

SUSPENSIÓN ORAL DE BENZOATO DE METRONIDAZOL

INTRODUCCIÓN

El metronidazol es un medicamento antiinfeccioso perteneciente al grupo de los nitroimidazoles, que generalmente se utiliza para el tratamiento de infecciones debidas a parásitos protozoarios y bacterias anaerobias frente a las que es activo, tales como: Lamblisis, amebiasis intestinal y hepática, infecciones por bacterias anaerobias causadas por *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* y otras bacterias anaerobias como *Prevotella sp* y *Veillonella sp* y, asimismo, en afecciones causadas por *Trichomonas* (uretritis y vaginitis). Ejerce por tanto una triple acción actuando como amebicida, bactericida y tricomonocida.

Es uno de los fármacos más eficaces frente a las bacterias anaerobias y, en combinación con otros antibióticos se utiliza para la erradicación del *Helicobacter pylori*. Se utiliza también para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la diarrea asociada a los tratamientos antibióticos y la rosácea. En estomatología encuentra aplicación en el tratamiento de infecciones dentales causadas por gérmenes anaerobios y en gingivitis ulcerativas producidas por fusobacterias. En úlceras malolientes infectadas por anaerobios es uno de los tratamientos tópicos más eficaces para la erradicación del olor fétido de las mismas¹.

En la práctica galénica más extendida el metronidazol se utiliza como metronidazol base, pero también es común emplear el benzoato de metronidazol para su administración oral líquida y el hidrocloreuro de metronidazol para inyectables.

CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS DEL BENZOATO DE METRONIDAZOL.

Es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo, prácticamente insoluble en agua, poco soluble en etanol, soluble en acetona, fácilmente soluble en cloruro de metileno y muy poco soluble en éter. Se puede conservar entre 15 y 30 °C y se debe proteger de la luz.

Químicamente el benzoato de metronidazol es un ester del metronidazol, su fórmula empírica es $C_{13}H_{13}N_3O_4$ y su peso molecular es 275,3, equivaliendo 1,6 g de benzoato de metronidazol a 1 g de metronidazol base.

El benzoato de metronidazol sustituye usualmente al metronidazol base cuando se preparan composiciones orales debido a que tiene un sabor mucho menos amargo que aquél. Su solubilidad es 0,1 mg/ml frente a los casi 10 mg/ml del metronidazol base².

Los preparados acuosos de benzoato de metronidazol presentan una serie de características que pueden comprometer la estabilidad de los mismos. Hoelgaard y Moller³ pusieron de manifiesto que si bien el benzoato de metronidazol comercial se presenta en forma anhidra, cuando se disuelve en agua se transforma con facilidad en una forma cristalina monohidratada, que es termodinámicamente más estable que la

anhidra por debajo de los 37-38 °C, temperatura ésta que constituye la temperatura de transición a la fase anhidra de nuevo.

La formación del hidrato se sustancia en breves semanas y se caracteriza por un drástico incremento del tamaño de las partículas del benzoato de metronidazol, particularmente a temperaturas bajas, inferiores a 8 °C, que podrá comprometer de forma notable la estabilidad de la suspensión preparada no sólo por incrementarse la capacidad de precipitación de las partículas sino, también, porque el monohidrato es especialmente sensible a sufrir alteraciones fotoquímicas que se manifiestan en que adquiere rápidamente una coloración amarilla cuando se expone a la luz.

Por tanto, dado que las suspensiones de la forma monohidratada son termodinámicamente estables por debajo de 38 °C, la posible variación en la biodisponibilidad de éste principio activo se deberá a la utilización del mismo en su forma anhidra o monohidratada debido a las diferencias en el tamaño de sus partículas y los problemas de suspensión que conlleva, y no a las diferencias en la actividad termodinámica de las mismas a la temperatura corporal, temperatura que coincide prácticamente con la temperatura de transición entre dichas formas cristalinas.

IMPLICACIONES GALÉNICAS.

Zietsman y col⁴ desarrollaron hace pocos años un estudio tendente a determinar si la utilización de ciertos agentes suspensores eran capaces no sólo de impedir la precipitación o cristalización del monohidrato de benzoato de metronidazol generado en suspensiones elaboradas partiendo de la forma anhidra del mismo sino, también, si dichos agentes suspensores eran capaces de inhibir la propia conversión de la forma anhidra a la forma monohidratada e impedir así, como hemos dicho, el crecimiento cristalino de dichas partículas y su posterior precipitación. A tal fin ensayaron cuatro agentes suspensores a cinco concentraciones distintas cada uno de ellos: Silicato Aluminico Magnésico (desde 0,5% hasta 2,5%), Povidona (desde 2% hasta 6%), Goma Xantana (desde 0,55% hasta 1%) y Avicel® RC-591 (desde 0,4% hasta 1,4%).

Si bien los dos últimos agentes evitaron la sedimentación cristalina observada en las suspensiones elaboradas con los dos primeros, sólo fue el Avicel® RC-591 el que, además, evitó la formación del monohidrato de benzoato de metronidazol incluso cuando se almacenó a 5 °C, lo que parece convertirlo en un excipiente de elección para obtener una buena estabilidad en las suspensiones elaboradas con benzoato de metronidazol anhidro

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS.

Aparte de las derivadas de la inapropiada elección del agente suspensor más idóneo, que puede mermar la ingestión de la cantidad de principio activo prescrito, Mathew y col² han cuestionado la sustitución del metronidazol base por el metrodinazol benzoato para el tratamiento de infecciones gastrointestinales locales, debido a que comprobaron que éste último no se hidrolizaba significativamente a metrodinazol base y ácido benzoico en estudios realizados durante varias horas sobre composiciones simuladas de fluidos

gástricos e intestinales, resaltando que dado que la solubilidad del metronidazol base es 100 veces mayor que la del éster, sus acciones terapéuticas no pueden ser iguales.

OTROS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

Otros estudios de estabilidad llevados a cabo sin considerar la presencia o ausencia de la forma monohidratada del benzoato de metronidazol son:

1).- El realizado por Mathew y col² utilizando como vehículos Ora-Plus® y una mezcla 1:1 de Ora-Plus® y Ora-Sweet®, productos elaborados por los Laboratorios Paddock de Minneapolis. Ora-Plus® contiene agua purificada, celulosa microcristalina, carmelosa sódica, goma xantana, carragenina, ácido cítrico y sodio fosfato (buffers), simeticona como antiespumante y metilparaben y potasio sorbato como conservantes. Su pH es 4,2. Ora-Sweet® está constituido por una mezcla de agua purificada, sacarosa, glicerol, sorbitol y aroma, tamponada con ácido cítrico y sodio fosfato. Contiene metilparaben y potasio sorbato como conservantes. Su pH es también 4,2.

En estos vehículos se suspendió benzoato de metronidazol a una concentración de 16 mg/ml, equivalente a 10 mg/ml de metronidazol base, y se almacenaron durante 90 días en envases de plástico ámbar a una temperatura de 25 °C, no observándose cambios significativos ni en la apariencia física ni en el valor del pH de las suspensiones ni, por supuesto, en la concentración del principio activo.

2).- Vu y col⁵ publicaron en 2008 un estudio de estabilidad utilizando un vehículo denominado SyrSpen SF®, fabricado por Gallipot Inc., St Paul, Minnesota, que no contiene ni azúcar ni parabenos, posee una baja osmolalidad (<50 mOsmol) y un pH de 4,2.

El estudio se llevó a cabo en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C), temperatura ambiente (25°C) y en condiciones aceleradas a temperaturas de 40 °C y 55°C, durante un periodo de 360 días. Las muestras tenían una concentración de 70 mg/ml y fueron envasadas en botellas de plástico de color ámbar.

Los mejores resultados se encontraron para las muestras refrigeradas y las mantenidas a temperatura ambiente, no apareciendo cambios significativos ni en el aspecto ni en el pH de las mismas. Las variaciones obtenidas en la concentración de benzoato de metronidazol en las 11 mediciones realizadas a lo largo de los 360 días que duró el estudio fueron inferiores al 10% de la concentración inicial, obteniendo en las diferentes medidas concentraciones que oscilaron entre 67 y 75 mg/ml del principio activo.

OTRAS FÓRMULAS

Allen⁶ recoge las siguientes fórmulas de 80 mg/ml, que se diferencian solamente en el vehículo suspensor:

Metronidazol benzoato	8 g
Glicerina	c.s.
Saborizante	c.s.

Vehículo suspensor csp 100 ml

Pesar y medir cada uno de los componentes requeridos.

Mezclar el benzoato de metronidazol con la cantidad suficiente de glicerina (aproximadamente 10 ml) y batir hasta conseguir una pasta homogénea.

Añadir el saborizante y homogeneizar.

Añadir la cantidad suficiente requerida de vehículo suspensor y homogeneizar.

Vehículo suspensor estructurado:

Sorbato de potasio	0,15 g
Goma Xantana	0,15 g
Ácido cítrico anhidro	0,15 g
Sacarosa	20 g
Agua destilada csp	100 g

Transferir el sorbato potásico a un vaso de precipitados y disolver en 50 ml de agua destilada.

Calentar suavemente en placa calefactora y añadir poco a poco la goma xantana con agitación mecánica.

Incorporar el ácido cítrico y la sacarosa y seguir agitando suavemente.

Completar a volumen con agua destilada y homogeneizar.

Vehículo suspensor estructurado exento de azúcar:

Goma Xantana	0,20 g
Sacarina sódica	0,20 g
Sorbato de potasio	0,15 g
Ácido cítrico	0,10 g
Sorbitol	2 g
Manitol	2 g
Glicerina	2 ml
Agua destilada csp	100 ml

Colocar 30 ml de agua destilada en un vaso de precipitados y situarlo en una placa calefactora a calor moderado y con agitación mecánica.

Añadir poco a poco la goma Xantana sobre el remolino ocasionado por el agitador.

En otro vaso de precipitados colocar 50 ml de agua destilada y disolver la sacarina sódica, el sorbato de potasio y el ácido cítrico.

Llevar a la placa calefactora e incorporar el sorbitol, el manitol y la glicerina.

Una vez que ésta mezcla esté bien homogeneizada se le añade la dispersión de Goma Xantana antes preparada.

Completar a volumen con agua destilada.

Mezcla de vehículos comercializados:

Ora-Plus®	50 ml
Ora-Sweet®	50 ml

Mezclar y homogeneizar. (Esta preparación se corresponde con la estudiada por Mathew y col²).

Jarabe simple*:

Sacarosa	850 g
Agua destilada csp	1000 ml

*Se corresponde con el descrito por la Farmacopea USA (USP-NF. 2006)

Estabilidad y límite normativo:

Todas estas composiciones, a excepción de la estudiada por Mathew y col² que tiene verificada una estabilidad de al menos 90 días, tienen asignadas una estabilidad de 30 días coincidente con la fecha límite de uso normada, no habiendo constancia de que se haya determinado la concentración de benzoato de metronidazol existente en las mismas al cabo de esos 30 días.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sánchez-Alonso, F. Tratamiento tópico de las úlceras de decúbito con metronidazol. En: Asociación de Formulistas de Andalucía. Fórmulas de la semana. Diciembre 2010. <http://www.formulistasdeandalucia.es/>
- 2.- Mathew M, Das Gupta V, Bethea C. Stability of metronidazole benzoate in suspensions. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1994; 19: 31-34.
- 3.- Hoelgaard A, Moller N. Hydrate formation of metronidazole benzoate in aqueous suspensions. *International Journal of Pharmaceutics* 1983; 15: 213-221.
- 4.- Zietsman S, Kilian G, Worthington M, Stubbs C. Formulation development and stability studies of aqueous metronidazole benzoate suspensions containing various suspending agents. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007; 33: 191-197.
- 5.- Vu NT, Aloumanis V, Ben MJ, Kupiec TC, Patterson EK, Radke J, Erickson MA, Schneider G. Stability of metronidazole benzoate in Syrspend SF one-step suspension system. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 2008; 12 (6): 558-564.
- 6.- Allen VL. Metronidazole benzoate 400 mg/5 ml oral suspension. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 2001; 5(1): 46.

Francisco Sánchez Alonso, Ph. D.
Consultor-Asesor de Formulación Magistral
en

Farmacia SÁNCHEZ –ALONSO
C/ Sevilla 32. Armilla (Granada)
Telf 958 553 777. Fax 958 550 036
e-mail: *sevilla32@hefagra.es*

Farmacia CRUZ DE LAGOS
C/ José Luis Pérez Pujadas nº 7
18006 Granada
Tel-Fax 958 125 949
e-mail: *cruzdelagos@hefagra.es*