

PRIMERAS ETAPAS DEL DESARROLLO MEDIANTE QbD DE FILMS MUCOADHESIVOS PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES VAGINALES

Annibal Torregrosa (1), Ana Ochoa (1), Emma Parente (2), Eduardo Savio (3)

(1) Farmacotecnia. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

(2) Química cosmética. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

(3) Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), Ricaldoni 2010, Montevideo 11600, Uruguay

Introducción

Los films vaginales son sistemas matriciales en forma de láminas delgadas que permiten vehiculizar ingredientes farmacéuticos activos (IFA). Por sus características, son ideales para el tratamiento de afecciones vaginales. Poseen buena apariencia, suavidad y flexibilidad, y su sencilla colocación no requieren aplicador, evitando posibles lesiones mecánicas durante la inserción. Los films mucoadhesivos además, están diseñados para hidratarse en contacto con los fluidos vaginales, prolongando su tiempo de residencia y permitiendo que el activo se vaya liberando por difusión. Las formas farmacéuticas vaginales tradicionales (óvulos, comprimidos y geles) en cambio, suelen resultar incómodas, requerir aplicadores y presentar tiempo de residencia corto.

El objetivo del presente trabajo fue diseñar las primeras etapas del desarrollo de films mucoadhesivos vaginales mediante calidad por diseño (QbD). En una etapa posterior se incorporará el IFA seleccionado (metronidazol). El metronidazol es un agente antiprotozoario y antibacteriano utilizado para tratar infecciones vaginales.

Desarrollo:

El estudio de desarrollo se planificó aplicando herramientas de QbD. Hasta el momento, se definió el perfil de calidad del producto, se identificaron los atributos críticos de calidad (CQAs), se exploraron polímeros y se seleccionaron los demás excipientes, se realizó un análisis inicial de riesgo para identificar los atributos críticos de materiales (CMAs), y se fabricaron y caracterizaron films placebo a partir de formulaciones preliminares en las cuales se ensayaron diferentes proporciones entre los polímeros. Asimismo, fueron previstas propiedades del IFA a incorporar, tales como solubilidad y compatibilidad con los excipientes. El proceso de fabricación fue definido en estudios previos.

Materiales y métodos:

Materiales empleados: k-carragenina, goma xantana, propilenglicol, metilparabeno, ácido láctico y agua purificada.

Proceso de fabricación: se calentó el agua con propilenglicol a 80°C, se disolvió el parabeno y se dispersaron los polímeros, se ajustó pH a 4.5, y manteniendo la temperatura, se

moldearon los films en placas. Se secaron en estufa durante 15 horas a 40 °C. Finalmente, se obtuvieron films de 2.5 x 5.0 cm.

Caracterización: se evaluaron atributos de adhesión y comportamiento de hinchamiento y elongación, midiendo fuerza de despegue, capacidad de hinchamiento, elongación hasta rotura, resistencia al plegado y esfuerzo tensil máximo (ETM).

Resultados:

Los films formulados con mayor porcentaje de carragenina que de goma xantana, resultaron quebradizos. Se optó

por proporciones iguales de ambos polímeros, las cuales produjeron films promisorios de buena adhesión (fuerza de despegue > 1,0 N), muy flexibles (58% de elongación hasta rotura y 1.6 N/mm² de ETM).

Conclusiones:

Las primeras etapas del desarrollo han permitido obtener films prometedores y sentar las bases científicas para continuar hacia las etapas de optimización siguientes para una fórmula que vehicule metronidazol para la vía vaginal.