a água purificada em temperatura ambiente, o fosfato monobásico e o metronidazol, sobre agitação constante em batedeira planetária. A principal diferença entre os lotes foi à incorporação da carboximetilcelulose, no lote 1404LBSS16 a incorporação se deu através de dispersão do CMC em glicerina e no lote 1405LBSS17 sem a adição de glicerina.

## **METODO PARA DOSEAMENTO DO GEL**

O método para determinação do teor seguiu a metodologia previamente validada. Para o preparo do padrão foi pesado padrão de metronidazol, transferido para balão volumétrico, acrescentado solvente orgânico para solubilizar o ativo e completado o volume com metanol. Em seguida realizou-se outra diluição para obter a concentração final de 0,02mg/mL.

Para quantificação dos lotes de bancadas e dos medicamentos (Flagyl<sup>®</sup> e LAFEPE<sup>®</sup>) foram pesados quantidade suficiente do gel, equivalente a 100mg do ativo e procedeu-se conforme o preparo do padrão, para obtenção da concentração final de 0,02mg/mL. A medida das absorvâncias foi realizada em espectrofotômetro no comprimento de onda de 308nm, utilizando o metanol como branco. As análises foram realizadas em triplicata.

## **METODO PARA DETERMINAÇÃO DO TEOR E IMPUREZAS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA**

O desenvolvimento da metodologia analítica indicativa de estabilidade seletiva ao princípio ativo metronidazol e seus produtos de degradação por cromatografia líquida de alta eficiência, foi baseado na metodologia analítica descrita na Farmacopéia Portuguesa VIII-2005 pág. 2494, com modificações para avaliação da forma farmacêutica.

Seguindo o método descrito na farmacopéia portuguesa foram pesados 50mg do padrão de metronidazol e transferidos para balão volumétrico de 100mL. Foram adicionados 5,0mL da fase móvel (composta por tampão fosfato de potássio 70% e metanol 30%), a amostra foi sonicada por 5 minutos e o volume foi completado com fase móvel (solução problema). Foi retirado 1,0mL da solução problema e transferido para balão volumétrico de 100mL, tomou-se uma alíquota de 1,0mL da solução anterior para balão volumétrico de 10mL e o volume foi completado com fase móvel (FM). Para a preparação da amostra contaminada com a impureza A, foram pesados 5,0mg desta impureza e transferidos para balão volumétrico de 100mL, adicionando 10,0mL da solução problema e completando o volume para 100mL com FM (Padrão B). Foram transferidos 1,0mL do padrão B para balão volumétrico de 100mL e o volume foi completado com FM. As amostras foram preparadas em triplicata.

Para determinação da concentração de análise foi realizado um estudo com a preparação das amostras em diferentes concentrações. Foram pesados 50mg do metronidazol padrão e diluídos em balão volumétrico de 100mL com fase móvel, deste foram retirados separadamente 10,0mL; 5,0mL e 1,0mL; transferidos para diferentes balões de 100mL e completado o volume com fase móvel. Obtendo as concentrações de 0,05; 0,025 e 0,005 mg/mL. As amostras foram preparadas em triplicata.

Para a determinação do teor do metronidazol no produto farmacêutico gel vaginal foi necessário realizar a extração do ativo metronidazol da forma farmacêutica, desta forma foi desenvolvida uma metodologia de extração baseada no método espectrofotométrico previamente citado.

Foram testados três procedimentos para extração das amostras, A, B e C. No método A foi pesado 50mg do gel de metronidazol em béquer de vidro de 50mL, foram adicionados 10mL de N,N dimetilformamida e foi promovido o aquecimento em banho-maria até solubilização. Em seguida, o conteúdo foi transferido para balão de 100mL adicionado FM e sonicado por 15 minutos, posteriormente completado com FM. Foram retirados 5mL desta

solução e transferidos para balão de 50mL completado com fase móvel. Para o método de extração B foi pesado 50mg do gel de metronidazol adicionado 10mL da FM e aquecido em banho-maria até solubilização, em seguida foi transferido para balão de 100mL e adicionado FM e em seguida sonicado durante 15 minutos, posteriormente completado com FM. Filtrado e retirado 5mL desta solução e transferido para balão de 50mL completado com FM. O método de extração C também foi pesado 50mg do gel de metronidazol, foi adicionado 10mL de FM, homogeneizou sem o aquecimento em banho-maria, foi transferido para balão de 100mL completado com FM e sonicado por 30 minutos. As leituras das amostras das extrações A, B e C foram realizadas em triplicatas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os lotes de bancadas 1402LBSS01 ao 1402LBSS05 foram manipulados com tamanho de lote 100g, as características organolépticas apresentaram resultados satisfatórios apenas no primeiro lote, porém nos outros lotes ocorreu a presença de grumos, os resultados físico-químicos de pH e teor se apresentaram dentro das especificações.

Foi realizada uma segunda planificação quantitativa, com tamanho do lote passando a ser de 200g. Foram manipulados dez lotes pilotos, foram realizadas modificações nos percentuais do propilenoglicol e da glicerina das formulações, todas as preparações foram avaliadas quanto as características organolépticas, o pH e o teor.

Foi verificado que a manipulação com a água na temperatura ambiente e a adição da carboximetilcelulose sobre a água, favorecem a formação de um gel uniforme e sem grumos. Sendo assim, foram manipulados dois lotes pilotos 1404LBSS016 e o 1405LBSS17 com o tamanho do lote de 1000g.

A formulação selecionada foi a do lote 1405LBSS17 com propilenoglicol e sem glicerina e com a água a temperatura ambiente, com esta fórmula foi possível retirar a etapa de aquecimento do processo produtivo o que reduzirá os custos de produção. A formação de grumos se dava quando a temperatura da água estava a 60°C, ou quando a versão de água sobre o CMC. O gel obtido está apresentado na Figura 2.



FIGURA 2: Gel de Metronidazol lote 1404LBSS17

Na tabela II abaixo, estão apresentados os resultados das características organolépticas e das análises físico-químicas da seqüência dos lotes manipulados até a obtenção da formulação selecionada. Todos os lotes pilotos foram analisados. A determinação do teor foi pelo método de espectrofotometria.

ANALISES	ESPECIFICAÇÕES	1402LBSS01	1402LBSS06	1404LBSS17
<b>Características organolépticas</b>	Levemente amarelado Uniforme, sem presença de grumos	CONFORME	CONFORME	CONFORME
<b>pH</b>	4,0 a 6,5. USP 30, pág. 2654	5,85	5,94	5,91
<b>Teor</b>	90 a 110% (450 a 550 mg/5g)	90,34%	99,11%	96,55%

TABELA II – Resultados das análises organolépticas e físico-química.

O desenvolvimento da metodologia analítica indicativa de estabilidade seletiva ao princípio ativo metronidazol e substâncias relacionadas por cromatografia líquida de alta eficiência foi realizado, conforme as etapas descritas abaixo.

Foi reproduzido o método descrito na farmacopéia Portuguesa VIII para substâncias relacionadas de metronidazol, analisando a substância química de referência (SQR)

metronidazol isolada na concentração descrita no método 0,0005mg/mL (Figura 3). O cromatograma obtido apresenta baixa absorvância devido a baixa concentração do ativo.

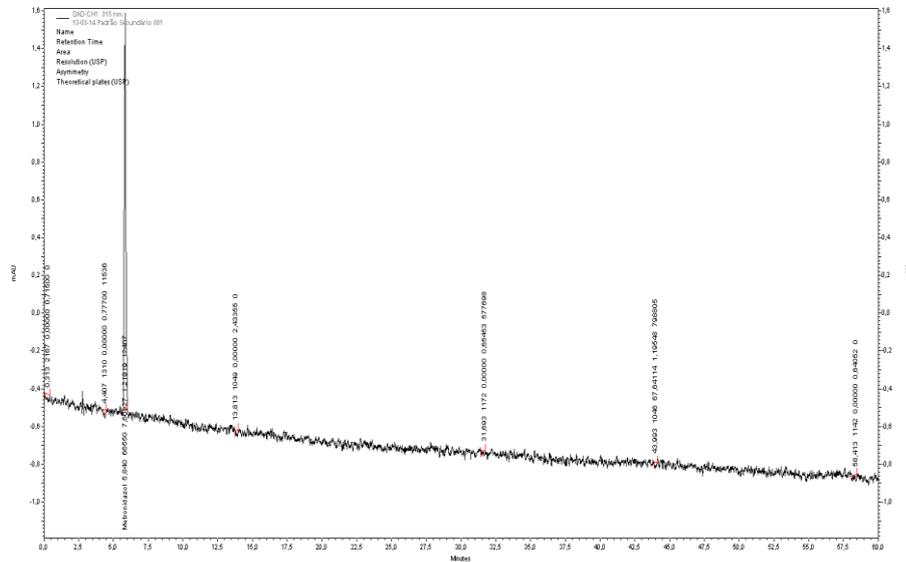


FIGURA 3 – Cromatograma da SQR metronidazol na concentração de 0,0005mg/mL

Com o intuito de melhorar a relação sinal ruído entre linha de base e o pico do metronidazol foi realizado testes com diferentes concentrações do ativo (0,5; 0,05; 0,025 e 0,005mg/mL), sendo a concentração de 0,05mg/mL a que apresentou melhor resultado conforme apresentado na Figura 4.

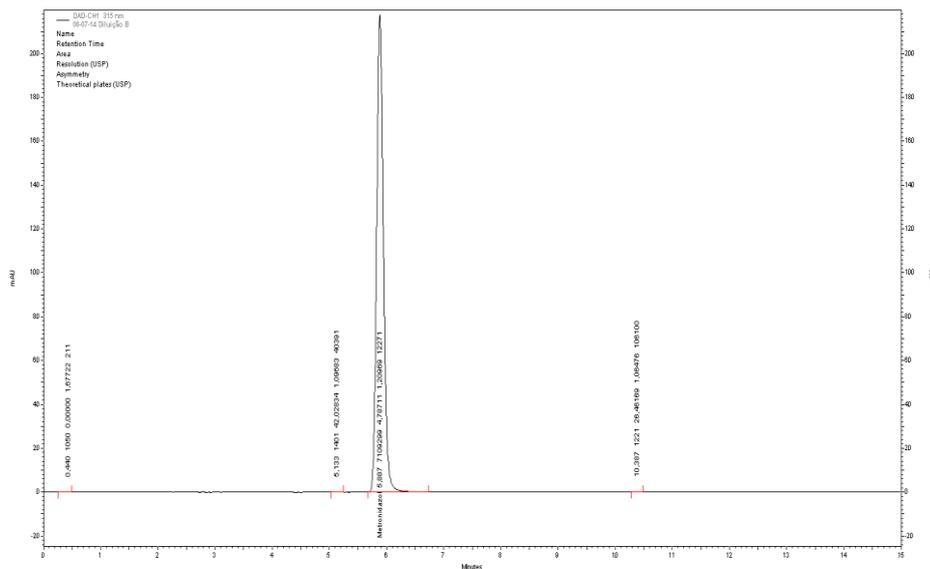


FIGURA 4 – Cromatograma da SQR metronidazol na concentração de 0,05mg/mL

Definida a concentração do teste, foi analisada a solução da SQR metronidazol na concentração de 0,05mg/mL e da substância relacionada A de metronidazol na concentração de 0,05mg/mL (padrão misto), com o objetivo de verificar a especificidade do método (figura 5). A resolução entre os picos foi de 3,59 valor maior que o preconizado na monografia do produto que era no mínimo de 2,0.

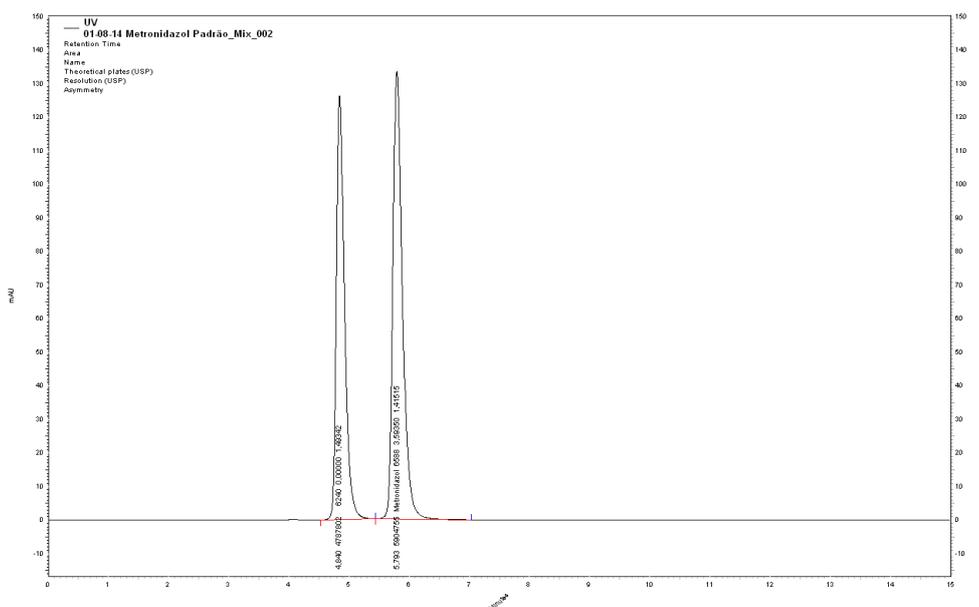


FIGURA 5 – Cromatograma da SQR metronidazol e da substância relacionada A, ambos na concentração de 0,05mg/mL.

Para determinação do teor do gel se faz necessário a disponibilização do ativo da forma farmacêutica e para isso foram testadas três metodologias para extração, conforme descrito anteriormente. A metodologia que utilizou N,N-dimetilformamida, e diluente (tampão fosfato de potássio e metanol - 70:30), com aquecimento em banho-maria, foi a escolhida por apresentar teor de 98,71% e o CV% de 2,74, dentro dos limites especificações na Farmacopéia Brasileira (F. BRAS. 5. p. 572), os resultados das análises estão apresentados na Tabela III.

	<b>Amostra A</b>	Amostra B	Amostra C
Amostra 001	<b>95,67</b>	93,79	82,75
Amostra 002	<b>100,84</b>	116,26	65,93
Amostra 003	<b>99,63</b>	96,89	84,12
Média	<b>98,71</b>	102,31	77,60
Desvio Padrão	<b>2,71</b>	12,18	10,13
CV%	<b>2,74</b>	11,90	13,05

TABELA III – Estudo de extração do metronidazol gel.

Amostra A: N,N-dimetilformamida, Fase móvel ,banho-maria e sonicado 15 minutos.

Amostra B: Fase móvel, banho-maria e sonicado 15 minutos.

Amostra C: Fase móvel, sonicado por 30 minutos

**Etapa 1:** Propilenoglicol+Parabenos / **Etapa 2:**Metronidazol+Fosfato+Água / **Etapa 3:**Carboximetilcelulose c/ ou s/ Glicerina

MATERIA-PRIMA	1402L BSS01	1402L BSS02	1402L BSS03	1402L BSS04	1402L BSS05	1402L BSS06	1402L BSS07	1402L BSS08	1402L BSS09	1403L BSS10	1403L BSS11	1403L BSS12	1404L BSS13	1404L BSS14	1404L BSS15	1405L BSS16	1405L BSS17
Metronidazol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Metilparabeno	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Propilparabeno	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fosfato	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CMC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glicerina	X	X	4,0	2,0	X	X	2,0	8,0	8,0	2,0	11	X	X	X	12	12	X
Propilenoglicol	2,0	6,0	X	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	8,0	2,0	2,0	10	10	10	10	10
Água purificada	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tamanho lote	100g	100g	100g	100g	100g	200g	200g	200g	200g	1.000g	1.000g	200g	200g	200g	200g	1.000g	1.000g

TABELA IV – Composição qualitativa e quantitativa (% p/p) das formulações dos lotes pilotos

Lotes	1402LBSS01	1402LBSS02	1402LBSS03	1402LBSS04	1402LBSS05	1402LBSS06	1402LBSS07
Temperatura	AMBIENTE	AMBIENTE	Δ (á quente)	AMBIENTE	AMBIENTE	AMBIENTE	AMBIENTE
Procedimentos	<p>1: Em um becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 2 % propilenoglicol</p> <p>2: Em outro becker com água foi solubilizado o fosfato e disperso o metronidazol</p> <p>3: adicionado no béquer principal o CMC. Sob agitação mecânica</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 1 sobre a Etapa 2 e sobre eles a Etapa 3.</p> <p>Em agitação mecânica.</p>	<p>1: Em um becker foi adicionado os parabenos e solubilizados em 6% propilenoglicol e adicionado o CMC</p> <p>2: Em outro becker com água foi solubilizado o fosfato e disperso o metronidazol</p> <p>Sob agitação mecânica</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a etapa 1 na etapa 2</p> <p>Em agitação mecânica.</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionado os parabenos e solubilizados em água <b>quente a 60°C.</b></p> <p>2: Em outro Becker com água foi solubilizado o Fosfato e disperso o metronidazol.</p> <p>3: CMC foi levigado c/ 4% de glicerina. Sob agitação mecânica</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 3 na Etapa 1 e sobre elas a Etapa 2.</p> <p>Em agitação mecânica</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionado os parabenos solubilizados em 2% propilenoglicol.</p> <p>2: Em outro Becker com água foi solubilizado o fosfato e disperso o metronidazol .</p> <p>3: CMC levigado c/ 2% glicerina Sob agitação mecânica</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 3 na Etapa 1 e elas sobre a Etapa 2.</p> <p>Em agitação mecânica</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 2% propilenoglicol</p> <p>2: Em outro Becker com parte da água solubilizado o fosfato e disperso o metronidazol.</p> <p>3: Em outra parte da água adicionou-se o CMC sob agitação até formar gel.</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 2 na Etapa 3 e sobre elas a etapa 1</p> <p>Em agitação mecânica</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 2% propilenoglicol</p> <p>2: Em outro Becker com parte da água solubilizado o fosfato e disperso o metronidazol.</p> <p>3: Em outra parte da água adicionou-se o CMC sob agitação até formar gel.</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 2 na Etapa 3 e sobre elas a etapa 1.</p> <p>Em agitação mecânica</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 2% propilenoglicol</p> <p>2: Em outro Becker com água foi solubilizado o fosfato e disperso metronidazol.</p> <p>3: Carboximetilcelulose levigado c/ a glicerina</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 1 na Etapa 3 e elas sobre a etapa 2.</p> <p>Em agitação mecânica</p>
Versão do CMC	CMC→H2O	CMC→H2O	CMC←H2O	CMC→H2O	CMC←H2O	CMC→H2O	CMC←H2O
Tamanhos	100g	100g	100g	100g	100g	200g	200g

TABELA V – Procedimentos das formulações dos lotes pilotos 1402LBSS01 a 1402LBSS07

<b>Lotes</b>	<b>1402LBSS08</b>	<b>1402LBSS09</b>	<b>01403LBSS010</b>	<b>1403LBSS011</b>	<b>1403LBSS012</b>	<b>1403LBSS013</b>
<b>Temperaturas</b>	<b>AMBIENTE</b>	<b>AMBIENTE</b>	<b>AMBIENTE</b>	<b>AMBIENTE</b>	<b>AMBIENTE</b>	<b>AMBIENTE</b>
<b>Procedimentos</b>	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizado em 2% propilenoglicol.</p> <p>2: Em outro Becker com água foi solubilizado o fosfato e disperso o metronidazol.</p> <p>3: O Carboximetilcelulose disperso na glicerina 8%</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 1 na Etapa 2 e sobre elas a Etapa 3.</p> <p>Em agitação mecânica</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 2% propilenoglicol.</p> <p>2: Em outro Becker com água foi solubilizado o fosfato e disperso o metronidazol.</p> <p>3: O Carboximetilcelulose dispersado na glicerina 8%</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 1 na Etapa 2 e elas sobre a Etapa 3.</p> <p>Em agitação mecânica</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 8% propilenoglicol</p> <p>2: Em outro Becker com água foi solubilizado o fosfato e disperso o Metronidazol.</p> <p>3: O Carboximetilcelulose dispersado na glicerina 2%</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 1 na Etapa 2 e sobre elas a Etapa 3.</p> <p>Agitação em batedeira</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 2% propilenoglicol.</p> <p>2: Em outro Becker com água foi solubilizado o fosfato e disperso o metronidazol.</p> <p>3: O Carboximetilcelulose dispersado na glicerina 11%</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 1 na Etapa 2 e sobre elas a Etapa 3.</p> <p>Agitação em batedeira</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 2% propilenoglicol.</p> <p>2: Em outro Becker com água foi solubilizado o fosfato e disperso o metronidazol e CMC.</p> <p>Sob agitação mecânica.</p> <p><b>Então:</b> Verteu-se a Etapa 1 na Etapa 2.</p> <p>Em agitação mecânica</p>	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 10% propilenoglicol .</p> <p>No mesmo Becker foi disperso o metronidazol , em seguida a água com o fosfato.</p> <p>2: O Carboximetilcelulose adicionado aos pouco com agitação constante.</p> <p><b>Então:</b> Em mesmo recipiente adicionados a Etapa 1 os excipientes da Etapa 2, e aos poucos , o CMC.</p> <p>Em agitação mecânica</p>
<b>Versão do CMC</b>	<b>CMC→H2O</b>	<b>CMC←H2O</b>	<b>CMC→H2O</b>	<b>CMC→H2O</b>	<b>CMC→H2O</b>	<b>CMC→H2O</b>
<b>Tamanhos</b>	<b>200g</b>	<b>200g</b>	<b>1000g</b>	<b>1000g</b>	<b>200g</b>	<b>200g</b>

TABELA VI – Procedimentos das formulações dos lotes pilotos 1402LBSS08 a 1403LBSS013.

Lotes	1404LBSS014	1404LBSS015	1405LBSS016	1405LBSS017
Temperaturas	AMBIENTE	AMBIENTE	AMBIENTE	AMBIENTE
Procedimentos	<p>1: Em um Becker foi adicionados os parabenos e solubilizados em 10% propilenoglicol, no mesmo Béquer foi disperso o metronidazol.</p> <p>2: Em outro Becker com a água foi solubilizado o fosfato, e acrescentado aos poucos o Carboximetilcelulose com agitação constante, até a formação do gel.</p> <p><b>Então:</b> Em mesmo recipiente adicionados a Etapa 1 e o metronidazol e vertidos aos pouco sobre a Etapa 2.</p> <p>Em agitação mecânica</p>	<p>1: Em um béquer foi adicionados os parabenos e solubilizados em 10% propilenoglicol, no mesmo Béquer foi disperso o metronidazol, em seguida acrescentado a água com o Fosfato.</p> <p>2: O Carboximetilcelulose foi disperso em 12% de glicerina, e adicionado na etapa 1 em agitação constante até a formação do gel.</p> <p><b>Então:</b> Em mesmo recipiente adicionados a Etapa 1 o metronidazol e a água com o fosfato, neste vertidos aos pouco a Etapa 2.</p> <p>Em agitação mecânica</p>	<p>1: Em um béquer foi adicionados os parabenos e solubilizados em 10% propilenoglicol, no mesmo béquer foi disperso o metronidazol, em seguida acrescentado a água com o Fosfato.</p> <p>2: O Carboximetilcelulose foi disperso em 12% glicerina em agitação constante, e adicionado na etapa 1 até a formação do gel.</p> <p><b>Então:</b> Em mesmo recipiente adicionados a Etapa 1, o metronidazol e a água com fosfato, neste vertidos aos pouco a Etapa 2.</p> <p>Agitação em batedeira</p>	<p>1: Em um béquer foi adicionados os parabenos e solubilizados em 10% do propilenoglicol, no mesmo béquer foi disperso o metronidazol, em seguida acrescentado a água com o fosfato solubilizado.</p> <p>2: Carboximetilcelulose acrescentado aos pouco e com agitação constante, até a formação do gel.</p> <p><b>Então:</b> Em mesmo recipiente adicionados a Etapa 1 e o metronidazol e a água com o fosfato, e neste mesmo recipiente foi vertido aos pouco a Etapa 3, ou seja, o CMC.</p> <p>Agitação em batedeira</p>
Versão do CMC	CMC→H2O	CMC→H2O	CMC→H2O	CMC→H2O
Tamanhos	200g	200g	1000g	1000g

TABELA VII - Procedimentos das formulações dos lotes pilotos 1404LBSS014 a 1405LBSS017

<b>ASPECTOS ORGANOLÉPTICOS</b>	<b>1405LB SS017</b>	<b>1402LB SS01</b>	<b>1402LB SS02</b>	<b>1402LB SS03</b>	<b>1402LB SS04</b>	<b>1402LB SS05</b>	<b>1402LB SS06</b>	<b>1402LB SS07</b>	<b>1402LB SS08</b>	<b>1402LB SS09</b>	<b>1403LB SS010</b>	<b>1403LB SS011</b>	<b>1403LB SS012</b>	<b>1403LB SS013</b>	<b>1404LB SS014</b>	<b>1404LB SS015</b>	<b>1405LB SS016</b>
<b>pH</b>	5,91	5,85	5,94	5,85	5,92	5,96	5,92	5,90	5,89	5,91	5,90	5,84	5,83	5,94	5,96	5,90	5,90
<b>COR</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>ASPECTO</b>	Conforme	Conforme	GRUMOS	GRUMOS	GRUMOS	GRUMOS	Conforme	GRUMOS	GRUMOS	GRUMOS	GRUMOS	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

TABELA VIII- Resultados organolépticos dos lotes pilotos 1402LBSS01 a 1405LBSS017.

## CONCLUSÃO

O lote de bancada 1405LBSS017 obtido após a planificação quali e quantitativa apresentou resultados satisfatórios, o gel de metronidazol 500mg/5g foi manipulado com água na temperatura ambiente o que facilitou a homogeneização da carboximetilcelulose, o produto apresentou características organolépticas satisfatórias. Quando comparado ao produto atualmente produzido, a nova formulação possui menor custo de fabricação.

O método farmacopeico otimizado é capaz de quantificar o metronidazol e a substância relacionada A em matéria-prima. Foi realizada uma adequação para a extração do ativo no produto acabado utilizando N,N-dimetilformamida e aquecimento. O lote de bancada do gel vaginal utilizando a metodologia por CLAE descrita apresentou teor de 98,71%. Para avaliação do método, como indicativo de estabilidade, este será testado no fármaco, produto acabado e placebo de metronidazol submetidos à degradação forçada, com o objetivo de identificar e/ou quantificar os produtos de degradação.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

ALVES, GUSTAVO TALIERI, **Estudo da estabilidade de uma formulação em gel de Metronidazol**. Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, SP, 2010.

BRASIL. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. **Guia para a realização de estudos de estabilidade**. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005.

BRASIL. Informe Técnico nº 01, de 15 de julho de 2008 - Esclarecimento sobre o item 2.9 do anexo da Resolução RE nº1 de 29/07/2005, que trata do **Guia para realização dos estudos de estabilidade** [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 15 jul. 2008.

**FARMACOPÉIA BRASILEIRA**- volume I E II – 5ª edição – 2010. pag. 572

**FARMACOPÉIA PORTUGUESA** – volume VIII - 2005 pag. 2494 e 2495

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. São Paulo: ed. Guanabara Koogan, edição 200/2001. 18.37 p.

MACIEL, GP, Tiana T, Geraldo ADC, **Aspectos Clínicos, patogêneses e diagnóstico de *Trichomonas vaginalis***. J. Bras. Patol.Med. Lab. Jun 2004, V. 40, n.3, p. 152-60.

NGWA, G. **Forced degradation as an integral part of HPLC stability-indicating method development**. Drug Delivery Technology, v. 10, n. 5, 2010

Rabiee AS, Bazmani, M, Matini, MF. **Comparison of Resistant and Susceptible Strains of *Trichomonas vaginalis* to Metronidazole Using PCR Method**. Iranian J. Parasitol. 2012, Vol. 7, N.3, p.24-30.

SERAFIM, E.O.P., *et al.* **Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, n. 1, 2007.

SILVA K.E.R.; ALVES L.D.S.; SOARES M.F.R.; PASSOS R.C.S.; FARIA A.R.; ROLIM NETO P.J. **Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica** Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2009, 30(2):129-135.

SOUZA, R.M.L.; SOARES SOBRINHO, J.L.; SANTANA, A.K.M.; LA ROCA, M.F.; GRANGEIRO JUNIOR S., NUNES L.C.C.; ROLIM NETO, P.J. **Desenvolvimento de comprimidos de mebendazol e avaliação comparativa com dois genéricos disponíveis no mercado.** Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., 2006, V. 27, n.2, p.139-144.

YELLANKI S.K.; NAVEEN K.N.; SHARADA G, SAMBIT K.D. **Development of Metronidazole intravaginal gel for the treatment of bacterial vaginosis: Effect of Mucoadhesive Natural Polymers on the Release of Metronidazole.** International Journal of PharmTech Research. Jul-Sep 2010, Vol.2, Nº.3, p.1746-1750.

<http://www.answers.com/library/Biochemistry+Dictionary-cid-51394> (FIGURA-I)

## ANEXO

### NORMAS DE SUBMISSÃO:

A **REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** tem por finalidade publicar os seguintes tipos de publicação: **Artigos originais** relacionados com as áreas de conhecimento das Ciências Farmacêuticas, **Trabalhos de atualização ou de revisão**, que serão incluídos quando solicitados a especialistas pela Comissão de Publicações ou quando submetidos em forma de Abstract para avaliação quanto ao interesse. Ressalta-se a necessidade de se incluir visão crítica dos autores, inserindo os seus trabalhos no tema e avaliando em relação ao estado de arte no País. **Notas Prévias** relativas a novas metodologias e resultados parciais, cuja originalidade justifique a publicação rápida. Nesse caso, o limite é de 2.000 palavras, excluindo-se tabelas, figuras e referências. Pode-se incluir, no máximo, uma figura, tabela e 10 referências. **Resenhas** elaboradas por especialistas segundo sugestão da Comissão de Publicações. Suplementos temáticos e aqueles relativos a eventos científicos podem ser publicados mediante aprovação prévia da Comissão de Publicações. Os trabalhos elaborados por especialistas nacionais e estrangeiros podem ser apresentados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Devem ser originais e inéditos e destinar-se exclusivamente à **REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/ Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**.

### Escopo e política

### Forma e preparação de manuscritos

#### Instruções para apresentação dos trabalhos

##### 1. Estrutura dos originais

##### 1.1. Cabeçalho: constituído por:

- Título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.
- Autor(es) por extenso, indicando a(s) instituição(ões) a(s) qual(is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrônico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

**1.2 Resumo (em português):** deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

**1.3 Unitermos:** devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de

natureza genérica e observando o limite máximo de 6(seis) unitermos.

**1.4 Introdução:** deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

**1.5 Material e Métodos:** a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

**1.6 Resultados e Discussão:** deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

**1.7 Conclusões:** Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

**1.8 Resumo em inglês (ABSTRACT):** deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

**1.9 Unitermos em inglês:** devem acompanhar os unitermos em português.

**1.10 Agradecimentos:** devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

**1.11 Referências:** devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

## 2. Apresentação dos originais

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço duplo). Utilizar Programa Word for Windows. Os autores devem encaminhar o trabalho acompanhado de carta assinada pelo autor de correspondência, que se responsabilizará pela transferência dos direitos à RBCF.

## 3. Informações adicionais

**3.1 Citação bibliográfica:** As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), com apenas a inicial em maiúsculo e seguida do ano de publicação. No caso de haver mais de três

autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão et al. (*em itálico*)

**3.2 Ilustrações:** As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias, etc) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser, também, apresentados em arquivos separados e reproduzidas em alta resolução (800 dpi/bitmap para traços) com extensão tif. e/ou bmp. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em papel vegetal ou impressora a laser.

Ilustrações coloridas somente serão publicadas mediante pagamento pelos autores.

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas na apresentação no texto e na citação com apenas a inicial em maiúsculo.

**3.3 Nomenclatura:** pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.